



HAL
open science

Endométriose : perspectives des patientes pour améliorer la prise en charge et trajectoires d'évolution des douleurs dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

Solene Gouesbet

► To cite this version:

Solene Gouesbet. Endométriose : perspectives des patientes pour améliorer la prise en charge et trajectoires d'évolution des douleurs dans la cohorte ComPaRe-Endométriose. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR023 . tel-04484918

HAL Id: tel-04484918

<https://theses.hal.science/tel-04484918>

Submitted on 1 Mar 2024

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.

Endométriose : perspectives des patientes pour améliorer la prise en charge et trajectoires d'évolution des douleurs dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

*Endometriosis: Patients' perspectives to improve care and
trajectories of pain symptoms in the ComPaRe-Endometriosis cohort*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique - Épidémiologie
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche CESP (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm), sous la direction de **Marina KVASKOFF**, CRCN Inserm, docteure en santé publique et épidémiologie

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 12 octobre 2023, par

Solène GOUESBET

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Carole CLAIR

Professeure associée,
Université de Lausanne

Présidente

Anne CHANTRY

Maîtresse de conférences,
Université Paris Cité

Rapporteuse et examinatrice

Jean-Philippe BERTOCCHIO

Docteur en médecine et en physiologie
Université de Paris Cité

Examineur

Stéphane PLOTEAU

PU-PH, Université de Nantes

Examineur

Titre : Endométriose : perspectives des patientes pour améliorer la prise en charge et trajectoires d'évolution des douleurs dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

Mots clés : Endométriose, E-cohorte, Qualité des données, Recherche participative, Prise en charge, Évolution des symptômes, Trajectoires.

Résumé : L'endométriose est une maladie gynécologique chronique qui touche environ 10% des femmes en âge de procréer. Malgré cette prévalence élevée, notre compréhension de la maladie est encore limitée et les femmes concernées font face à des parcours de soins difficiles.

Cette thèse en épidémiologie de l'endométriose s'est appuyée sur les données de ComPaRe-Endométriose, une e-cohorte utilisant une approche de recherche participative. L'objectif était de contribuer à une meilleure compréhension de l'évolution de l'endométriose au cours du temps et à l'amélioration de sa prise en charge, en combinant une méthodologie rigoureuse et l'expérience des patientes. Deux études se sont concentrées sur l'évaluation de la qualité et de la fiabilité des données de la cohorte. Une autre étude a recueilli les perspectives des patientes sur leur prise en charge afin d'identifier des axes d'amélioration souhaitables de leur point de vue. Enfin, une étude s'est intéressée aux différents profils d'évolution des douleurs associées à l'endométriose au cours de la vie.

Les résultats obtenus ont globalement montré une bonne qualité des données recueillies dans la cohorte, notamment en ce qui concerne le diagnostic de l'endométriose et l'âge au moment de celui-ci. Un relativement bon niveau de fiabilité a également été observé sur les questions posées pour étudier l'évolution des douleurs au cours de la vie.

Par ailleurs, les participantes de ComPaRe-Endométriose ont soumis 61 propositions visant à améliorer la prise en charge de l'endométriose. Elles ont notamment exprimé le besoin urgent d'une meilleure connaissance et reconnaissance de la maladie. Enfin, une dernière étude portait sur les trajectoires d'évolution des douleurs au cours de la vie et a identifié trois à quatre trajectoires distinctes selon la douleur étudiée, révélant ainsi des évolutions symptomatiques différentes chez les patientes atteintes d'endométriose. De nombreux facteurs étaient associés aux trajectoires les plus sévères, tels que des antécédents familiaux de douleurs pelviennes et un âge précoce aux premières règles.

En conclusion, ces résultats mettent en évidence la qualité des données de la cohorte et les aspirations des participantes en termes d'amélioration de leur prise en charge. Ils ont également permis d'identifier différentes trajectoires d'évolution des douleurs ainsi que des facteurs liés à des formes d'évolution plus sévères. Au total, ce travail a apporté la validation méthodologique de données-clés de la cohorte ainsi que des premiers résultats sur l'évolution des douleurs, qui seront à confirmer dans une analyse prospective grâce au suivi longitudinal mis en place.

Title: Endometriosis: Patients' perspectives to improve care and trajectories of pain symptoms in the ComPaRe-Endometriosis cohort

Keywords: Endometriosis, E-cohort, Data quality, Participatory research, Management, Symptom evolution, Trajectories.

Abstract: Endometriosis is a chronic gynecological disease that affects approximately 10% of women in their childbearing age. Despite its high prevalence, our understanding of this disease is still limited, and affected women encounter many challenges throughout their care pathway.

This thesis on the epidemiology of endometriosis relied on data from the ComPaRe-Endometriosis e-cohort, which was designed with a participatory research approach. The objective was to contribute to a better understanding of the evolution of endometriosis over time and of its management by combining rigorous methodology and patient experience. Two studies focused on evaluating the quality and reliability of cohort data. Another study gathered patients' perspectives on their management to identify areas for improvement from their point of view. Lastly, a study explored the profiles of evolution of pain symptoms over the life course.

The results showed a high quality of the collected cohort data overall, particularly regarding endometriosis diagnosis and age at diagnosis. Moreover, a good level of reliability was observed for the questions assessing past pain symptoms.

Participants of ComPaRe-Endometriosis submitted a total of 61 ideas to improve endometriosis management. Among those, they expressed the urgent need for better knowledge and recognition of this disease. The last study examining profiles of past endometriosis pain identified three to four distinct trajectories based on the specific pain studied, suggesting different types of progression of symptoms among endometriosis patients. Several factors were associated with the most severe trajectories, such as family history and age at menarche.

In conclusion, these results highlight the quality of the cohort data and the participants' aspirations for improving endometriosis management. Additionally, this work identified several trajectories of past endometriosis pain over the life course along with factors related to more severe forms of progression. This work contributed to the methodological validation of key data in the cohort and provided initial results on the trajectories of evolution of endometriosis pain over time, which remain to be confirmed in a prospective study through the implemented longitudinal follow-up.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'adresse mes sincères remerciements à ma directrice de thèse, Marina Kvaskoff. Je suis profondément admirative de ses valeurs fortes et exemplaires, ainsi que de sa passion pour la recherche. Sa rigueur scientifique et sa grande expertise sur le sujet de l'endométriiose ont été une réelle source d'inspiration pour moi. J'ai beaucoup appris d'elle, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain, et je lui suis profondément reconnaissante de m'avoir guidée avec une telle expertise et bienveillance.

Je souhaite également exprimer ma sincère gratitude envers les membres de mon jury, Dr Anne Chantry, Pr Carole Clair, Dr Jean-Philippe Bertocchio et Pr Stéphane Ploteau. Chacun d'entre eux mène des activités inspirantes et précieuses pour l'évaluation de ma thèse. Je suis profondément reconnaissante qu'ils aient consacré leur temps et leur énergie à évaluer mon travail.

Un immense merci aussi à toutes les personnes de l'équipe ComPaRe-Endométriiose. Même si je ne peux pas toutes les mentionner, je pense en particulier à Zélia et Hélène pour leur énorme soutien, et aussi à Nadjib, Sarah, Michelle, et bien d'autres pour avoir partagé l'aventure de ComPaRe-Endométriiose avec moi. Merci pour votre aide et collaborations précieuses. Ces remerciements s'adressent également à toutes l'équipe Exposome et Hérité, Marco, Dzevka, Chloé, Pauline, Aviane, Sanam, Anaïs, Fanny, Pascale, Joseph, et toutes les autres personnes de l'équipe, mais aussi les anciens doctorants du laboratoire, notamment Yahya et Thibault. L'ambiance conviviale qui règne au sein de l'équipe ont véritablement enrichi cette aventure. Je souhaite également remercier Gianluca pour l'accueil bienveillant réservé au sein de son équipe. Même si la liste est longue et ne peut être exhaustive, je tiens à souligner que je suis reconnaissante à envers chaque personne qui m'a apporté son aide.

Par ailleurs, je tiens à exprimer toute ma gratitude envers les participantes de ComPaRe-Endométriiose, sans qui mon projet n'aurait pas été possible. Leur précieuse contribution à cette cohorte ouvre de nombreuses opportunités de recherche, et je leur adresse un immense merci pour leur implication. Je souhaite également remercier les associations de patientes qui ont joué un rôle essentiel dans la concrétisation de ce projet, merci à ENDOmind France,

EndoFrance, EndoAction, La Belle et l'endo, Karukera Endométriose, S-Endo. Enfin, je souhaite exprimer un grand merci à toute l'équipe ComPaRe qui travaille sur ce projet, Isabelle, Leslie, Élise, Carolina, Thi, Philippe Ravaud, et à tous les autres membres.

De plus, je souhaite exprimer ma sincère reconnaissance envers les organismes qui ont apporté un soutien financier précieux à mon travail. Un immense merci au Crédit Agricole Ile-de-France, à la Fondation APICIL, à la Fondation de France. Leur générosité a rendu possible la réalisation de ce projet et je leur suis profondément reconnaissante. Je souhaite également exprimer ma vive reconnaissance à la Fondation Paris-Saclay Université.

Mes remerciements s'étendent également à tous mes amis rencontrés à Nantes, à Rennes et à Paris. Merci à mes parents, mes sœurs, mon frère, mes beaux-parents, mes belles-sœurs, mes beaux-frères, à Manou et plus largement à toute ma famille, avec une pensée particulière pour Papou. Votre présence a été une source de motivation tout au long de cette expérience. Enfin, je tiens à remercier du fond du cœur Max et mon Alma, je suis extrêmement reconnaissante pour tout ce qu'ils apportent à ma vie.

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Article accepté pour publication en lien avec le travail doctoral :

- **Gouesbet S**, Kvaskoff M, Riveros C, Diard E, Pane I, Goussé-Breton Z, Valenti M, Gabillet M, Garoche C, Ravaud P, Tran VT. Patients' Perspectives on How to Improve Endometriosis Care: A Large Qualitative Study Within the ComPaRe-Endometriosis e-Cohort. *Journal of Women's Health*, 2023.

Article soumis pour publication en lien avec le travail doctoral :

- **Gouesbet S**, Lambert S, Amazouz H, Breton Z, Tran VT, Missmer SA, Kvaskoff M. Assessment of past endometriosis pain over the life course: a repeatability study within the ComPaRe-Endometriosis cohort. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2023.

Articles en finalisation en lien avec le travail doctoral :

- **Gouesbet S**, du Cheyron J, Amazouz H, Breton Z, Pane I, Toko-Kamga L, VT, Kvaskoff M. Validity of self-reported endometriosis and adenomyosis data in participatory research.
- **Gouesbet S**, Breton Z, Amazouz H, Lhuillery D, Artaud F, Tran VT, Vincent K, As-Sanie S, Missmer SA, Kvaskoff M. Trajectories of endometriosis-associated pain symptoms across the life course and associated factors: The ComPaRe-Endometriosis cohort.

Autres articles en préparation en co-auteur :

- Breton Z, **Gouesbet S**, Indersie E, Gabillet M, Tran VT, Aflak N, Borghese B, Petit E, Roman H, Millepied AC, Nève De Mevergnies M, Kvaskoff M. Endometriosis diagnostic delay and its correlates: The ComPaRe-Endometriosis cohort.
- Breton Z, **Gouesbet S**, Amazouz H, Tran VT, Kvaskoff M. Anxiety and depression among women with endometriosis: The ComPaRe-Endometriosis cohort.

- Amazouz H, Valenti M, **Gouesbet S**, Breton Z, Schoefs H, Tran VT, Kvaskoff M. Treatment patterns among women with endometriosis and/or adenomyosis: The ComPaRe-Endometriosis cohort.
- Schoefs H, **Gouesbet S**, Breton Z, Amazouz H, Tran VT, Morsa M, Kvaskoff M. Complementary and alternative medicine (CAM) use and its correlates among patients with endometriosis: The ComPaRe-Endometriosis cohort.

Communications orales :

- **Gouesbet S**, Kvaskoff M, Riveros C, et al. Patients' perspectives on how to improve the management of endometriosis: a citizen science study within the ComPaRe-Endometriosis e-cohort. Journées d'Études « Endométriose et Inégalités », Paris, 21 Oct 2021.
- **Gouesbet S**, Breton Z, Amazouz H, Lhuillery D, Artaud F, Tran VT, Vincent K, As-Sanie S, Missmer SA, Kvaskoff M. Trajectories of endometriosis-associated pain symptoms across the life course and associated factors: The ComPaRe-Endometriosis cohort. Congrès de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), Lille, 16-18 Nov 2022. *Prix coup de cœur du jury.*
- **Gouesbet S**. Conférence endométriose : évolution des symptômes et prise en charge. Matinale du Crédit Agricole Île-de-France, Paris, 7 Juil 2022.
- **Gouesbet S**. Endométriose : évolution des symptômes et prise en charge. Webinaire grand public organisé par la Fondation Paris Saclay Université, 12 Juil 2022.
- **Gouesbet S**. Endométriose et vécu des patientes. Conférence Lyv x GHU Paris psychiatrie & neurosciences, Paris, 30 Mars 2023.

Communications sous forme de poster :

- **Gouesbet S**, Kvaskoff M, Riveros C, Diard E, Pane I, Goussé-Breton Z, Valenti M, Gabillet M, Garoche C, Ravaud P, Tran VT. Patients' Perspectives on How to Improve Endometriosis Care: A Large Qualitative Study Within the ComPaRe-Endometriosis e-Cohort. 37^{ème} Congrès annuel de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), congrès en ligne, 26 juin – 1^{er} Juil 2021.

- **Gouesbet S**, Breton Z, Amazouz H, Lhuillery D, Artaud F, Tran VT, Vincent K, As-Sanie S, Missmer SA, Kvaskoff M. Trajectories of endometriosis-associated pain symptoms across the life course and associated factors: The ComPaRe-Endometriosis cohort. Congrès de la SFETD (Société Française d'Étude et Traitement de la Douleur), Lille, 16-18 Nov 2022. *Prix coup de cœur du jury*.
- **Gouesbet S**, Breton Z, Amazouz H, Lhuillery D, Artaud F, Tran VT, Vincent K, As-Sanie S, Missmer SA, Kvaskoff M. Trajectories of endometriosis-associated pain symptoms across the life course and associated factors: The ComPaRe-Endometriosis cohort. 6^{ème} European Endometriosis Congress (EEC), Bordeaux, 16-17 Juin 2022.
- **Gouesbet S**, Breton Z, Amazouz H, Lhuillery D, Artaud F, Tran VT, Vincent K, As-Sanie S, Missmer SA, Kvaskoff M. Trajectories of endometriosis-associated pain symptoms across the life course and associated factors: The ComPaRe-Endometriosis cohort. 15th World Congress on Endometriosis (WCE), Édimbourg, 3-6 Mai 2023.
- **Gouesbet S**, Lambert S, Amazouz H, Breton Z, Tran VT, Missmer SA, Kvaskoff M. Assessment of past endometriosis pain over the life course: a repeatability study within the ComPaRe-Endometriosis cohort. 15th World Congress on Endometriosis (WCE), Édimbourg, 3-6 Mai 2023.
- **Gouesbet S**, du Cheyron J, Amazouz H, Breton Z, Pane I, Toko-Kamga L, VT, Kvaskoff M. Validity of self-reported endometriosis and adenomyosis data in participatory research. 15th World Congress on Endometriosis (WCE), Édimbourg, 3-6 Mai 2023.
- **Gouesbet S**, Kvaskoff M, Riveros C, Diard E, Pane I, Goussé-Breton Z, Valenti M, Gabillet M, Garoche C, Ravaud P, Tran VT. Patients' Perspectives on How to Improve Endometriosis Care: A Large Qualitative Study Within the ComPaRe-Endometriosis e-Cohort. *Journal of Women's Health*, 2023. 15th World Congress on Endometriosis (WCE), Édimbourg, 3-6 Mai 2023.

Médiatisation des travaux de thèse :

Mes travaux de thèse ont donné lieu à des publications adaptées dans les médias grand public ou presse ciblée.

- **Le Monde**, « *Endométriose : la recherche enfin mobilisée pour tenter de rattraper son retard* »
- **Le Quotidien du Médecin**, « *Endométriose, l'étude ComPaRe met en évidence la demande des patientes d'une meilleur reconnaissance* »
- **Journal International de Médecine**, « *Les patientes ne manquent pas d'idées pour améliorer la prise en charge de l'endométriose* »
- **Fréquence Médicale**, « *Endométriose : les patientes veulent mettre fin aux violences médicales* »
- **Parole de sage-femme**, « *Endométriose et amélioration des soins : Ce que veulent les femmes* »
- **Hospimédia**, « *Mille patientes souffrant d'endométriose livrent 2 487 idées pour améliorer leurs soins* »
- **Santé.fr**, « *ComPaRe Endométriose : comment améliorer la prise en charge du point de vue des patientes* »
- **Handicap.fr**, « *Endométriose : 2 487 idées pour améliorer la prise en charge* »
- **Santé sur le net**, « *Pour une meilleure reconnaissance de l'endométriose !* »
- **Univadis**, « *Endométriose : Si vous aviez une baguette magique : que changeriez-vous dans votre prise en charge ?* »
- **Destination santé**, « *Endométriose : comment améliorer la prise en charge ?* »
- **Doctissimo**, « *Endométriose : comment améliorer la prise en charge des patientes ?* »
- **Le Dauphiné**, « *Endométriose : 1 femme sur 10 est concernée, comment améliorer la prise en charge ?* »
- **Version Femina**, « *Endométriose : une meilleure reconnaissance de la part des soignants, voici ce que demandent des patientes françaises* »

- **Sud Ouest**, « *Endométriose : comment améliorer la prise en charge ?* »
- **Le Progrès**, « *L'endométriose, une maladie encore trop ignorée* »

Vulgarisation scientifique :

Contribution aux réseaux sociaux de ComPaRe-Endométriose (vulgarisation des résultats des études scientifiques, promotion de la cohorte pour favoriser le recrutement et encourager les participantes déjà inscrites à poursuivre, annonce des nouveaux questionnaires disponibles...).

 <https://www.instagram.com/compareendo/>

 <https://twitter.com/ComPaReEndo>

 <https://www.facebook.com/CompareEndo/>

 <https://www.linkedin.com/company/compare-endom%C3%A9triose/>

Financements obtenus :

- Étude sur les douleurs liées à l'endométriose, Fondation APICIL (29k€, 2022). Rôle : PI
- Étude des trajectoires d'évolution des douleurs liées à l'endométriose et analyse des facteurs associés dans la cohorte ComPaRe-Endométriose (TRAJENDO), Fondation de France (30k€, 2022). Rôle : Co-PI
- Bourse du Crédit Agricole Ile-de-France Mécénat (58k€, 2021-2023)

TABLES DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
VALORISATIONS SCIENTIFIQUES	6
TABLES DES MATIÈRES	11
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES FIGURES.....	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	20
CHAPITRE I : Introduction.....	22
1. Généralités	22
1.1. Définitions.....	22
1.2. Théories de la pathogenèse de l'endométriose.....	24
1.3. Physiopathologie de l'endométriose	26
2. Symptomatologie	28
2.1. Symptômes douloureux	28
2.2. Mécanismes de la douleur	29
2.3. Autres signes et symptômes liés à l'endométriose	31
3. Épidémiologie.....	34
3.1. Prévalence.....	34
3.2. Incidence	36
4. Facteurs de risque.....	40
4.1. Expositions in utero et périnatales.....	40
4.2. Expositions durant l'enfance et l'adolescence	42
4.3. Expositions à l'âge adulte	44
5. Prise en charge.....	47
5.1. Diagnostic	47
5.2. Traitements médicaux.....	53
5.3. Thérapies alternatives et complémentaires	56
5.4. Traitements chirurgicaux.....	59
6. Endométriose, une maladie progressive ?	63

6.1.	Histoire naturelle de la maladie	63
6.2.	Facteurs de progression	65
7.	Voix des patientes.....	68
7.1.	Histoire de la maladie et émergence du sujet.....	68
7.2.	Recherches participatives	77
8.	Résumé et justification du projet de thèse	79
9.	Objectifs du travail de thèse	81
CHAPITRE II : Matériel et méthodes		82
1.	Matériel.....	82
1.1.	ComPaRe, La Communauté de Patients pour la Recherche.....	82
1.2.	ComPaRe-Endométriose	92
2.	Méthodes	98
2.1.	Analyses statistiques descriptives.....	98
2.2.	Analyse qualitative thématique	98
2.3.	Kappa de Cohen et coefficient de corrélation intraclasse	99
2.4.	Modèles mixtes à classes latentes.....	102
2.5.	Modèles de régression logistique multinomiale	103
CHAPITRE III : Étude de validation des données sur l'endométriose dans la cohorte ComPaRe-Endométriose		105
1.	Contexte de l'étude.....	105
2.	Matériel et méthodes	106
2.1.	Données recueillies	106
2.2.	Échantillon d'étude.....	107
2.3.	Analyses statistiques.....	110
3.	Résultats	110
3.1.	Caractéristiques des participantes et représentativité de l'échantillon	110
3.2.	Validation du diagnostic	112
3.3.	Validation de l'âge au diagnostic	113
3.4.	Validation des types d'endométriose	114
3.5.	Validation du stade d'endométriose	115
4.	Discussion	116
5.	Conclusion	120

CHAPITRE IV : Étude qualitative sur la perspective des patientes sur leur prise en charge 121

1.	Contexte de l'étude.....	121
1.	Matériel et méthodes.....	122
1.1.	Participant.es.....	122
1.2.	Données recueillies.....	122
1.3.	Analyses.....	123
2.	Résultats.....	124
2.1.	Caractéristiques des patientes.....	124
2.2.	Idées des patientes pour améliorer la prise en charge de l'endométriose.....	126
3.	Discussion.....	135
4.	Conclusion.....	138

CHAPITRE V : Étude de répétabilité sur les douleurs passées liées à l'endométriose..... 139

1.	Contexte de l'étude.....	139
2.	Matériel et méthodes.....	140
2.1.	Données recueillies.....	140
2.2.	Analyses statistiques.....	142
3.	Résultats.....	143
3.1.	Caractéristiques des participant.es.....	143
3.2.	Niveaux de fiabilité globale.....	146
3.3.	Niveaux de fiabilité en fonction du temps écoulé depuis le vécu de la douleur.....	147
4.	Discussion.....	159
4.1.	Résumé des résultats.....	159
4.2.	Comparaison avec des études antérieures et discussion des résultats.....	159
4.3.	Forces et limites.....	161
5.	Conclusion.....	162

CHAPITRE VI : Trajectoires d'évolution des symptômes douloureux de l'endométriose 163

1.	Contexte.....	163
2.	Matériel et Méthodes.....	164
2.1.	Données utilisées.....	164
2.2.	Analyse des données.....	165
3.	Résultats.....	166
3.1.	Caractéristiques des participant.es.....	166

3.2.	Prévalence des douleurs dans l'échantillon.....	169
3.3.	Trajectoires des douleurs et facteurs associés.....	173
4.	Discussion	198
4.1.	Résumé et discussion des résultats	198
4.2.	Comparaison avec la littérature existante	201
4.3.	Forces et limites.....	202
5.	Conclusion	203
CHAPITRE VII : SYNTHÈSE ET CONCLUSION		204
1.	Synthèse des résultats.....	204
2.	Forces et limites.....	207
2.1.	Forces.....	207
2.2.	Limites	210
3.	Implications en termes de santé publique.....	216
4.	Perspectives de recherche	218
5.	Conclusion	220
REFERENCES.....		221

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Questionnaires généraux envoyés à tous les participants de la cohorte ComPaRe quelle que soit leur(s) maladie(s) chronique(s).....	94
Tableau 2. Caractéristiques des participantes de l'étude (N=215) comparées à celles de l'ensemble des participantes de la cohorte ComPaRe-Endométriose (N=6 782)	111
Tableau 3. Validation du diagnostic et de l'âge au moment du diagnostic de l'endométriose et/ou de l'adénomyose (N=215).....	113
Tableau 4. Fiabilité des types et stades d'endométriose autodéclarés (N=197).....	115
Tableau 5. Statistiques descriptives de la fiabilité des stades autodéclarés en fonction de l'utilisation ou non de leurs CRM lors du remplissage du questionnaire (N=104)	116
Tableau 6. Caractéristiques des patientes de l'étude (N=1 000).....	124
Tableau 7. Liste des 10 axes d'amélioration les plus fréquemment mentionnés par les patientes	127
Tableau 8. Caractéristiques des participants de l'étude (N=1 752).....	144
Tableau 9. Concordance globale des valeurs de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) entre les enquêtes de mars 2021 et de mars 2022 pour cinq types de douleur, cohorte ComPaRe-Endométriose (N=1 752).....	147
Tableau 10. Concordance des valeurs de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) entre les enquêtes de mars 2021 et de mars 2022 en fonction du délai écoulé depuis l'apparition de la douleur, cohorte ComPaRe-Endometriosis (N=1 752).....	150
Tableau 11. Statistiques descriptives des réponses des participantes qui n'ont pas évalué les dysménorrhées dans l'enquête de mars 2022 en fonction des tranches d'âge	152
Tableau 12. Statistiques descriptives - moyennes des douleurs, nombre et fréquences des personnes non douloureuses - des réponses des participantes aux enquêtes de mars 2021 et mars 2022 en fonction du délai écoulé depuis l'apparition de la douleur, cohorte ComPaRe-Endométriose (N=1 752).....	153
Tableau 13. Fiabilité en fonction du niveau de la douleur actuelle, du score de dépression, d'anxiété et de la situation financière	157
Tableau 14. Caractéristiques des participants de l'étude (N=2 195)	167

Tableau 15. Nombre de participantes ayant répondu par tranche d'âge et type de douleur sur la présence ou non du symptôme douloureux	171
Tableau 16. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dysménorrhées.....	175
Tableau 17. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dyspareunies	180
Tableau 18. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dysuries	185
Tableau 19. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dyschézies	190
Tableau 20. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des douleurs abdominales.....	195
Tableau 21. Diplôme le plus élevé obtenu par la population française âgée de 25 à 64 ans (hors Mayotte) selon l'âge et le sexe en 2019.....	210

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Lésions d'endométriose et d'adénomyose.....	22
Figure 2. Cycle menstruel.....	23
Figure 3. Théories proposées sur la pathogénèse de l'endométriose.....	25
Figure 4. Extrait de la classification révisée de l'ASRM.....	27
Figure 5. Adhérences fibreuses liées à l'endométriose	30
Figure 6. Mécanisme de l'hyperalgésie.....	31
Figure 7. Incidence spécifique à l'âge de l'endométriose pelvienne, Rochester, 1970-1979....	37
Figure 8. Incidence spécifique à l'âge de l'endométriose confirmée par laparoscopie au sein de la NHS II, 1989-1999	38
Figure 9. Facteurs de risque potentiels d'endométriose parmi les expositions <i>in utero</i> et périnatales.....	40
Figure 10. Facteurs de risque potentiels d'endométriose durant l'enfance et l'adolescence ...	42
Figure 11. Facteurs de risque potentiels de l'endométriose à l'âge adulte.....	44
Figure 12. Visualisation d'un endométriome par échographie.....	49
Figure 13. Visualisation d'une endométriose superficielle par laparoscopie.....	50
Figure 14. Arrêté ministériel du 2 septembre 2020 intégrant l'endométriose au programme des études de médecine.....	51
Figure 15. Obstacles au diagnostic de l'endométriose	52
Figure 16. Capture d'écran d'une vidéo YouTube dans laquelle une femme fait « offrande de son sang des lunes » à la terre pour soigner son « féminin sacré ».	58
Figure 17. Ablation versus excision.....	59
Figure 18. Sept études faisant état de l'évolution des lésions d'endométriose chez des patientes atteintes d'endométriose non traitées.....	64
Figure 19. Variation des schémas menstruels et reproductifs au cours du siècle dernier.....	66

Figure 20. Le Corpus hippocratique mentionnant plusieurs symptômes gynécologiques ayant des similitudes frappantes avec ceux de l'endométriose.....	69
Figure 21. Gravure d'Ambroise Tardieu tirée de « Des maladies mentales » par Esquirol ; publiée par Baillière, Paris, 1838, planche XXV	70
Figure 22. Traité du XVIIIe siècle, rédigé par un médecin français, sur le concept de nymphomanie.....	71
Figure 23. Image d'une hystérectomie vaginale pratiquée au XIXe siècle à l'hôpital de la Salpêtrière, institut français pour les troubles psychologiques où les femmes diagnostiquées d'hystérie étaient généralement envoyées pour être traitées.....	72
Figure 24. Logo de l' <i>Endometriosis Association</i>	73
Figure 25. Ruban jaune de l' <i>Endometriosis Association</i>	73
Figure 26. Intervention de Laëtitia Milot à une émission de télévision pour témoigner de son combat contre l'endométriose	75
Figure 27. Campagne lancée par l'association Info-Endométriose pour lutter contre les préjugés sur les symptômes de la maladie.....	76
Figure 28. Logo de ComPaRe.....	82
Figure 29. Lieux de résidence des participants de ComPaRe en France métropolitaine	83
Figure 30. Delphine Blanchard et Arnaud Czarnobroda, patients très engagés dans ComPaRe, qui témoignent dans le Journal Le Parisien de leur participation à l'étude sur le fardeau du traitement.....	85
Figure 31. Les sous-cohortes de ComPaRe.....	87
Figure 32. Capture d'écran du site ComPaRe de 3 sous-cohortes menant des recherches sur des maladies chroniques spécifiques.....	89
Figure 33. Méthodes de recrutement des participants de ComPaRe.....	90
Figure 34. Interview radio RTL du Pr François Rannou, responsable de la cohorte ComPaRe-Lombalgie chronique.....	91
Figure 35. Courbe d'inscription des participantes de la sous-cohorte ComPaRe-Endométriose	93
Figure 36. Calendrier des questionnaires reçus par les participantes de ComPaRe-Endométriose	97

Figure 37. Échelles d'interprétation proposée par Landis en 1977	101
Figure 38. Effets fixes et effets aléatoires des intercepts et pentes dans un modèle linéaire mixte	103
Figure 39. Organigramme décrivant le processus de sélection et de recrutement des participantes pour la collecte des dossiers médicaux dans l'étude de validation.....	108
Figure 40. Les 61 axes d'amélioration de la prise en charge de l'endométriose classés en 14 thèmes à partir des idées des patientes de la cohorte ComPaRe-Endométriose (N=2 487 idées)	134
Figure 41. Capture d'écran du questionnaire sur les douleurs passées.....	141
Figure 42. Distribution des différences de valeurs de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) entre les enquêtes de mars 2022 et de mars 2021 en fonction du délai écoulé depuis l'apparition de la douleur, cohorte ComPaRe-Endométriose (N=1 752).....	156
Figure 43. Trajectoires d'évolution des dysménorrhées	174
Figure 44. Trajectoires d'évolution des dyspareunies.....	179
Figure 45. Trajectoires d'évolution des dysuries.....	184
Figure 46. Trajectoires d'évolution des dyschézies.....	189
Figure 47. Trajectoires d'évolution des douleurs abdominales.....	194

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAH : Allocation aux adultes handicapés
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD : Affection Longue Durée
AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ASRM : American Society for Reproductive Medicine
BFRs : Brominated Flame Retardants (Retardateurs de Flamme Bromés)
BWHS : Black Women's Health Study
CESP : Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations
CHC : Contraceptifs Hormonaux Combinés
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche
CPP : Comités de Protection des Personnes
CRM : Compte Rendu Médical
DE : Deep Endometriosis (endométriose profonde)
DM : Données manquantes
E3N : Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale
ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH : Follicle-Stimulating Hormone (Hormone folliculostimulante)
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone (Hormone de libération des gonadotrophines)
GUTS : Growing Up Today Study
HAS : Haute Autorité de Santé
IC : Intervalle de Confiance
ICC : Intraclass Correlation Coefficient (coefficient de corrélation intraclasse)
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRB : Institutional Review Board
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
κ : Kappa

κ_w : Kappa pondéré

LH : Luteizing Hormone (Hormone lutéinisante)

NHS: Nurses' Health Study

NRS : Numeric Rating Scale (échelle de douleur - évaluation numérique)

OCPs : Organochlorine Pesticides (Pesticides Organochlorés)

OMA : Ovarian Endometrioma (endométriose ovarienne)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds-Ratio

PA : Personne Année

PCBs : PolyChloroBiphényles

POPs : Polluants Organiques Persistants

PREMs : Patient Reported Experience Measures (Expériences rapportées par les patients)

PROMs : Patient Reported Outcome Measures (Critères de jugement rapportés par les patients)

r : Coefficient de corrélation de Pearson

RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

RR : Risque Relatif

Score rASRM : revised American Society for Reproductive Medicine score

SD : Standard Deviation (Écart type)

SPE : Superficial Endometriosis (endométriose superficielle)

WERF : World Endometriosis Research Foundation

WES : World Endometriosis Society

CHAPITRE I : Introduction

1. Généralités

1.1. Définitions

L'**endométriose** est définie comme une maladie gynécologique, chronique, inflammatoire et hormono-dépendante qui touche une femme sur dix. Elle se caractérise par la présence de **cellules semblables à l'endomètre en dehors de l'utérus**, qui peuvent toucher différents organes, généralement les ovaires et le péritoine, mais également l'intestin et la vessie ou des organes plus distants (1). Ces cellules réagissent aux hormones du cycle menstruel et saignent comme elles le feraient dans l'utérus, ce qui est associé à une inflammation locale et systémique ainsi qu'au développement de lésions, fibrose et adhérences entre les organes (Figure 1).

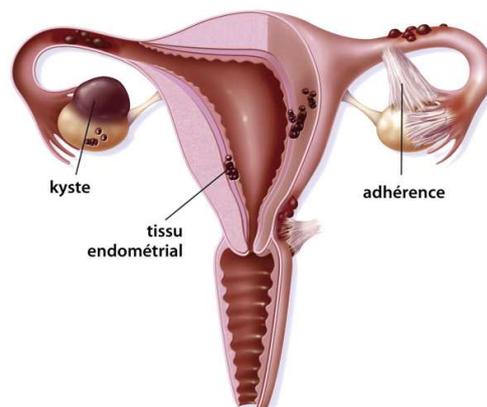


Figure 1. Lésions d'endométriose et d'adénomyose

Source : <https://hijamadouceur.wixsite.com/hijama/post/kyste-endom%C3%A9triosique-et-hijama>

Lorsque ces cellules sont localisées au niveau du muscle utérin, on parle d'**adénomyose**. Si l'adénomyose a longtemps été décrite comme une forme d'endométriose et appelée « endométriose interne à l'utérus », on considère aujourd'hui qu'elle constitue une pathologie distincte en termes de présentation clinique et mécanismes de pathogenèse (2). Cependant, l'endométriose et l'adénomyose comportent de nombreuses similitudes et coexistent fréquemment chez une même patiente.

Plusieurs études ont montré que les cellules de l'endométriose n'étaient pas identiques à celles de l'endomètre (3,4). Néanmoins, la description du fonctionnement de l'endomètre fournit des éléments de compréhension sur le mécanisme de la maladie (**Figure 2**).

L'endomètre est un tissu multicellulaire complexe et dynamique qui subit au cours du cycle menstruel des modifications de sa forme et de sa fonction sous l'influence des hormones sexuelles produites par les ovaires (les œstrogènes et la progestérone). Le taux d'œstrogènes croît progressivement dans la première moitié du cycle menstruel (**phase folliculaire**) entraînant une prolifération des cellules endométriales (5). Dans le même temps se produit le cycle ovarien régulé principalement par les hormones LH (*Luteizing Hormone*) et FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*), dont le but est de produire un ovocyte pouvant être fécondé.

Dans la deuxième partie du cycle menstruel (**phase lutéale**), des taux élevés de progestérone vont entraîner une modification de la morphologie de l'endomètre pour préparer la nidation. Si la grossesse n'est pas établie, les taux hormonaux chutent et il s'ensuit une série d'événements moléculaires et cellulaires qui ressemblent à un épisode inflammatoire classique (douleur, chaleur, rougeur et gonflement) (7). Les deux tiers supérieurs de l'endomètre sont alors éliminés par écoulements sanguins (les règles), et seront ensuite régénérés.

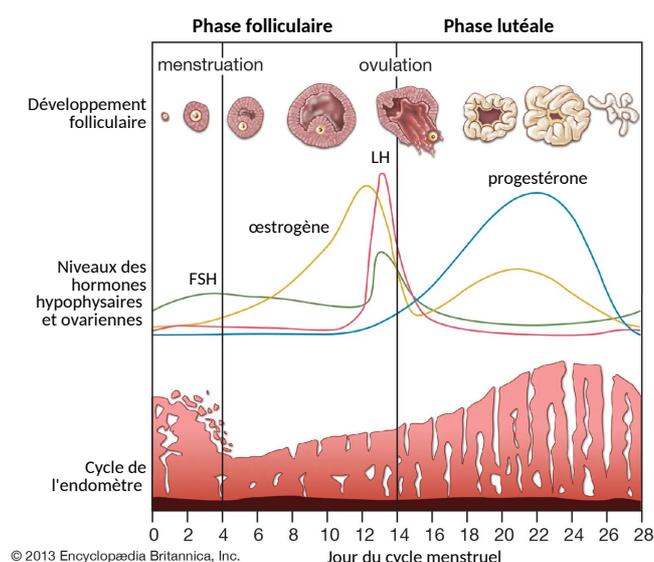


Figure 2. Cycle menstruel

Source : <https://www.britannica.com/science/menstruation>

1.2. Théories de la pathogenèse de l'endométriose

De nombreuses théories ont été proposées pour expliquer la pathogenèse de la maladie (**Figure 3**) mais elles restent toutes à confirmer de manière concluante car aucune ne semble expliquer toutes les différentes présentations cliniques observées (7).

La **menstruation rétrograde**, également appelée **théorie de l'implantation**, est la théorie de Sampson qui évoque l'endométriose comme étant le résultat d'un **flux rétrograde** de cellules dans la cavité pelvienne via les trompes de Fallope pendant les menstruations, suivie d'une implantation de ces cellules au niveau des surfaces péritonéales (8). Si cette théorie explique de nombreux cas, elle ne permet pas de tout expliquer puisque la menstruation rétrograde est un événement couramment décrit chez un pourcentage très élevé de femmes (9) ; il semblerait donc que ce tissu s'évacue chez une grande majorité, mais que certains facteurs influencent l'implantation des cellules endométriales, leur prolifération et leur maintien (10).

Selon la **théorie de la métaplasie coelomique** de Meyer, le mésothélium péritonéal pourrait subir une métaplasie et se transformer en tissu de type endométrial (11). Cette théorie pourrait expliquer les cas où le flux menstruel rétrograde est impossible, comme chez les hommes, les femmes dépourvues d'utérus ou encore les jeunes filles prépubères. De cette hypothèse découle la **théorie de l'induction** de Levander et Normann selon laquelle ce serait le tissu endométrial eutopique qui produirait les signaux entraînant cette transformation (12). Cependant, bien que les processus métaplasiques puissent être plus fréquents avec l'âge, cela ne semble pas être le cas de l'endométriose. De plus, ces théories ne parviennent pas à expliquer les localisations extra-pelviennes de la maladie.

La **théorie métastatique lymphatique et vasculaire** expliquerait les rares localisations de lésions extra-pelviennes (poumons, péricarde, os...). Cette théorie développée par Halban puis Sampson, évoque la possibilité d'une « migration à distance » des cellules endométriales via les vaisseaux lymphatiques et vasculaires. Cette hypothèse repose sur le fait que ces cellules seraient capables de passer via la circulation angio-lymphatique pour proliférer et envahir de manière prolifique différents organes. Ces caractéristiques sont typiques des cellules tumorales

et, à ce jour, il n'existe pas de preuves scientifiques pour soutenir l'idée que l'endomètre est capable de réaliser une telle tâche (12).

La **théorie des restes embryonnaires** a été développée par von Recklinghausen et Russel. Elle est basée sur l'hypothèse d'une différenciation ou migration anormale des canaux müllériens (conduits tubulaires de l'embryon - futur appareil reproducteur féminin) à un stade encore indifférencié sexuellement. Ces cellules embryonnaires dormantes pourraient se développer en lésions endométriosiques sous l'influence des œstrogènes à partir de la puberté. Cette théorie pourrait expliquer les lésions d'endométriose retrouvées sur des fœtus ainsi que les cas survenant avant la puberté ; néanmoins il s'agit encore d'une hypothèse à confirmer (13).

Une autre théorie implique les **cellules souches** ou progénitrices potentiellement présentes dans les saignements utérins néonataux qui se produisent chez environ 5% des nouveau-nés à la suite de la chute des hormones stéroïdes placentaires. Selon cette théorie, ces cellules souches seraient un réservoir de l'endomètre pour permettre sa régénération rapide à chaque cycle menstruel. Ce réservoir pourrait avoir une croissance non contrôlée allant au-delà de l'endomètre vers des sites ectopiques et entraîner le développement de lésions.

La théorie de Sampson sur le reflux menstruel reste aujourd'hui la plus acceptée par la communauté scientifique. Cependant, elle ne permet pas d'expliquer l'ensemble des cas observés. Les autres théories sont également considérées, dans la mesure où elles rendent compte de certaines formes particulières. Il est possible que la maladie résulte d'une combinaison de ces différentes théories survenant à différents moments du développement.

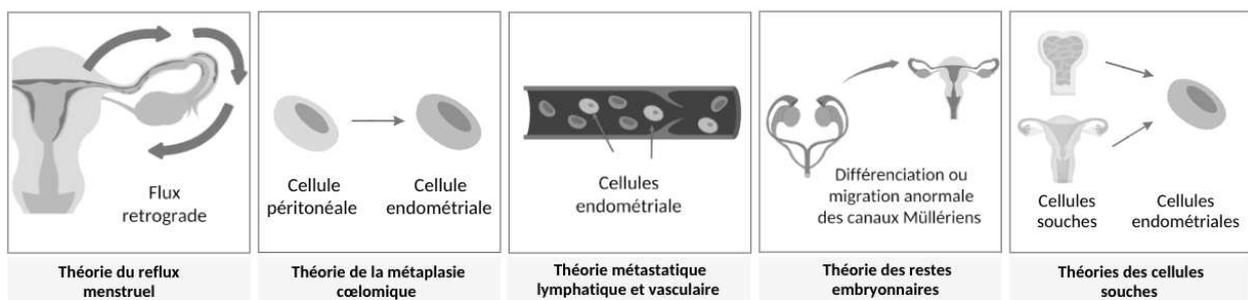


Figure 3. Théories proposées sur la pathogénèse de l'endométriose

Source : <https://www.invitra.fr>

1.3. Physiopathologie de l'endométriose

L'endométriose se manifeste de manière hétérogène, allant des lésions superficielles à la surface du péritoine (**endométriose superficielle**), aux kystes d'endométriose dans les ovaires (**endométriome ou endométriose ovarienne**), jusqu'à des nodules de plus de 5 mm de profondeur (**endométriose profonde**). Ces lésions peuvent souvent s'accompagner d'adhérences, et d'une forte inflammation de la zone concernée (1).

La majorité des cas diagnostiqués d'endométriose sont caractérisés par ces trois types anatomocliniques d'endométriose pelvienne. Néanmoins, des lésions d'endométriose ont également été retrouvées dans des sites extra-pelviens, (cavité abdominale, diaphragme, plèvre...), et des localisations plus rares peuvent exister (foie, poumon, cerveau...), on parle d'**endométriose extra-pelvienne** (14).

De nombreuses patientes présentent des lésions d'endométriose superficielle. Toutefois, d'après la littérature scientifique, dans 24 à 48% des cas, l'endométriose peut se manifester sous une forme profonde avec des lésions qui atteignent l'espace rétropéritonéal ou les viscères (ligaments utéro-sacrés, cul-de-sac vaginal postérieur, vessie, uretères, intestin grêle, etc.). Plusieurs types de la maladie peuvent coexister chez une même patiente. En effet, environ 17 à 44% des femmes diagnostiquées avec une endométriose présentent un endométriome au cours de leur vie (15,16). Ces lésions sont aussi appelées kystes endométriosiques ou surnommées kystes « chocolat » en raison de leur contenu liquidien épais couleur chocolat. Ces kystes peuvent mesurer de quelques millimètres à plusieurs centimètres (17).

Une revue de la littérature récente a dénombré 22 systèmes différents de classification, stadification ou description de l'endométriose (18). La multitude de systèmes différents illustre la complexité de la maladie et le manque de consensus international sur la façon de la décrire. La classification révisée de l'American Society for Reproductive Medicine (rASRM) reste néanmoins la classification la plus couramment utilisée (23). Elle détermine le stade de l'endométriose à partir d'un système de points basé sur le type, la localisation, l'aspect, la profondeur d'invasion des lésions, l'étendue de la maladie et les adhérences.

Ce système de points permet d'évaluer numériquement la maladie et de la classer en quatre stades (**Figure 4**) : le **stade I** (minime, 1-5 points), le **stade II** (léger, 6-15 points), le **stade III** (modéré, 16-40 points) et le **stade IV** (sévère, >41 points). Des points plus élevés sont attribués pour un endométriome mesurant plus de 3 cm (20 points pour chaque côté), une oblitération complète du cul-de-sac de Douglas (40 points) et la présence d'adhérences au niveau ovarien et au niveau des trompes (16 points pour chaque).

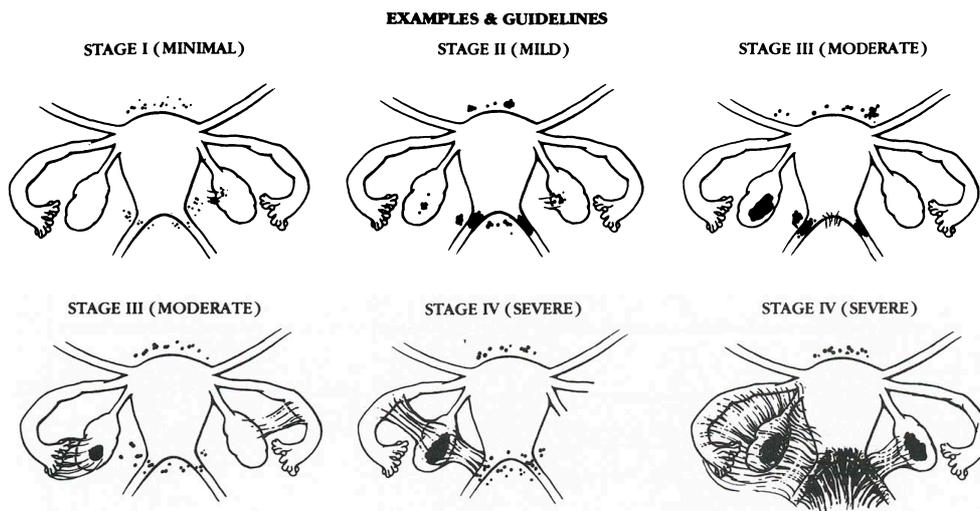


Figure 4. Extrait de la classification révisée de l'ASRM

Source : Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertility and Sterility.

Le système de classification rASRM est largement utilisé et accepté dans le monde entier. Il est également facile à classer et à comprendre par les patientes (21). Néanmoins, un défaut majeur de cette classification est la non-prise en compte des douleurs, de l'infertilité et de la présence d'autres symptômes causés par la maladie. Or, les patientes avec une endométriose de stade I peuvent avoir des douleurs plus intenses que certaines patientes avec une endométriose de stade IV. Plusieurs études ont évalué la corrélation des symptômes de douleur et de l'infertilité avec la classification de la maladie ; aucune association cohérente n'a été observée (22,23). Cette classification apporte donc une description imparfaite de la gravité de la maladie.

2. Symptomatologie

2.1. Symptômes douloureux

Les femmes touchées par l'endométriose peuvent présenter une symptomatologie très variée, allant d'un état **asymptomatique** à la manifestation de divers symptômes et douleurs d'intensité variable. La maladie se caractérise par des **douleurs pelviennes** sous plusieurs formes ; le plus souvent, les patientes présentent des **dysménorrhées** (douleurs lors des règles), des douleurs pelviennes chroniques non cycliques et des **dyspareunies** (douleurs pendant et/ou après des rapports sexuels). D'autres symptômes sont courants comme les **dyschézies** (douleurs à l'évacuation des selles), les **dysuries** (douleurs à la miction) ou encore des **douleurs abdominales** (24,25).

Les fréquences des symptômes douloureux varient considérablement selon divers critères au sein des différentes études. Toutefois, en dépit de ces variations, les douleurs pelviennes liées aux menstruations demeurent un symptôme dominant de l'endométriose, avec une prévalence allant de 70% à 88% chez les patientes (26–29). Par ailleurs, les douleurs pelviennes non menstruelles sont également très répandues, affectant un pourcentage de patientes compris entre 47% et 78% selon les études (26–29). Les dyspareunies constituent un autre symptôme douloureux courant, touchant quant à elles entre 32% et 68% des patientes (26–29). Enfin, les douleurs abdominales affectent jusqu'à 45% des femmes atteintes d'endométriose, tandis que 40% d'entre elles sont touchées par des dyschézies ou dysuries (28,30).

D'autres formes de douleurs sont décrites comme des **symptômes d'aspect rhumatologique**. Elles évoquent habituellement des douleurs à l'épaule droite, souvent en lien avec une atteinte diaphragmatique (31) ou encore des douleurs de sciatique (32).

Enfin, certaines femmes peuvent également souffrir d'une **hyperalgésie**, c'est-à-dire l'apparition d'une douleur très intense, lorsqu'un stimulus non douloureux est appliqué, par exemple au simple toucher. L'hyperalgésie est caractéristique de la douleur neuropathique, généralement liée à une lésion nerveuse ou à des stimuli inflammatoires (33). La **douleur neuropathique** est une composante importante de la douleur pelvienne chronique dans

l'endométriose (34). Une étude récente suggère qu'elle est **présente chez plus de la moitié** des patientes et qu'elle est liée à des niveaux élevés de sévérité de douleur (35).

2.2. Mécanismes de la douleur

Douleurs spécifiques des lésions

La douleur associée à l'endométriose est complexe car son intensité n'est pas corrélée à l'étendue de la maladie (36). Néanmoins, plusieurs études ont mis en évidence que certaines localisations de lésions profondes étaient associées à des douleurs spécifiques : les dyspareunies sont très souvent évocatrices de lésions profondes au niveau des **ligaments utéro-sacrés** et du cul de sac de Douglas (37,38), les **dyschézies** semblent plus fréquentes et plus sévères lorsqu'il s'agit d'une endométriose profonde postérieure avec une **atteinte recto-vaginale** (39,40) et des lésions profondes au niveau de la **vessie** peuvent être responsables de **dysuries** (41,42). Les dysménorrhées ne semblent pas corrélées à une localisation particulière mais la profondeur des lésions pourrait être responsable de dysménorrhées sévères (37).

Bien que la douleur spécifique à la lésion d'un tissu soit évidente, et sans doute essentielle pour induire la douleur chez les patientes atteintes d'endométriose, l'ablation des lésions ne procure pas toujours un soulagement de la douleur. En effet, des études suggèrent que 20 à 28% des patientes n'ont pas de soulagement de la douleur après chirurgie (44,45). La douleur de l'endométriose ne se résume donc pas à la douleur causée par les lésions, elle est multifactorielle.

Immobilité des tissus

Par l'inflammation de la maladie, du tissu cicatriciel se développe et peut prendre la forme d'adhérences fibreuses liant les organes entre eux (**Figure 5**

Figure 5). Les lésions douloureuses et les adhérences peuvent entraîner une immobilité des organes (46) ou encore une distorsion de l'anatomie abdomino-pelvienne (47). Plusieurs études ont montré que les adhérences au niveau pelvien étaient associées à des dysménorrhées sévères (42). Lorsque les muscles, les tendons ou encore les ligaments s'arrêtent de bouger, ils se rétractent et deviennent douloureux. Une douleur initiale au rectum

peut par exemple entraîner une diminution de la mobilité du bassin et par « effet domino » entraîner une lombalgie ; on parle de **douleur dysfonctionnelle**.



Figure 5. Adhérences fibreuses liées à l'endométriose

Source : <https://www.gynera.ro/en/endometriosis/>

Inflammation chronique et envahissement des nerfs

Les lésions endométriales provoquent des saignements cycliques et entraînent par ce processus répété une **inflammation chronique** dans la **cavité péritonéale** (48). En effet, le liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose présente une concentration élevée de plusieurs **molécules et cellules inflammatoires** (ex. les prostaglandines). Celles-ci irritent les terminaisons nerveuses et entraînent la génération d'un signal douloureux (49).

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que les nodules d'endométriose contiennent de nouvelles fibres nerveuses qui peuvent contribuer à la pathogenèse de la douleur (36,48). Une étude histologique a mis en évidence un lien entre la densité des fibres nerveuses et la sévérité des douleurs chez les patientes atteintes d'endométriose profonde. La maladie aurait une capacité à envahir les nerfs et les espaces entourant les nerfs (50).

Hypersensibilité à la douleur

La **douleur nociceptive** est la sensation de douleur qui apparaît suite à l'activation des voies nociceptives déclenchée par des stimuli d'une intensité suffisante pour entraîner ou menacer d'entraîner des lésions tissulaires. La nociception correspond à la détection de stimuli « dangereux », il s'agit d'un processus de protection qui contribue à prévenir une éventuelle

lésion tissulaire en générant à la fois un retrait réflexe de sauvegarde de l'intégrité physique et une sensation si désagréable qu'elle entraîne des stratégies comportementales complexes pour éviter tout nouveau contact avec ces stimuli (51,52).

Cette fonction protectrice est renforcée par la sensibilisation du système nociceptif lorsque les stimuli sont répétés et/ou intenses. Le seuil d'activation du système diminue, le corps réagit à des stimuli de plus faible intensité, et les réponses s'intensifient, entraînant une exagération de la réaction d'évitement et de la douleur (**Figure 6**) (53). En l'absence de lésion tissulaire continue, la sensibilisation nociceptive revient à la normale, des stimuli de haute intensité sont de nouveau nécessaires pour déclencher une douleur.

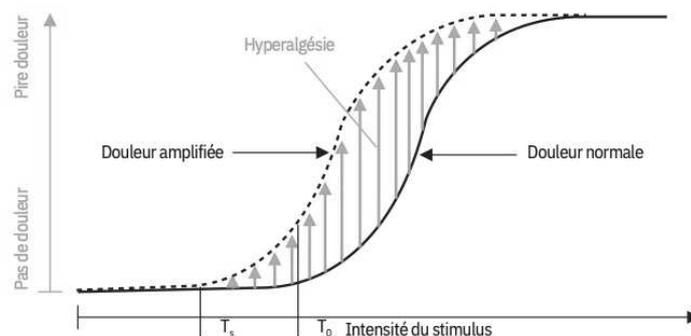


Figure 6. Mécanisme de l'hyperalgésie

Source : Courtney, et al. 2010.

Cette sensibilisation du système nociceptif est le résultat de la **plasticité neuronale**, c'est-à-dire la capacité des neurones à modifier leur fonction, leur profil chimique ou leur structure. Lorsque les stimuli persistent, la sensibilité nociceptive ne peut pas revenir à la normale et la douleur devient pathologique, on parle d'**hypersensibilité à la douleur** ou encore d'**hyperalgésie** (53).

2.3. Autres signes et symptômes liés à l'endométriose

Les femmes atteintes d'endométriose expérimentent une variété de signes et symptômes autres que les douleurs présentées précédemment. Parmi les plus cités dans la littérature, on retrouve l'infertilité, les troubles intestinaux et la fatigue chronique.

Infertilité

Selon l'OMS, l'infertilité se définit par « l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers ». Cette définition prend en compte à la fois les cas d'**infertilité totale** (sans grossesse possible) et les cas d'**hypofertilité** pour lesquels les chances d'aboutir à une grossesse sont réduites mais non nulles. Le lien entre l'endométriose et l'infertilité est bien étayé dans la littérature (54–56). Les femmes atteintes d'endométriose présentaient un risque deux fois plus élevé d'infertilité incidente que les femmes non atteintes au sein de la NHSII (*Nurses' Health Study II*), une étude de cohorte prospective de 116 429 infirmières américaines âgées de 25 à 42 ans au moment du recrutement en 1989 (57,58). En outre, des études réalisées auprès de babouines ont montré que la fécondité était réduite dans le cas d'endométrioses légères, modérées ou sévères, mais pas dans le cas d'endométrioses minimales (59,60). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'impact négatif de l'endométriose sur la fertilité, notamment la déformation anatomique pelvienne et les obstructions causées par les adhérences, l'environnement inflammatoire chronique toxique et l'altération de la réserve ovarienne en follicules en lien avec la présence d'un ou plusieurs endométriomes (61).

Troubles intestinaux

De nombreuses patientes souffrent de troubles intestinaux, et selon une étude australienne, ces symptômes pourraient être presque aussi fréquents que les symptômes gynécologiques chez les femmes atteintes d'endométriose (62). Parmi les troubles digestifs ressentis, les femmes rapportent le plus fréquemment des **ballonnements**, **diarrhées** et **constipation** ou encore une alternance des deux. La constipation chronique pourrait être due à une hypertonie des muscles du plancher pelvien (63) tandis que la diarrhée pourrait être causée par une irritation cyclique de la paroi rectale et une inflammation agissant comme un facteur irritant (64).

D'autres symptômes intestinaux ont été rapportés comme des **nausées**, des **vomissements** ou encore une sensation d'**évacuation incomplète des selles** (65). Même si les études ne retrouvent pas toujours une association de ces symptômes avec une endométriose intestinale, la plupart des résultats semblent appuyer cette hypothèse (38,64,66).

Fatigue

Une étude qualitative a rapporté les adjectifs employés par les patientes pour décrire leur symptôme de fatigue (67). Plusieurs études soulignent que ce symptôme est vécu comme un fardeau par les personnes atteintes d'endométriose, comme en témoignent les adjectifs les plus fréquemment rapportés (« épuisée », « vidée », « léthargique », « faible »...) (67,68). La fatigue semble d'autant plus intense que les symptômes sont présents ou sévères (68,69). Néanmoins, une étude cas-témoin a montré que l'association entre l'endométriose et la fatigue restait significative après ajustement sur le niveau de douleur, l'insomnie, le stress professionnel, la dépression, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou encore la parité (69). Ce symptôme pourrait donc être propre à la maladie, indépendamment des douleurs et autres symptômes. Cette même étude a rapporté une prévalence de la fatigue doublée chez les femmes atteintes d'endométriose par rapport aux femmes sans la maladie (50,7% vs 22,4%). Une autre étude a montré une prévalence encore plus élevée avec 75% de patientes concernées mais le symptôme décrit englobe fatigue, lassitude et anémie (29).

3. Épidémiologie

3.1. Prévalence

La prévalence de l'endométriose est estimée à **10%** dans la population générale féminine, ce qui équivaut à **190 millions de femmes dans le monde** (70). Si cette prévalence de 10% est communément acceptée par la communauté scientifique, il s'agit d'une estimation grossière basée sur la prévalence des douleurs pelviennes et de l'infertilité dans la population générale, et la véritable prévalence de l'endométriose reste inconnue. Les chiffres de prévalence rapportés dans les études existantes varient de manière importante selon le critère de diagnostic et la population étudiée.

En ce qui concerne les critères de diagnostic, la définition histologique de la maladie implique l'analyse anatomopathologique des lésions, et donc une chirurgie ; or tous les cas d'endométriose ne sont pas opérés, selon le pays. En effet, aux États-Unis, le gold-standard de diagnostic est la **visualisation chirurgicale** des lésions, qui seule permet d'aboutir à un diagnostic définitif (71). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise depuis 2017 un examen clinique et une **échographie** pelvienne comme examens de première intention, puis une **IRM** (Imagerie par Résonance Magnétique) comme examen de deuxième intention (72). Les recommandations de l'*European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) mises à jour en 2022 préconisent également un diagnostic par imagerie (73). Une femme diagnostiquée en France ou en Europe ne sera donc pas considérée comme un cas dans une étude scientifique américaine, et cette différence de « *gold standard* » peut entraîner des différences de chiffres selon la période d'étude.

Par ailleurs, certaines études se sont intéressées à la prévalence au sein d'une population particulière, par exemple chez des femmes présentant des douleurs pelviennes, chez des adolescentes souffrant de ces mêmes douleurs ou encore selon le statut de fertilité des femmes. A partir des résultats rapportés par 11 études, la prévalence de l'endométriose chez les femmes atteintes de douleurs pelviennes pourrait varier de 2 à 74% (74). Chez les adolescentes souffrant de douleurs pelviennes, la prévalence a été estimée à 47% et montait jusqu'à 70-73% chez des adolescentes dont les douleurs pelviennes n'étaient pas soulagées

par un traitement médical au sein d'études rétrospectives américaines (75–77). Il a été montré par ailleurs que la prévalence de l'endométriose était significativement plus élevée chez les femmes infertiles que chez les femmes fertiles (78). Des revues de la littérature rapportent en effet une prévalence de 0,5 à 5% chez les femmes fertiles et de 5 à 50% chez les femmes infertiles (79,80). L'ensemble de ces études, portant sur des populations de femmes symptomatiques ou infertiles, surestiment très probablement la prévalence réelle de la maladie.

À l'inverse, d'autres études la sous-estiment probablement car elles ne prennent en compte que les cas opérés/sévères. En effet, bon nombre des études réalisées portent sur des populations de femmes hospitalisées ; c'est le cas des analyses portant sur les bases médico-administratives telles que le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), dans lequel la prévalence de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France a été estimée à 0,9% (81). Les personnes non traitées à l'hôpital ne sont donc pas comptabilisées dans ces études. En outre, l'endométriose est en majorité mal connue par le corps médical, et de ce fait, plusieurs professionnels passent à côté du diagnostic (82). Il n'est pas rare que les femmes vivent de nombreuses années avec leurs douleurs sans diagnostic de la maladie (83). Pour finir, l'endométriose n'est pas toujours symptomatique, elle est parfois diagnostiquée de manière fortuite lors d'une intervention sans rapport avec l'endométriose, par exemple lors d'une procédure de stérilisation féminine. Une revue systématique récente a estimé à 23% le taux de prévalence de l'endométriose chez les femmes asymptomatiques (84). À partir des résultats de 17 études, cette revue a par ailleurs estimé une prévalence globale de la maladie à 18%, c'est-à-dire près d'une femme sur cinq.

Peu de données sont disponibles sur la prévalence en population générale. Une étude menée aux États-Unis, l'*ENDO Study*, a montré que chez les femmes subissant une coelioscopie, 41% avaient reçu le diagnostic d'endométriose, comparé à 11% des femmes dans un échantillon témoin ayant réalisé une IRM pelvienne (85). La prévalence de la maladie a également été estimée au sein d'une cohorte de 13 508 femmes australiennes suivies prospectivement pendant 20 ans. La prévalence de l'endométriose cliniquement confirmée était de 6%, tandis que la prévalence incluant les cas cliniquement suspectés était de 11,4%, soit une femme sur 9 (86).

À ce stade, il est difficile de tirer des conclusions définitives car nous manquons de données robustes. Déterminer la prévalence de l'endométriose est pourtant une première étape importante dans la mise en place d'une base solide de recherche permettant d'élargir les connaissances sur la maladie. Plus d'études épidémiologiques avec une méthodologie rigoureuse sont nécessaires pour fournir une estimation valable de la prévalence de l'endométriose dans la population générale.

3.2. Incidence

Houston et al. (1987) ont réalisé la toute première étude sur l'incidence de l'endométriose (80). Cette étude était basée sur une **cohorte hospitalière** dans une ville du Minnesota entre 1970 et 1979. Elle a observé un taux d'incidence de **160 pour 100 000 personnes-années (PA)** pour les cas diagnostiqués par histologie ou chirurgie.

Cette étude s'est également intéressée à l'incidence selon l'âge et a rapporté un **pic d'incidence** entre **40 et 45 ans (Figure 7)**. Cet âge élevé au moment du diagnostic reflète probablement un retard de diagnostic encore plus important qu'aujourd'hui, les techniques telles que la coéloscopie ou l'IRM n'étant pas encore disponibles ou utilisées pour diagnostiquer la maladie.

Tout comme pour la prévalence, l'incidence de l'endométriose peut varier en fonction de la définition des cas. La figure 7 illustre l'augmentation des taux d'incidence lorsque la définition des cas est élargie : la ligne 1 représente les cas confirmés par histologie uniquement, la ligne 2 inclut les cas diagnostiqués par histologie et chirurgie, la ligne 3 ajoute les cas diagnostiqués comme cliniquement probables, et la ligne 4, la courbe la plus élevée, inclut également les cas cliniquement possibles.

* HC, histologically confirmed; SV, surgically visualized; CPR, clinically probable; CPO, clinically possible.

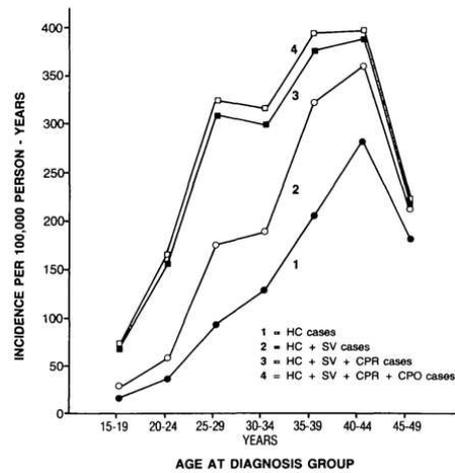


Figure 7. Incidence spécifique à l'âge de l'endométriose pelvienne, Rochester, 1970-1979

Source : Houston, et al. 1987

Une étude menée par Leibson et al. (2004) a été réalisée dans la même ville, environ 10 ans plus tard, entre 1987 et 1999 (87). Cette étude a rapporté un taux d'incidence de **187 pour 100 000 PA**. Le pic d'incidence a été observé entre **25 et 34 ans**, soit à des âges plus faibles que dans l'étude précédente.

Enfin, l'étude la plus robuste publiée à ce jour sur l'incidence de l'endométriose est celle de Missmer et al. (2004), qui a été menée au sein de la cohorte prospective NHSII, qui est une **cohorte en population** (88). Le taux d'incidence observé était de **298 pour 100 000 PA** pour les cas diagnostiqués par coelioscopie. Cette étude a rapporté une plus grande incidence au sein du groupe de femmes de **25-34 ans**, avec un pic observé à 25 ans et une incidence qui diminuait avec l'âge (**Figure 8**). Il est à noter que les femmes incluses dans la cohorte avaient entre 25 et 42 ans à l'inclusion en 1989, et qu'au vu de la courbe, qui est donc tronquée à gauche, il est possible que l'incidence de la maladie soit encore plus importante avant l'âge de 25 ans.

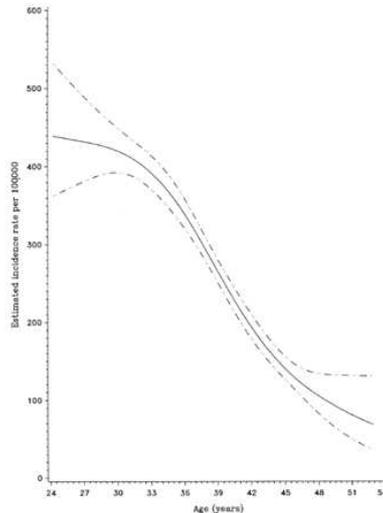


Figure 8. Incidence spécifique à l'âge de l'endométriose confirmée par laparoscopie au sein de la NHS II, 1989-1999

Source : Missmer, et al. 2004

Plusieurs études réalisées en Europe ont examiné l'incidence de l'endométriose à partir de **bases de données nationales** telles que des registres hospitaliers ou encore des assurances et mutuelles de santé. Une estimation a été calculée pour la population islandaise entre 1981 et 2000, avec un taux d'incidence de **100** pour 100 000 PA (89) ; entre 1992 et 2001 au Royaume-Uni avec un taux d'incidence de **97** pour 100 000 PA (90) ; et de 2011 à 2013 en Italie, avec un taux d'incidence à **112** pour 100 000 PA (91). L'incidence calculée à partir de ces bases de données nationales, qui incluent principalement des cas hospitalisés et donc opérés ou plus sévères, est plus faible et très probablement sous-estimée.

Les chiffres d'incidence sont donc variables en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées, des échantillonnages utilisés et des définitions des cas considérées. Au fil du temps, la définition des cas dans les études a évolué. La coelioscopie a commencé à être utilisée en gynécologie dans les années 1990, notamment pour le diagnostic de l'endométriose. Elle a été considérée comme la référence pour le diagnostic pendant de nombreuses années, jusqu'en 2017 en France et 2022 en Europe. À ce stade, la comparaison des taux d'incidence entre les pays est donc difficile en l'absence de critères homogènes de définition des cas.

Évolution de l'incidence ?

Une revue de la littérature récente a recensé **six études** ayant comparé les taux d'incidence de l'endométriose au cours de différentes périodes (92). Parmi celles-ci, deux montraient une **diminution de l'incidence** de la maladie : l'une dans une population israélienne de femmes hospitalisées pour hystérectomie de 1970 à 1989, et l'autre dans le registre des sorties d'hôpital en Finlande de 1987 à 2012 (93,94). Trois études ne signalaient **pas de changement notable** de l'incidence observée au fil des années (87,89,95). Une étude, réalisée en Israël et basée sur les dossiers médicaux des patientes, rapportait au contraire une **augmentation de l'incidence** de l'endométriose de **1,6% par an** entre 2000 et 2015 (96).

En France, Santé Publique France a récemment mené une étude dans le cadre d'une surveillance de l'endométriose à l'échelle nationale (97). Ce travail a été réalisé à partir de données rétrospectives hospitalières de 2011 à 2017. À partir des cas hospitalisés, les résultats ont rapporté une **augmentation de l'incidence de l'endométriose** de 8,5% entre 2011 et 2017. L'étude indique que cette évolution pourrait être réelle ou bien refléter l'influence de certains facteurs, comme une plus grande sensibilisation des professionnels de santé sur la période, le recours plus fréquente à l'imagerie par rapport à la coelioscopie sur la période, ou encore l'évolution des pratiques chirurgicales. Au total, il est aujourd'hui très difficile de tirer des conclusions à partir des études existantes, d'autant plus que les incidences sont souvent difficilement comparables d'une étude à l'autre. Une **surveillance à plus long terme** tant au niveau national qu'international, est nécessaire afin de contrôler toute éventuelle évolution de l'incidence de l'endométriose.

4. Facteurs de risque

Une revue de la littérature récente a résumé les résultats des études explorant les facteurs de risque potentiels d'endométriose, en décrivant ces résultats selon la fenêtre d'exposition de ces facteurs : période *in utero* et périnatale, enfance et adolescence, et vie adulte. Pour chaque période, la revue présentait les facteurs selon la direction de leur association avec la maladie, et le niveau de cohérence des études entre elles. Ces facteurs sont revus dans les sections ci-dessous.

4.1. Expositions in utero et périnatales



Potential Increased risk	Potential Decreased risk
<i>In-Utero and early life</i>	
↑ <u>Consistent</u> Lower birth weight	↓ <u>Consistent</u>
↑ <u>Inconsistent</u> Prematurity	↓ <u>Inconsistent</u> Maternal/paternal smoking
↑ <u>Understudied</u> Maternal diethylstilbestrol	↓ <u>Understudied</u>

Figure 9. Facteurs de risque potentiels d'endométriose parmi les expositions *in utero* et périnatales

Source : *Shafir et al., 2018*

Un **faible poids de naissance** a été associé à un risque plus élevé d'endométriose plus tard dans la vie dans plusieurs études (98). En effet, la cohorte NHSII a montré que les femmes nées avec un poids de naissance inférieur à 5,5 lb (soit 2,5 kg) présentaient un risque plus élevé de développer une endométriose par rapport aux femmes dont le poids de naissance était normal, défini comme 7-8,4 lb (soit 3,2-3,8 kg) (99). Les résultats de cette étude étaient proches du seuil de significativité statistique (RR=1,3 ; IC=1,0-1,8). Dans l'*ENDO Study*, les résultats étaient plus faibles et non statistiquement significatifs (OR=1,1 ; IC=0,9-1,3) (100). Enfin, deux études cas-témoin ont été menées sur ce sujet, l'une concluant que le poids à la naissance des femmes atteintes d'endométriose était significativement inférieur à celui de sujets témoins, et l'autre

que les patientes nées avec un faible poids de naissance avaient deux fois plus tendance à développer une endométriose de forme profonde (101). Une explication possible de cette association pourrait être qu'un faible poids de naissance reflète des variations du milieu hormonal dans l'environnement intra-utérin, ou encore un problème d'insuffisance placentaire limitant l'apport sanguin pendant la grossesse. À ce jour, il s'agit du seul facteur de risque établi d'endométriose pour la période in utero/périnatale.

En ce qui concerne la **prématurité**, les études présentent des résultats contradictoires. En effet, deux études ont suggéré une association positive entre prématurité et risque d'endométriose à l'âge adulte, en Italie (OR=4,55 ; IC=2,05-10,1) et aux États-Unis (OR=1,7 ; IC=0,9-3,1) (100,102), tandis que deux autres études ne retrouvaient pas cette association (99,100).

Plusieurs études ont suggéré que l'**exposition in utero à la cigarette** pourrait être associée à un risque plus faible d'endométriose diagnostiquée à l'âge adulte. Dans l'étude *ENDO Study*, l'exposition au tabagisme paternel pendant la grossesse était inversement associée à l'endométriose, mais le résultat n'était pas significatif (OR=0,72 ; IC=0,43-1,19) (100). Une autre étude réalisée en milieu hospitalier auprès de 84 femmes a mis en évidence une association inverse et statistiquement significative avec le tabagisme maternel pendant la grossesse (OR=0,22 ; IC=0,06-0,82) (103). Ces associations pourraient s'expliquer par l'effet anti-œstrogénique associé au tabac ; néanmoins, étant donné les risques sanitaires bien établis associés au tabagisme, ces résultats ne peuvent en aucun cas encourager ce type d'exposition. De plus, les résultats sur cette association sont contradictoires dans la littérature ; une étude cas-témoin a notamment montré une association positive avec le diagnostic d'endométriose chez les femmes exposées par rapport aux femmes non exposées au tabagisme *in utero* (OR=1,10 ; IC 95=1,03-2,06) (102).

Bien que peu étudié, la littérature présente quelques résultats concernant l'exposition *in utero* au **diéthylstilbestrol** (DES) et le risque d'endométriose à l'âge adulte. Le DES est un œstrogène de synthèse prescrit aux femmes enceintes entre 1940 et 1971 pour prévenir les fausses couches, le travail prématuré et les complications de grossesse (104). Une exposition *in utero* au DES était associée à un risque accru d'endométriose dans la cohorte NHSII (RR=1,8 ; IC=1,2-2,8) ; une association positive a également été retrouvée dans une étude cas-témoin dans l'État

de Washington mais le résultat n'était pas statistiquement significatif (OR=1,3 ; IC=0,5-3,6) (105,106). Le nombre d'études sur ce sujet est limité et les résultats disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives.

Enfin, à quelques jours de vie, les petites filles peuvent avoir des **saignements néonataux** de type menstruel. Ils sont décrits dans la littérature comme un événement physiologique insignifiant. Pourtant, plusieurs recherches ont émis l'hypothèse que les cellules souches endométriales pourraient être présentes dans ces saignements et qu'elles pourraient être liées à une endométriose précoce (107–109). Une étude cas-témoin réalisée en Chine est en faveur de cette hypothèse, les résultats montrant une association positive entre saignements vaginaux néonataux et diagnostic d'endométriose à l'âge adulte (OR=1,9 ; IC=1,2-4,3) (110).

4.2. Expositions durant l'enfance et l'adolescence

	Potential Increased risk	Potential Decreased risk
	<u>Childhood and Adolescence</u>	
	↑ <u>Consistent</u> Earlier age at menarche Lower body mass index	↓ <u>Consistent</u>
	↑ <u>Inconsistent</u>	↓ <u>Inconsistent</u>
	↑ <u>Understudied</u> Intense physical activity Passive smoke exposure Skin sensitivity	↓ <u>Understudied</u>

Figure 10. Facteurs de risque potentiels d'endométriose durant l'enfance et l'adolescence

Source : *Shafir et al., 2018*

Jusqu'à présent, seuls deux facteurs survenant durant l'enfance et l'adolescence ont été associés de manière cohérente au risque d'endométriose : un âge de ménarche précoce et un IMC faible.

Un **âge plus jeune aux premières règles** a en effet été associé à un risque plus élevé d'endométriose dans de nombreuses études (102,111,112). Cette caractéristique reflète potentiellement un environnement hormonal altéré, ou encore une exposition précoce et plus

importante aux menstruations et aux hormones endogènes, , ce qui est cohérent avec la nature hormono-dépendante de la maladie et avec la théorie de pathogénèse de Sampson décrite plus haut.

Par ailleurs, un **indice de masse corporelle (IMC) ou une corpulence faibles** durant l'enfance et l'adolescence ont été associés à un risque accru d'endométriose. Dans une étude transversale portant sur 61 208 femmes de la cohorte E3N, les femmes ayant déclaré une corpulence élevée à l'âge de 8 ans et à la puberté étaient moins susceptibles d'être atteintes d'endométriose par rapport à celles ayant rapporté une corpulence maigre (OR=0,86 ; IC à 95 %=0,77-0,95 et OR=0,79 ; IC à 95 %=0,71-0,88, respectivement) (113). De façon similaire, une association inverse entre la corpulence durant l'enfance et le risque d'endométriose a été observée dans l'étude NHSII (p-trend=0,0002) (114). Une corpulence élevée dans l'enfance et autour de la puberté a été associée à des cycles anovulatoires plus fréquents, ce qui pourrait suggérer une exposition réduite aux hormones endogènes à cette période.

Trois autres facteurs d'exposition survenant dans cette période ont été associés au risque d'endométriose, mais sont insuffisamment étudiés selon Shafir et al. (2018) ; il s'agit de l'exposition à une activité physique intense, à un tabagisme passif pendant plusieurs heures par jour, ou encore une sensibilité de la peau au soleil (coups de soleil plus intenses ou plus fréquents pendant l'enfance) (113,115,116).

4.3. Expositions à l'âge adulte



Potential Increased risk	Potential Decreased risk
Adulthood	
↑ <u>Consistent</u> Shorter menstrual cycle length Lower body mass index	↓ <u>Consistent</u> Greater parity
↑ <u>Inconsistent</u> Greater height Alcohol use Caffeine intake PCB/dioxin exposure Red hair Freckling Moles Skin sensitivity	↓ <u>Inconsistent</u> Cigarette smoking Regular physical activity
↑ <u>Understudied</u> Heavier menstrual volume Lower waist-to-hip ratio Night shift work Red meat/saturated fat Trans fat	↓ <u>Understudied</u> Lactation Fruits and vegetables Fish and omega-3 PUFA Soy/phtyo-estrogens Low-fat dairy

Figure 11. Facteurs de risque potentiels de l'endométriose à l'âge adulte

Source : Shafrir et al., 2018

De manière similaire à la période de l'enfance/adolescence, un **IMC faible** à l'âge adulte a été associé à un risque accru d'endométriose dans plusieurs études (117–120). La méta-analyse de Liu et al (2017) recensant 11 études (2 études de cohorte et 9 études cas-témoin) a montré une association inverse statistiquement significative, suggérant un risque réduit d'endométriose chez les femmes ayant un IMC élevé.

En outre, des **cycles menstruels courts** à l'âge adulte ont été systématiquement associés à un risque accru d'endométriose (112,119,121). Une méta-analyse portant sur 11 études cas-témoin a rapporté un risque plus élevé d'endométriose chez les femmes ayant des cycles menstruels d'une durée inférieure ou égale à 27 jours (OR=1,22 ; IC=1,05-1,43) (122). Des cycles courts pourraient en effet refléter une exposition plus élevée aux menstruations et aux hormones endogènes, ce qui pourrait expliquer l'observation de cette association.

Par ailleurs, une association inverse entre la **parité** (nombre de grossesses abouties) et l'endométriase a été rapportée dans une étude de cohorte et trois études cas-témoin (112,123–125). Cependant, l'analyse de cette association est difficile à interpréter étant donné le potentiel de biais de causalité inverse, l'endométriase étant associée à l'infertilité.

A côté de ces facteurs retrouvés de manière cohérente dans plusieurs études, une dizaine d'autres expositions ont été étudiées en lien avec le risque d'endométriase mais ne constituent pas de facteurs de risque établis car la littérature présente des résultats contradictoires à leur sujet.

Par exemple, en ce qui concerne la consommation d'**alcool**, une méta-analyse de 2012 a trouvé une association positive et significative entre alcool et risque d'endométriase (RR=1,24 ; IC=1,12-1,36) pour toutes consommations confondues par rapport à une absence totale de consommation (126). Néanmoins, une méta-analyse de 2022, faisant une mise à jour de cette précédente étude, n'a pas retrouvé de résultats aussi clairs ; l'association trouvée était à la limite de la significativité (OR non ajusté 1,14 ; IC=0,99-1,31) (127).

En ce qui concerne la consommation de **caféine**, une revue systématique publiée en 2021 n'a pas trouvé d'association significative avec le risque d'endométriase (RR=1,12 ; 0,97-1,28) par rapport à une consommation faible ou nulle de caféine (<100 mg/jour, soit l'équivalent d'environ une tasse par jour). Néanmoins, l'étude a montré qu'une consommation élevée de caféine était associée à un risque 30% plus élevé d'endométriase (RR=1,30 ; IC=1,04-1,63). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer un éventuel lien dose-effet entre la caféine et l'endométriase (128).

De plus en plus de données mettent en avant les dangers de l'exposition aux **polluants organiques persistants** (POPs) tels que les dioxines et les polychlorobiphényles (PCBs). Deux études de cohorte rétrospective ont évalué les relations entre POPs et endométriase et rapportent des associations positives, bien que non statistiquement significatives (129,130). Une étude française a évalué auprès de 99 cas et témoins les associations entre de nombreux POPs et l'endométriase (131). Cette étude a montré que l'endométriase profonde était

associée à l'exposition à plusieurs POPs - exposition évaluée notamment via la concentration dans les tissus adipeux.

Enfin, plusieurs **facteurs alimentaires** sont recensés dans l'étude de Shafrir et al. et pourraient être positivement ou inversement associés au risque de développer une endométriose. Ils sont néanmoins considérés comme étant insuffisamment étudiés dans la littérature.

Au total, peu de données robustes sur les facteurs de risque d'endométriose existent dans la littérature, et l'étiologie de la maladie est largement inconnue.

5. Prise en charge

5.1. Diagnostic

Malgré la prévalence élevée de l'endométriose, le délai de diagnostic décrit pour cette maladie est important. Une étude clinique multicentrique a rapporté une moyenne de 7 ans entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic chirurgical de la maladie (83). Selon les pays, ce délai variait de 3,3 ans en Chine à 10,7 ans en Italie. Une étude en cours au sein de la cohorte française ComPaRe-Endométriose rapporte des résultats préliminaires avec un délai de diagnostic moyen de 10 ans (132).

Pourquoi ce délai est-il si long ?

Les symptômes

Parmi le large éventail de symptômes décrits pour l'endométriose dans les sections II.2.2 et II.2.3, aucun n'est vraiment spécifique, ils peuvent évoquer d'autres maladies et les patientes reçoivent d'ailleurs fréquemment des diagnostics erronés. Une étude cas-témoin a en effet montré que les femmes atteintes d'endométriose ont 3,5 fois plus de chances de recevoir un diagnostic de **syndrome du côlon irritable** et 6,4 fois plus de chances de recevoir un diagnostic de **maladie inflammatoire pelvienne** que les femmes sans endométriose (133). Au sein d'une population souffrant de douleurs pelviennes chroniques, on estime que 15% à 71% des femmes sont atteintes d'endométriose (134). Pour un tiers de cette population au moins, les causes de ces douleurs ne sont donc pas en lien avec l'endométriose a priori. La **cystite interstitielle** est une cause courante de douleurs pelviennes chroniques chez les femmes (135). Cette maladie partage d'ailleurs d'autres symptômes avec l'endométriose tels que les dysuries et les dyspareunies (136). Une étude menée auprès d'une population souffrant de douleurs pelviennes chroniques n'a pas trouvé de différences significatives dans les scores d'intensité de la « douleur habituelle » ou de la douleur sévère chez les femmes atteintes d'endométriose par rapport aux autres femmes de l'étude (137). Il faut également noter que la maladie est très hétérogène dans la manifestation de ces symptômes. Les profils symptomatologiques des patientes vont de zéro symptôme à une multitude de symptômes douloureux, musculaires,

digestifs... (155,156). L'endométriose est donc une maladie complexe et hétérogène, ce qui contribue à la difficulté de son diagnostic.

Les outils de diagnostic

Le diagnostic de la maladie repose principalement sur la visualisation des lésions ou de kyste(s) endométriosique(s). Il a été relevé dans la partie précédente sur les symptômes que la maladie présente une grande hétérogénéité dans la manifestation de ses symptômes. En ce qui concerne les lésions, il est important de souligner que la maladie peut aussi se manifester de manière très diverse, pouvant aller de la présence de quelques implants endométriaux superficiels à des lésions envahissantes au niveau de plusieurs organes.

Plusieurs sociétés gynécologiques ont émis des directives pour guider les médecins dans le diagnostic et le traitement de l'endométriose. Cependant, en raison de la complexité de la maladie et de la variété de traitements, il existe des divergences significatives entre les différentes recommandations. Une étude a montré une concordance de seulement 7% entre les différentes recommandations utilisées. Six directives nationales et deux directives internationales ont été prises en compte dans cette étude (139).

Les **directives nationales** de cette étude émanaient :

- Du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de la Haute Autorité de Santé (CNGOF - HAS) ;
- De la Directive Nationale Allemande (S2k) ;
- De la Société Des Obstétriciens et Gynécologues Du Canada (SOGC) ;
- De l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG),
- De l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM),
- Et du *National Institute for Health and Care* (NICE).

Les **directives internationales** émanaient :

- De la *World Endometriosis Society* (WES) ;
- Et de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE).

En France, le guide pratique du CNGOF-HAS recommande, en **première intention**, l'**examen clinique** et l'**échographie pelvienne** (72). Pour le diagnostic d'un endométriome (d'aspect typique), l'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performances similaires. En revanche, l'échographie présente des limites pour le diagnostic de certaines formes d'endométriose, par exemple lorsque les atteintes sont profondes et au niveau vaginal et recto-vaginal.

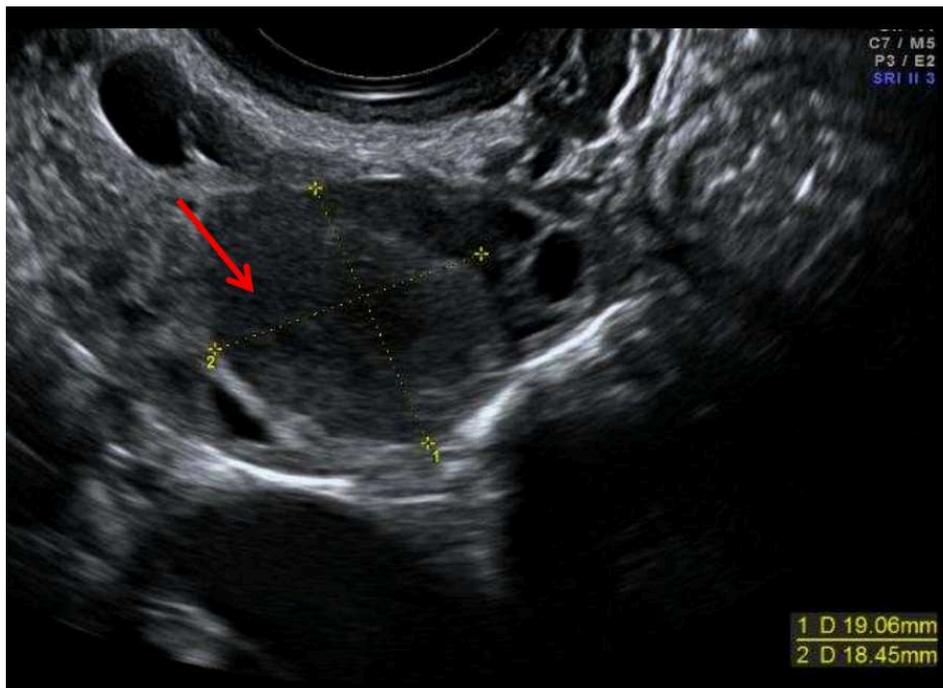


Figure 12. Visualisation d'un endométriome par échographie

Source : Cours du Dr Gwénaëlle Boivin-Le Pottier et du Dr Eugénie Béraud - Imagerie de l'endométriose - Centre de lutte contre le cancer de Rennes/CHU hôpital sud de Rennes

En **deuxième intention**, la HAS recommande un examen pelvien orienté par un clinicien référent, une **IRM pelvienne** interprétée par un radiologue référent et/ou une échographie endovaginale par un échographiste référent (**Figure 12**). L'efficacité de ces examens dépend en très grande partie de la compétence de l'opérateur impliqué dans la procédure, autant pour sa réalisation que son interprétation.

Certaines formes d'endométriose présentent un défi plus important en matière de diagnostic, c'est le cas notamment des **endométrioses superficielles** (**Figure 13**). Les implants peuvent être de très petite taille avec une profondeur de moins de 5 mm dans la surface de l'organe

concerné ou du péritoine, ce qui les rend difficiles à détecter par IRM en raison de la résolution limitée de cette technique (140). En conséquence, ces lésions peuvent passer inaperçues lors d'un examen par IRM.

Enfin, la **coelioscopie diagnostique** peut être indiquée en **troisième intention** lorsque les précédents examens n'ont pas permis de diagnostiquer la maladie. Cette indication de chirurgie doit s'inscrire dans une stratégie de prise en charge de la douleur ou de l'infertilité (72).

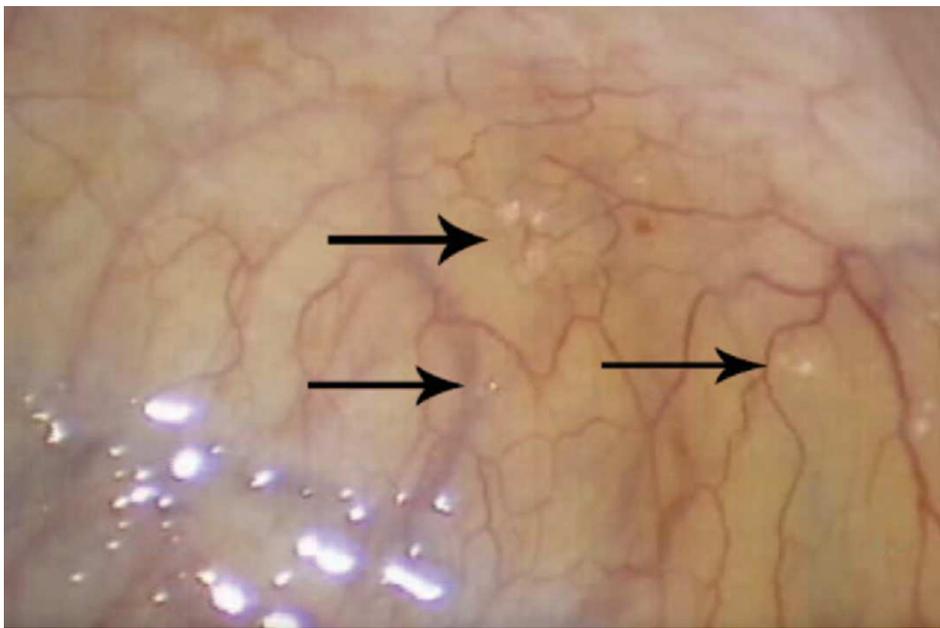


Figure 13. Visualisation d'une endométriose superficielle par laparoscopie

Source : Dun, et al. 2015.

Par ailleurs, de nombreuses recherches ont été menées pour identifier un **marqueur biochimique** capable de détecter de manière fiable l'endométriose. Malheureusement à ce jour, il n'existe pas de marqueur biochimique avec une sensibilité et spécificité suffisantes pour être considéré comme adéquat dans la détection de la maladie (141).

La formation des professionnels de santé

Comme cela a été mentionné précédemment, le diagnostic de l'endométriose est dépendant des compétences et de l'expérience du médecin opérateur ou professionnel de santé chargé de réaliser et d'interpréter l'examen. Par conséquent, il est essentiel que ces professionnels

soient formés de manière adéquate. Cette formation devrait inclure une connaissance approfondie de la maladie, de ses symptômes et de ses différentes présentations, ainsi que des techniques d'imagerie et de diagnostic les plus récentes et les plus précises.

Or, en France, ce n'est que depuis septembre 2020 que le ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation a intégré de manière officielle l'enseignement de cette pathologie au programme de médecine (**Figure 14**) (142).

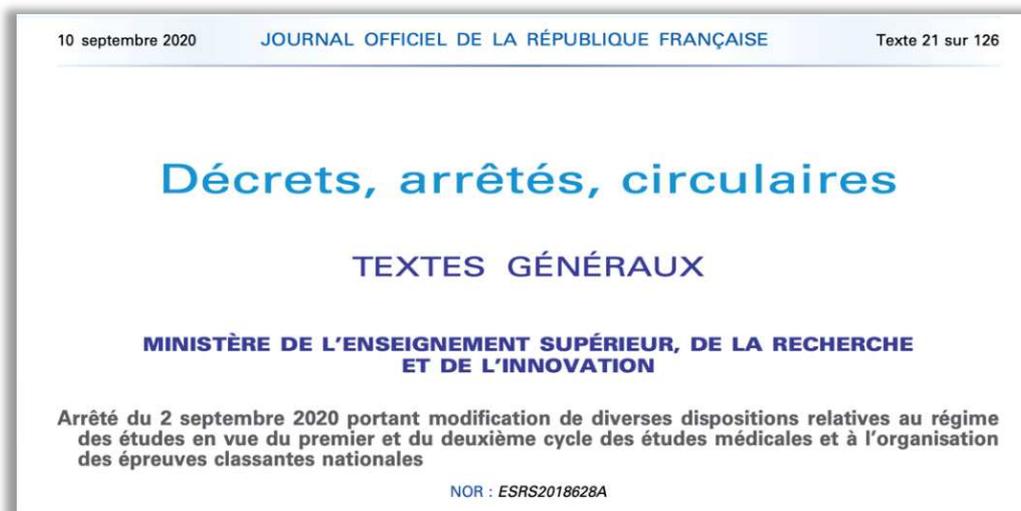


Figure 14. Arrêté ministériel du 2 septembre 2020 intégrant l'endométriose au programme des études de médecine

Source : Légifrance

Les difficultés de diagnostic de l'endométriose s'expliquent aussi d'un point de vue historique avec les premières réflexions scientifiques sur les menstruations et leur lien avec l'endométriose. Au milieu du 19^{ème} siècle, les menstruations étaient considérées comme une pathologie empêchant les femmes de se reproduire (143). Les médecins évitaient même de discuter de ce sujet, le considérant comme désagréable et malheureux. Les maladies spécifiques aux femmes étaient souvent considérées comme étant liées à leur psyché et à leur capacité à remplir leur rôle biologique de mère. Cette vision masculine de la santé a souvent conduit à l'ignorance des maladies communes chez les femmes ou à leur attribution à des problèmes mentaux, de comportement déviant ou de négligence personnelle. L'histoire de la menstruation et sa perception médicale ont contribué à la construction de stéréotypes de

genre et de maladies des femmes qui ont affecté la compréhension et la prise en charge de l'endométriose. Ces préjugés ont conduit à une sous-estimation de la gravité de la maladie et à un retard important dans le diagnostic. Il est aujourd'hui nécessaire de reconnaître ces biais de genre et de s'en éloigner pour améliorer la prise en charge de l'endométriose en commençant par réduire le délai de son diagnostic (**Figure 15**).

Le retard de diagnostic peut être lourd de conséquences pour les patientes : symptômes persistants, risque de développement d'une sensibilisation centrale, répercussions sur la qualité de vie et détérioration de la relation patiente-médecin (144). Les spécialistes de la médicalisation et du diagnostic ont montré que l'identification d'une maladie et la possibilité pour les patientes de voir leurs expériences étiquetées ont un certain nombre d'effets positifs, notamment l'accès au traitement, le soutien et la légitimation sociale (145–147). Ceci est particulièrement important lorsque les symptômes sont « invisibles », tels que les douleurs pelviennes chroniques. De nombreuses femmes voient d'ailleurs le diagnostic de leur endométriose comme un soulagement et la « preuve » qu'elles sont atteintes d'une maladie et qu'il ne s'agissait pas « d'une simple idée dans leur tête » (148).

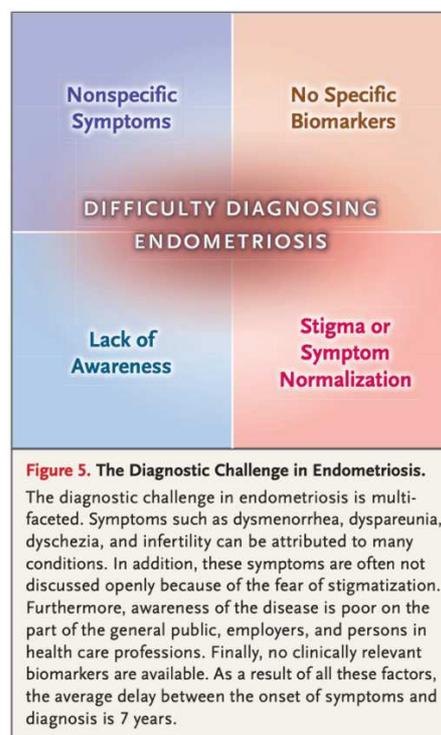


Figure 15. Obstacles au diagnostic de l'endométriose

Source : Zondervan, et al. 2020.

5.2. Traitements médicaux

À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour guérir de l'endométriose. La prise en charge de la maladie consiste à soulager les symptômes et signes ressentis par la patiente (douleurs, infertilité, troubles digestifs...). Parmi les traitements proposés, on compte principalement les **analgésiques**, les **thérapies hormonales** et la **chirurgie** (139).

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) sont des analgésiques très utilisés pour traiter les dysménorrhées. Ils sont considérés comme un traitement symptomatique de première intention. Ils agissent en bloquant la production de prostaglandines, responsable de l'inflammation. Cependant, leur utilisation à long terme n'est pas recommandée en raison de plusieurs effets secondaires possibles (149).

Les **contraceptifs hormonaux combinés** (CHC) sont souvent utilisés en première ligne de traitement hormonal de l'endométriose. Ces médicaments contiennent des hormones synthétiques d'œstrogènes et de progestatifs, qui suppriment la production naturelle d'œstrogènes par le corps. L'effet de suppression des œstrogènes peut réduire la croissance et l'activité des tissus endométriaux. En réduisant les niveaux d'œstrogènes dans le corps, les CHC peuvent également aider à soulager les symptômes de l'endométriose tels que les douleurs menstruelles et les saignements abondants. Il a été montré que la prise continue de ce traitement était plus efficace pour contrôler la douleur que la prise cyclique (150). Malheureusement, bien que ce type de traitement soit bénéfique pour certaines femmes, son efficacité reste limitée pour d'autres. De nombreuses femmes l'arrêtent en raison d'une efficacité insuffisante ou d'effets secondaires insupportables (151). En outre, il convient de souligner que la prise de CHC ne convient pas à toutes les situations, en particulier pour les femmes ayant un désir de grossesse ou présentant des antécédents médicaux incompatibles avec ce traitement. Cette observation s'applique également à d'autres traitements évoqués ci-dessous.

Les **progestatifs** sont des médicaments utilisés depuis plus de 50 ans dans le traitement de l'endométriose. Leur utilisation en continu est une thérapie efficace pour le traitement des

symptômes douloureux associés à l'endométriose. Ils sont classés en plusieurs générations en fonction de leur composition et de leur mécanisme d'action. Les progestatifs d'ancienne génération, tels que la noréthindrone et le lévonorgestrel, ont une action androgénique, ce qui peut entraîner des effets secondaires tels que l'acné, la pilosité excessive et une altération du profil lipidique. Les progestatifs plus récents, tels que l'acétate de chlormadinone et la drospirénone, sont des dérivés de la progestérone et de la spironolactone et ont un effet anti-androgénique partiel. Ils n'ont pas d'effet négatif sur le profil lipidique et sont mieux tolérés que les progestatifs d'ancienne génération (152,153).

Il a été observé que les patientes ménopausées avaient des niveaux bas d'œstrogènes et le plus souvent des symptômes atténués de leur endométriose. Ce constat a inspiré l'idée de traiter l'endométriose par induction d'une **ménopause artificielle** à travers un traitement médical (154).

Les **agonistes de la GnRH** entraînent une hypoestrogénie. Ils agissent en stimulant les récepteurs de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) dans le cerveau. Au cours des premiers jours d'administration, cette stimulation entraîne une augmentation de la production de LH et de FSH par l'hypophyse, ce qui peut stimuler la production d'œstrogènes par les ovaires. Cependant, une utilisation prolongée de l'agonistes de la GnRH entraîne une régulation négative des récepteurs hypophysaires de la GnRH, réduisant ainsi la production de LH et de FSH. Cette régulation négative supprime finalement la communication entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires, entraînant une anovulation. Les agonistes de la GnRH constituent une excellente alternative pour les femmes dont le traitement initial par les CHC a échoué ou qui ne sont pas candidates aux CHC en raison de leur historique médical (155). Plusieurs études ont indiqué que l'utilisation d'agonistes de la GnRH peut considérablement réduire les douleurs pelviennes chez les femmes souffrant d'endométriose. Cependant, leur utilisation à long terme n'est approuvée que pour une durée maximale de six mois en raison des préoccupations concernant les effets secondaires associés à l'hypoestrogénie (perte osseuse, bouffées de chaleur et anomalies du profil lipidique...) (154).

Les **antagonistes de la GnRH** ont également montré des résultats prometteurs dans le traitement de l'endométriose. À la différence des agonistes de la GnRH, ils ne provoquent pas

de poussée initiale de FSH et LH. Ils ont une action anti-oestrogénique par un blocage immédiat de la LH et de la FSH. De plus, les antagonistes de la GnRH entraînent une hypoestrogénie moins forte et sont mieux tolérés (155).

Les **inhibiteurs d'aromatase** sont utilisés pour traiter des pathologies telles que le cancer du sein (156). Ces médicaments bloquent l'action de l'enzyme aromatase, responsable de la conversion des précurseurs hormonaux en œstrogènes. La présence d'aromatase et d'œstradiol dans les lésions endométriosiques ont suscité un intérêt pour l'utilisation d'inhibiteurs d'aromatase chez les femmes présentant des symptômes hormono-résistants. Ces médicaments constituent une option thérapeutique potentielle pour les femmes atteintes d'endométriose (157). Cependant, comme pour les agonistes de la GnRH, leur utilisation à long terme entraîne une perte de densité osseuse.

Certains **antidépresseurs**, tels que les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline ont montré leur efficacité dans le traitement de la douleur chronique, y compris la **douleur neuropathique**. Ces médicaments ont des capacités analgésiques et parfois anti-inflammatoires qui sont indépendantes de leurs effets stabilisateurs de l'humeur. Les antidépresseurs offrent donc des options thérapeutiques alternatives et complémentaires pour les patientes souffrant de douleurs chroniques (158).

Selon des études récentes menées sur des modèles animaux, la noradrénaline joue un rôle important dans l'inhibition de la douleur. Les résultats de ces études ont révélé que l'augmentation de la noradrénaline dans la moelle épinière, en inhibant sa recapture, a un effet direct pour réduire la douleur neuropathique via des récepteurs spécifiques. En outre, l'augmentation de la noradrénaline améliore la fonction d'un système inhibiteur noradrénergique descendant défaillant. Enfin, la sérotonine et la dopamine peuvent renforcer les effets noradrénergiques pour inhiber la douleur neuropathique (159).

Les **antiépileptiques** peuvent également être utilisés pour réduire la **douleur neuropathique** associée à l'endométriose. La douleur neuropathique est un défi thérapeutique pour les cliniciens car elle ne répond pas bien aux thérapies traditionnelles contre la douleur. Les similarités entre les phénomènes observés dans l'épilepsie et la douleur neuropathique

justifient l'utilisation de médicaments antiépileptiques pour traiter la douleur neuropathique (160).

Bien que les **opioïdes** ne soient pas recommandés pour traiter les douleurs liées à l'endométriose en raison d'un manque de preuves cliniques (72,161), une étude américaine récente menée auprès de près de 60 000 patientes a révélé que plus de 60% d'entre elles s'étaient vu prescrire des opioïdes dans l'année qui avait suivi leur diagnostic (162). Il est recommandé d'utiliser des méthodes médicales ne faisant pas appel aux opioïdes pour soulager les douleurs associées à l'endométriose en raison des risques de dépendance que présentent ces médicaments (163). L'Association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain* - IASP) recommande l'utilisation d'opioïdes uniquement en cas de douleurs sévères, et de courte durée lors d'événements aigus, mais pas pour les douleurs chroniques (164).

5.3. Thérapies alternatives et complémentaires

Une étude qualitative récente a montré que la plupart des femmes atteintes d'endométriose étaient préoccupées par les effets secondaires des traitements pharmacologiques de la maladie (165). L'objectif plus global de cette recherche était de mieux comprendre les stratégies que les femmes mettaient en place pour faire face à l'impact négatif de la maladie sur leur vie. Un des principaux thèmes qui émergeait était la motivation des femmes à utiliser des **traitements complémentaires et alternatifs** en plus ou à la place de leurs traitements médicaux.

Plusieurs études suggèrent que les médecines douces sont généralement motivées par une recherche de relaxation et de bien-être, la préférence pour des soins naturels plutôt que pour la médecine conventionnelle, le désir de soins plus personnalisés et holistiques, l'insatisfaction à l'égard de la médecine conventionnelle et de la relation entre le médecin et le patient (166–169).

Un marché important de thérapies alternatives et complémentaires se développe dans le parcours de soins des femmes atteintes d'endométriose. Plusieurs études suggèrent qu'une

majorité des personnes souffrant d'endométriose ont recours à au moins une thérapie alternative ou complémentaire (170–172). Ces patientes se tournent vers ces soins alternatifs pour soulager plusieurs de leurs symptômes en lien avec leur maladie (douleurs, troubles digestifs, infertilité, fatigue...). Une étude réalisée en Suisse auprès de 574 femmes diagnostiquées a montré que les patientes souffrant du symptôme de fatigue avaient plus souvent recours à des thérapies alternatives (OR=3,14, IC=1,39-7,11) que celles qui ne présentaient pas ces caractéristiques (172).

Parmi un large éventail de thérapies alternatives et complémentaires disponibles, les femmes atteintes d'endométriose ont recours au **yoga**, à la **méditation**, à l'**acupuncture**, à l'**homéopathie**, etc. Une étude récente a d'ailleurs montré un effet positif du yoga sur les douleurs pelviennes chroniques et sur la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose (173). Le yoga est une pratique connue pour ses effets positifs sur le stress et l'anxiété (174). Ces facteurs étant impliqués dans de nombreuses maladies chroniques, dont l'endométriose, et dans les mécanismes de la douleur, il est logique de penser que cette pratique pourrait être bénéfique pour les femmes souffrant de douleurs liées à l'endométriose.

Par ailleurs, les effets de l'**acupuncture** sur les symptômes d'endométriose ont aussi fait l'objet de plusieurs études. Une méta-analyse de 2021 a conclu que l'acupuncture pouvait réduire la douleur chez certaines patientes mais les études présentaient des biais importants (échantillons de petite taille, absence d'acupuncture fictive adéquate comme contrôle...) (175). Un très récent essai randomisé en simple aveugle, et contrôlé par placebo, a montré une diminution de la sévérité des dysménorrhées et une plus courte durée des douleurs dans le groupe « acupuncture » par rapport au groupe placebo (176).

Pour résumer, bien que certaines de ces thérapies aient montré des avantages pour certaines femmes atteintes d'endométriose, il est important de noter que **les preuves scientifiques à leur soutien restent souvent limitées**. Le manque de données scientifiques ne signifie pas que ces traitements sont inefficaces mais souligne la nécessité d'une recherche plus approfondie. Enfin, il est important de rappeler que les thérapies alternatives ne sont pas réglementées de la même manière que les traitements conventionnels. Certaines patientes, en errance thérapeutique et cherchant désespérément des réponses à leur souffrance, peuvent tomber

sur des thérapeutes mal intentionnés. Ces derniers peuvent profiter de leur vulnérabilité pour leur vendre des traitements ou des produits coûteux et inefficaces voire dangereux (177). Un rapport de la Miviludes (Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires) a alerté sur **certaines dérives sectaires**, ils évoquent notamment le « féminin sacré », une pratique avec des stages coûteux et des rituels pour « guérir » l'endométriose (**Figure 16**) (178,179).



Figure 16. Capture d'écran d'une vidéo YouTube dans laquelle une femme fait « offrande de son sang des lunes » à la terre pour soigner son « féminin sacré ».

Source : France Bleue, Enquête - Endométriose : comment des pseudo thérapeutes exploitent la souffrance des femmes (<https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/enquete-endometriose-comment-des-pseudo-therapeutes-exploitent-la-souffrance-des-femmes-1667501898>)

5.4. Traitements chirurgicaux

L'utilisation des diverses thérapies par les patientes, qu'elles soient médicamenteuses et/ou complémentaires, peut être suffisante pour gérer les symptômes de l'endométriose. Cependant, il est important de noter que parfois ces approches ne sont pas suffisantes pour soulager pleinement les symptômes de la maladie. Dans de tels cas, la chirurgie peut être recommandée comme une option supplémentaire pour soulager les symptômes de l'endométriose ou pour améliorer la fertilité des patientes. En amont de cette pratique, les médecins réalisent une évaluation préopératoire afin de déterminer les étapes à suivre pendant l'intervention, d'apporter une information éclairée à la patiente et d'organiser, le cas échéant, une prise en charge multidisciplinaire (72). Une concertation et une prise en charge multidisciplinaire est en effet recommandée dans plusieurs situations, par exemple en cas d'atteinte de plusieurs organes par l'endométriose (endométriose urétérale, vésicale, digestive...).

Deux grands types d'approches chirurgicales sont proposées dans le traitement chirurgical de la maladie : l'ablation, et l'excision des lésions endométriosiques (**Figure 17**).

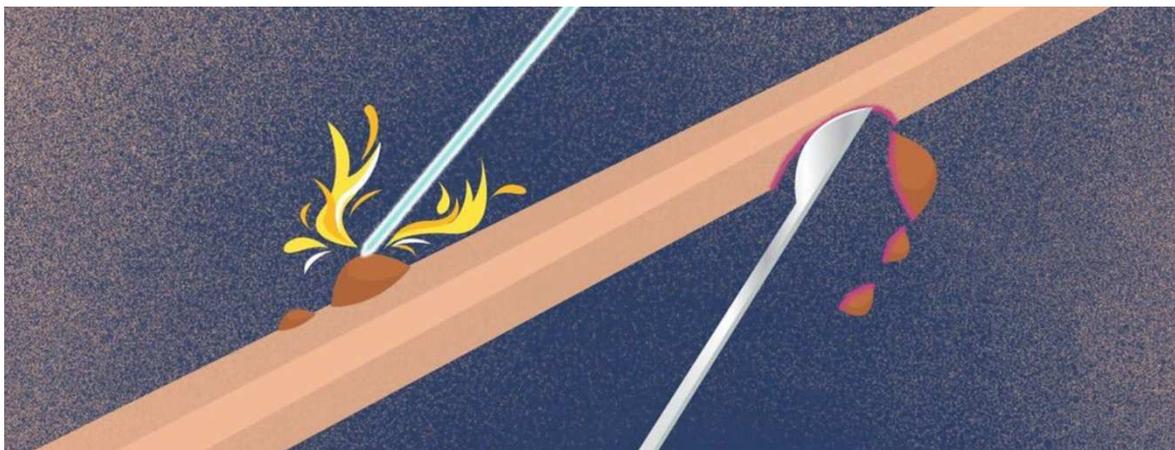


Figure 17. Ablation versus excision

Source : <https://endometriosis.net/clinical/excision-ablation>

Ablation versus excision

La chirurgie d'**excision** est une procédure plus invasive et complexe qui consiste à retirer complètement les lésions de l'endométriose, sans laisser de résidus. Elle diffère de l'**ablation**, de la vaporisation, de la brûlure des lésions qui sont des techniques utilisant une source de chaleur pour détruire le tissu. L'ablation n'atteint pas toujours une profondeur suffisante pour détruire toutes les lésions d'endométriose et ne permet pas d'obtenir une confirmation pathologique. Si cette technique peut être efficace pour l'endométriose superficielle, elle ne permet pas de savoir si toutes les lésions ont vraiment été détruites, en particulier les lésions profondes.

Les techniques d'excision et d'ablation semblent toutes deux efficaces pour **traiter les endométrioses superficielles** et améliorer les douleurs (180–182). En revanche, les directives françaises et européennes recommandent **l'excision des nodules d'endométriose profonde** pour les douleurs associées à l'endométriose (139). Une méta-analyse a montré que l'excision laparoscopique présentait une réduction significativement plus importante des symptômes de dysménorrhées, dyschézies, dyspareunies et douleurs pelviennes chroniques (183).

En raison de sa complexité et des enjeux pour la patiente, cette procédure doit être réalisée par des professionnels experts. En effet, ces interventions ne sont pas sans risque, la chirurgie chez les femmes atteintes d'endométriose profonde est associée à un nombre important de complications peropératoires et postopératoires (fuites de l'anastomose, fistules, dysfonction rectale et atonie de la vessie causée par l'altération chirurgicale du plexus hypogastrique...) (139).

En ce qui concerne le **traitement chirurgical des endométriomes ovariens**, les auteurs d'une revue Cochrane ont évalué les avantages et inconvénients d'une excision de la capsule du kyste par rapport au drainage et à l'électrocoagulation de la paroi kystique dans le traitement des endométriomes de plus de 3 cm (184). Les résultats ont montré que l'excision offrait plus d'avantages que le drainage et l'ablation laparoscopique des endométriomes ovariens dans la réduction des douleurs pelviennes. Néanmoins, le CNGOF souligne que le traitement chirurgical des endométriomes quelle que soit la technique utilisée peut impacter la réserve

ovarienne et avoir des conséquences négatives sur la fertilité future (139). Ce risque serait d'autant plus important chez les femmes présentant des endométrioses de grande taille, récurrents ou bilatéraux. En amont d'une chirurgie pour une endométriose ovarienne, il convient donc de prendre en considération les intentions de la patiente vis-à-vis de sa fertilité afin de déterminer le niveau d'intervention requis pour préserver la fonction ovarienne.

Si la chirurgie peut impacter négativement la fertilité, elle peut aussi **améliorer les chances de concevoir**. En effet, plusieurs études suggèrent que la coelioscopie opératoire pour le traitement de l'infertilité associée à l'endométriose augmenterait les chances de grossesse naturelle. La chirurgie pourrait également être proposée comme option de traitement de l'infertilité pour les patientes atteintes d'une endométriose de stade I/II (185).

Plus globalement, les options de traitement de la fertilité chez les patientes atteintes d'endométriose peuvent comprendre la chirurgie coelioscopique et les thérapies médicamenteuses, parfois en combinaison. Une méta-analyse a montré que, par rapport à un placebo, la chirurgie seule (OR=1,63 ; IC=1,13-2,35) ou l'agoniste de la GnRH seul (OR=1,68 ; IC=1,07-2,46) entraînaient des chances de grossesse plus élevées (186).

Chez les femmes qui ont un désir de grossesse et chez les jeunes femmes, la chirurgie favorisée est appelée **chirurgie conservatrice**. Elle a pour objectif de restaurer l'anatomie normale et vise à ne pas causer une ménopause précoce (187). La chirurgie dite « définitive » est réservée aux femmes dont les douleurs sévères ne répondent pas aux traitements médicamenteux ou à la chirurgie conservatrice. Ce type de chirurgie peut impliquer une ovariectomie bilatérale pour induire la ménopause ou comprendre le retrait de l'utérus et des trompes de Fallope. Le recours à cette chirurgie s'adresse donc aux femmes qui ne souhaitent pas ou plus vivre de grossesse, lorsque ce choix leur est donné (73,187). Il convient d'informer ces femmes que la chirurgie définitive ne guérira pas leur endométriose. Aujourd'hui, aucun traitement ne permet d'éliminer l'endométriose et le risque de récurrence demeure quelle que soit l'approche thérapeutique ou chirurgicale choisie.

Bien que la chirurgie et les traitements médicamenteux puissent aider à soulager les symptômes de l'endométriose, la récurrence de la douleur et des lésions après le traitement

laisse penser que la maladie est évolutive. En d'autres termes, la maladie pourrait évoluer et progresser au fil du temps, même si les symptômes ont été soulagés temporairement. Cette question fait actuellement débat au sein de la communauté scientifique (188).

6. Endométriose, une maladie progressive ?

6.1. Histoire naturelle de la maladie

L'histoire naturelle d'une maladie correspond à la description de son **évolution au cours du temps**, de son diagnostic jusqu'à la guérison ou au décès, **en l'absence de tout traitement**. Celle de l'endométriose est difficile à étudier, car les femmes atteintes de cette maladie sont exposées à de nombreuses interventions (traitements hormonaux, chirurgie, grossesses, stimulation ovarienne...), et peu de données robustes sont disponibles (189).

Le caractère progressif de la maladie reste encore énigmatique. La classification de la maladie, en quatre stades, proposée par l'ASRM (minime, légère, modérée et sévère) induit l'idée d'une progression de la maladie. L'utilisation du terme « stade » peut laisser penser qu'une endométriose de stade I pourrait évoluer vers les autres stades (II, III puis IV). Certaines études montrent d'ailleurs une progression du stade d'endométriose chez des adolescentes atteintes en l'absence de traitement hormonal (190,191). Mais à ce jour, ces études sont trop peu nombreuses pour tirer des conclusions. Le caractère progressif de la maladie fait débat et les opinions divergent selon les experts.

Certaines données ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une progression de l'endométriose : une étude a en effet rapporté une absence de corrélation entre le stade au diagnostic et l'âge des patientes (192) ; or, une corrélation pourrait être attendue en cas de progression de la maladie. Par ailleurs, une étude réalisée auprès de patientes asymptomatiques non traitées et suivies pendant 6 ans en moyenne a suggéré une stabilité des lésions dans le temps pour la plupart d'entre elles (193).

Table: Natural course of disease between first and second look laparoscopy in untreated patients.

Reference	n patients	Regression	Stable	Progression
Thomas, 1987	17	9	0	8
Telimaa, 1987	12	1	8	3
Mahmood, 1990	11	3	1	7
Overton, 1994	15	8	3	4
Sutton, 1994	24	7	10	7
Harrison, 2000	43	27	12	4
Abbott, 2004	18	4	6	8
TOTAL	140	59 (42%)	40 (29%)	41 (29%)

Figure 18. Sept études faisant état de l'évolution des lésions d'endométriose chez des patientes atteintes d'endométriose non traitées

Source : J.L.H. (Hans) Evers, Human Reproduction, August 2013, Page 2023

Les recherches existantes sur l'évolution de la maladie présentent des résultats contradictoires (maladie progressive, stabilité dans le temps, régression des lésions, cf. **Figure 18**).

Parmi les études disponibles sur ce sujet, il faut noter qu'il existe une grande hétérogénéité des mesures utilisées pour caractériser l'évolution de la maladie. En effet, selon les études, les définitions utilisées pour l'évolution de la maladie ont inclus :

- L'évolution des douleurs,
- La détection clinique ou chirurgicale de nouvelles lésions,
- Le taux de CA-125, un marqueur tumoral étudié pour le diagnostic de l'endométriose mais peu spécifique à la maladie (194).

Au vu de ces résultats, certains chercheurs ont émis l'hypothèse que l'évolution de la maladie variait selon le type d'endométriose, son caractère symptomatique/asymptomatique et selon les caractéristiques des patientes. Une étude en lien avec ce sujet a été réalisée auprès de 962 femmes en France et a mis en évidence **trois trajectoires différentes d'évolution des douleurs post-chirurgicales** pour les dysménorrhées, douleurs pelviennes chroniques et dyspareunies :

(i) un groupe n'ayant plus de douleur après la chirurgie, (ii) un groupe présentant la meilleure amélioration des douleurs, (iii) un groupe présentant des douleurs sévères persistantes après l'opération (195). Comme cette étude, nombreuses sont celles qui portent davantage sur le suivi post-chirurgical que sur l'évolution de la maladie à proprement parler. Au total, l'histoire naturelle de l'endométriose est un domaine actuellement limité dans la littérature et dont l'étude est complexe.

6.2. Facteurs de progression

De même que pour l'histoire naturelle de la maladie, la littérature sur l'endométriose présente aujourd'hui des résultats contradictoires et un manque d'appui scientifique pour tirer des conclusions satisfaisantes sur les facteurs de progression de la maladie.

Plusieurs recherches montrent aujourd'hui que la **chirurgie** pourrait être en soi un facteur de risque de progression de l'endométriose. En effet, une étude réalisée sur des souris confirme que la chirurgie (laparotomie et mastectomie) pourrait accélérer la croissance des lésions d'endométriose (196). Les résultats montrent que la laparotomie et la mastectomie ont toutes deux entraîné une augmentation significative des lésions, respectivement de 86% et 67%. De plus, une autre recherche menée auprès de 208 patientes atteintes d'endométriose et 212 témoins a identifié la laparotomie et la césarienne comme des facteurs associés au risque d'endométriose (197). La laparotomie et la césarienne pourraient augmenter le risque d'endométriose par l'activation de la signalisation adrénérgique, facilitant ainsi l'angiogenèse et accélérant la croissance des lésions endométriosiques déjà existantes.

Si certaines études montrent des effets négatifs à la chirurgie, cette dernière est aussi considérée comme l'un des seuls traitements pour freiner la progression de la maladie chez les femmes souffrant d'endométriose. L'endométriose pourrait se développer à cause d'une perte de contrôle de la prolifération cellulaire, une caractéristique similaire à celle que l'on trouve dans le développement des cancers. Les scientifiques médicaux ont souvent observé des similitudes dans le fonctionnement de ces maladies. Par exemple, comme pour le cancer,

plusieurs études ont démontré que le risque de récurrence augmentait si les cellules n'étaient pas enlevées en totalité lors de la chirurgie (198).

Par ailleurs, s'agissant d'une maladie hormonale, **l'inhibition de l'ovulation** réduit le risque de récurrence post-chirurgicale ou de développement de l'endométriose. La mise en commun des résultats des études de Vercellini et Seracchioli sur les récurrences a montré qu'un endométriose se développait de nouveau pour seulement 10% des utilisatrices d'un contraceptif hormonal postopératoire contre 40% de non utilisatrices (199).

Par ailleurs, Koga a démontré en 2006 que les patientes ayant des grossesses postopératoires avaient des taux de récurrence significativement plus faibles, ce qui suggère qu'une **grossesse ultérieure** pourrait avoir un effet protecteur sur la récurrence des endométrioses (200). Dans cette étude, le taux de récurrence était de 34,1% contre 12,8% dans le groupe sans grossesse par rapport au groupe avec grossesse.

Aujourd'hui, les femmes semblent être exposées à une augmentation du **nombre total d'ovulations** au cours de leur vie. En effet, il est constaté une diminution du nombre de grossesses, de la durée de l'allaitement et une augmentation de l'âge à la première grossesse (**Figure 19**). Ces facteurs ayant une influence sur l'évolution de l'endométriose, la maladie aurait donc aujourd'hui plus de temps pour se développer.

Table 1. Variation in menstrual and reproductive patterns over the past century.

<i>Variable</i>	<i>Foremothers</i>	<i>Modern women</i>
Age at menarche (years)	16	12
Age at first birth (years)	19	24–30
No. of pregnancies	6	1–2
Breastfeeding	Years	Months
No. of ovulations and menstruations	30–160	450

Data from [Thomas, 1993](#), [Eaton et al., 1994](#), [Thomas and Ellertson, 2000](#), [Istat, 2007](#).

Figure 19. Variation des schémas menstruels et reproductifs au cours du siècle dernier

Source : Vercellini et al., 2010.

Par ailleurs, l'**âge** pourrait également être un facteur de progression de la maladie. Ballweg a en effet constaté dans une étude transversale que plus l'apparition de la maladie était précoce, plus sa forme pouvait être sévère (201). Une cohorte rétrospective a par ailleurs mis en évidence un taux de récurrence plus faible chez des patientes de 40-45 ans en comparaison à un groupe de femmes de 20-29 ans (202). Ces résultats suggèrent donc que le risque de récurrence de l'endométriose diminue avec l'âge.

En outre, plusieurs études ont étudié les liens entre **IMC** et douleurs pelviennes. Une étude chinoise comprenant 709 cas et 807 témoins a révélé qu'un IMC élevé était associé à des dysménorrhées sévères (203). Une étude canadienne réalisée auprès de 656 femmes a montré qu'un IMC plus élevé était aussi associé à des douleurs pelviennes chroniques (204). Néanmoins, dans l'étude *ENDO Study* américaine, la relation entre les mesures d'adiposité et le stade de l'endométriose n'était pas claire (205). Enfin, le **tabagisme**, les **antécédents familiaux de douleurs pelviennes chroniques** et les **agressions sexuelles à l'âge adulte** étaient positivement associés à la gravité des douleurs pelviennes chroniques dans l'étude canadienne précédemment citée (230).

En résumé, il semble donc que l'endométriose évolue différemment selon les patientes, mais cette évolution n'est pas claire et les facteurs déterminant la direction de cette évolution ne sont pas suffisamment étudiés.

7. Voix des patientes

7.1. Histoire de la maladie et émergence du sujet

Les maladies telles que le diabète, l'asthme et l'endométriose ont un impact comparable sur les coûts économiques et sociétaux associés à la santé. Cependant, tandis que le diabète et l'asthme ont été reconnues comme des priorités de santé publique dans plusieurs pays depuis longtemps, l'endométriose - et plus largement la santé des femmes - a été largement ignorée dans les politiques gouvernementales et le financement de la recherche à travers le monde, jusqu'à très récemment (206).

Le manque d'attention portée à l'endométriose a eu pour conséquence de grandes lacunes dans la compréhension de cette maladie, notamment en ce qui concerne ses causes, ses symptômes, ainsi que son impact sur la vie des patientes et de leur entourage, les familles et les sociétés.

L'endométriose est pourtant connue depuis de nombreuses années. *Nezhat et al.* ont documenté un vaste ensemble d'images et de textes très anciens décrivant des symptômes, qu'ils considèrent comme des preuves détaillées de l'endométriose (207). Les premières descriptions de la maladie peuvent être retracées dans des écrits médicaux grecs et égyptiens, datant de plusieurs siècles avant notre ère. Les premières références aux symptômes apparaissent sur des papyrus datant de **-1855 avant JC**.



Figure 20. Le Corpus hippocratique mentionnant plusieurs symptômes gynécologiques ayant des similitudes frappantes avec ceux de l'endométriose

Source : Nezhat, et al. 2012.

Hippocrate (-460 avant JC), souvent considéré comme le père de la médecine occidentale, a décrit des cas de douleurs menstruelles intenses et de saignements vaginaux chez les femmes, qui pourraient être liés à des tissus utérins anormaux. Les auteurs se sont référés au Corpus Hippocratique, qui est une compilation d'ouvrages médicaux rédigés par différents auteurs entre le 5e et le 4e siècle avant JC (**Figure 20**). Les théories médicales qui y sont contenues ont influencé de nombreuses pratiques médicales. Après avoir consulté de nombreuses sources, les auteurs de cette étude ont identifié plusieurs profils de maladies qui font allusion à de nombreux symptômes évocateurs de l'endométriose (ulcères utérins, adhérences, stérilité...).

Hippocrate considérait que le dysfonctionnement menstruel était une cause de maladie, que la grossesse était un remède possible, et que la douleur et la stérilité étaient des conséquences potentielles si la femme n'était pas traitée. Près de 2500 ans se sont écoulés depuis ces observations très perspicaces d'Hippocrate. Malgré sa clairvoyance, l'histoire n'a pas pris une

direction positive en ce qui concerne la compréhension et le traitement de ces troubles gynécologiques.

Au Moyen-Âge et à la Renaissance (470 à 1600), ces symptômes ont été associés à des causes surnaturelles, notamment à la possession démoniaque et à l'hystérie. Les personnes souffrant de troubles mentaux, y compris l'hystérie, étaient internés dans des établissements psychiatriques tels que l'hôpital Saint Bethlehem de Londres, tristement célèbre pour avoir été le lieu de nombreuses pratiques cruelles et déshumanisantes.



Figure 21. Gravure d'Ambroise Tardieu tirée de « Des maladies mentales » par Esquirol ; publiée par Baillière, Paris, 1838, planche XXV

Source : Nezhat, et al. 2012

La démonologie a fini par être discréditée au XVIII^e siècle, mais la distinction entre les causes physiques et psychologiques des problèmes de santé des femmes est demeurée une composante sous-jacente de la médecine. L'hystérie était parfois diagnostiquée comme une nymphomanie, aussi appelée « folie de l'utérus » ou encore « fureur de l'utérus ». Deux femmes célèbres de l'histoire, Marie-Antoinette et Pauline Bonaparte, ont été accusées de nymphomanie en raison de cette perspective médicale.

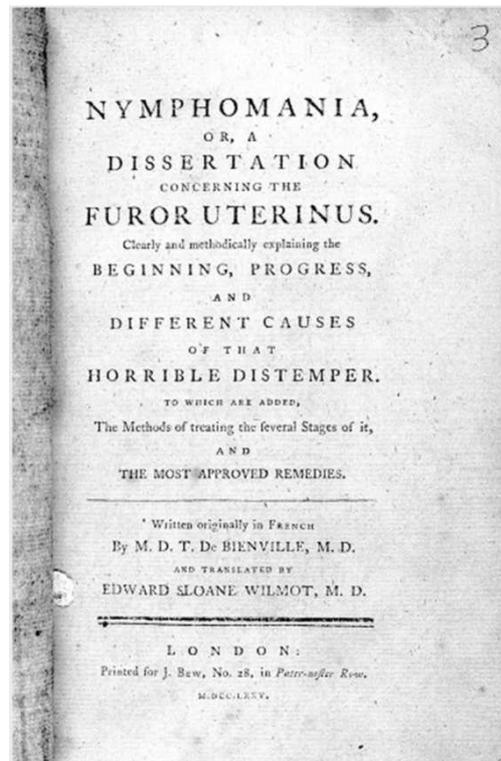


Figure 22. Traité du XVIII^e siècle, rédigé par un médecin français, sur le concept de nymphomanie

Source : Nezhat, et al. 2012

C'est seulement à partir du **19^{ème} siècle** que la médecine moderne a commencé à étudier les symptômes de l'endométriose en tant que maladie organique. Malgré cela, l'endométriose a continué d'être considérée comme une maladie psychologique.



Figure 23. Image d'une hystérectomie vaginale pratiquée au XIXe siècle à l'hôpital de la Salpêtrière, institut français pour les troubles psychologiques où les femmes diagnostiquées d'hystérie étaient généralement envoyées pour être traitées.

Source : Nezhat, et al. 2012.

Au début du **20ème siècle**, la maladie a commencé à être étudiée scientifiquement avec plus d'attention, et des tissus endométriaux ont été identifiés en dehors de l'utérus. Entre 1921 et 1927, le médecin américain John Sampson a rédigé plusieurs articles aboutissant à la théorie de l'implantation, selon laquelle les tissus de l'endomètre peuvent se déplacer en dehors de l'utérus et provoquer des lésions et des inflammations. C'est à ce moment-là que le terme « d'endométriose » apparaît pour la première fois.

Au cours des décennies suivantes, les scientifiques ont poursuivi leurs recherches sur l'endométriose, décrivant les différents types de lésions, les hormones impliquées dans le développement de la maladie et les traitements possibles. En 1981, la première laparoscopie pour diagnostiquer l'endométriose a été réalisée.

C'est aussi dans les **années 1980** que Mary Lou Ballweg et Carolyn Keith ont fondé à Milwaukee (au nord de Chicago) une association appelée « *Endometriosis Association* », la première association au monde pour les personnes atteintes d'endométriose (**Figure 24**) (208).



Figure 24. Logo de l' *Endometriosis Association*

Source : endometriosisassn.org

L' *Endometriosis Association* est aujourd'hui une organisation d'envergure mondiale avec un réseau dans 66 pays à travers le monde et des informations accessibles dans plus de 30 langues différentes. Cette association rassemble des femmes atteintes d'endométriose, des médecins, des scientifiques, ainsi que toutes les personnes intéressées par l'échange d'informations sur cette maladie. L'association est également très impliquée dans la recherche.

Mary Lou Ballweg est aussi une des huit femmes qui ont initié le mouvement de sensibilisation à l'endométriose en 1993. À l'origine, il s'agissait d'une semaine dédiée à la sensibilisation, mais par la suite, l'événement a gagné en importance et est devenu le mois de sensibilisation à l'endométriose. Cette initiative a lieu chaque année en mars dans de nombreux pays.



Figure 25. Ruban jaune de l' *Endometriosis Association*

Source : Compte Twitter de l' *Endometriosis Association*

Le ruban jaune est universellement connu comme étant le symbole de la sensibilisation à l'endométriose (**Figure 25**). Cette couleur a été associée à l'endométriose en 1980, lorsque la brochure de l'*Endometriosis Association* a été publiée. Cette brochure jaune, écrite dans de nombreuses langues et diffusée dans le monde entier, est devenue très populaire et a donné sa couleur à la cause de l'endométriose.

La France a rejoint le mouvement dans les **années 2000** avec la naissance d'une première association, EndoFrance (209). Cette association lutte depuis une vingtaine d'années pour soutenir les personnes concernées par l'endométriose. Elle mène un travail d'information et de pédagogie à travers des conférences, des tables rondes, ou des événements grand public. EndoFrance milite également pour la connaissance et la reconnaissance de la maladie par les pouvoirs publics. ENDOmind, association fondée en 2014 par deux femmes atteintes d'endométriose, a pour but de sensibiliser le public à cette maladie, d'améliorer le diagnostic et la prise en charge, et de faire reconnaître l'endométriose comme une affection de longue durée en France. Elle organise des événements culturels et sportifs pour collecter des fonds pour la recherche, intervient auprès du grand public, des établissements scolaires et des professionnels de santé, et collabore avec des autorités publiques. ENDOmind et EndoFrance ont d'ailleurs participé à la rédaction des recommandations concernant la prise en charge de l'endométriose pour la HAS et le CNGOF (210). EndoAction, anciennement connue sous le nom de Mon Endométriose Ma Souffrance, est aussi une organisation à but non lucratif fondée par des femmes souffrant d'endométriose (211). Cette association offre un soutien communautaire aux personnes concernées par cette maladie. Elle utilise un groupe Facebook pour créer des liens entre les membres et organise des événements pour sensibiliser à cette maladie. EndoAction a pour objectif de créer une communauté unie contre l'endométriose. D'autres associations ont également été créées et agissent pour informer et sensibiliser à la maladie, comme Info-Endométriose, qui a mené la campagne nationale de sensibilisation à la maladie en France en 2016 et qui continue d'œuvrer pour communiquer à propos de la maladie et de ses symptômes.

Les célébrités, en soutien aux associations ou de manière indépendante, ont également fortement contribué à faire connaître l'endométriose. En utilisant leur notoriété pour briser les tabous, elles ont permis à cette maladie souvent mal comprise d'être mieux connue du grand

public. Ces témoignages ont aidé à normaliser la discussion autour de l'endométriose et à encourager d'autres femmes à parler ouvertement de leurs symptômes.



Figure 26. Intervention de Laëtitia Milot à une émission de télévision pour témoigner de son combat contre l'endométriose

Source : Le Magazine de la santé, France 5

Laetitia Milot, actrice française et marraine d'EndoFrance, a reçu un diagnostic d'endométriose à l'âge de 27 ans, après 10 ans de douleurs (**Figure 26**). En plus de ses nombreuses prises de parole en public, elle a publié un livre pour témoigner de son combat contre l'endométriose, notamment sur les questions de la fertilité (212).

La chanteuse Lorie Pester a également apporté son témoignage et fait de cette maladie son combat. C'est suite à une grossesse extra-utérine qu'elle a appris qu'elle souffrait d'endométriose. Pour ne pas renoncer à son désir d'être mère, elle a décidé de faire congeler ses ovocytes. Elle s'est rendue en Espagne pour réaliser cette procédure car elle n'était pas encore légale en France (uniquement autorisée pour les cas sévères d'endométriose). En 2018, la chanteuse a écrit une lettre ouverte au président de la République, Emmanuel Macron, dans laquelle elle demandait l'autorisation à la congélation d'ovocyte pour toutes les femmes atteintes d'endométriose. Depuis 2021, cette procédure est désormais légale en France pour toutes les femmes âgées de 29 à 37 ans en l'absence d'indication médicale (213).

L'histoire de l'endométriose au cours des siècles est donc assez lourde, et les femmes d'aujourd'hui héritent de ce passé lié à la maladie. Pendant longtemps, elles ont été prises au piège de mythes créés autour de leur corps, des mythes profondément enracinés dans la société. Elles ont été confrontées à des préjugés, dont certains subsistent encore aujourd'hui, notamment la comparaison fréquente avec la "malédiction d'Ève". Cette idée est née d'une mauvaise interprétation d'un passage biblique dans la Genèse (3:16), qui suggérait à l'origine que les femmes étaient maudites par Dieu pour souffrir lors de l'accouchement, mais cette notion a été élargie pour inclure également les menstruations douloureuses. Aujourd'hui, les femmes reprennent le contrôle de leur histoire en cherchant à briser ces stéréotypes (cf. **Figure 27**). Après avoir longtemps ignoré ces patientes et leurs souffrances, il semble désormais crucial de les inclure activement dans la recherche et la construction d'une meilleure compréhension et prise en charge de l'endométriose.



Figure 27. Campagne lancée par l'association Info-Endométriose pour lutter contre les préjugés sur les symptômes de la maladie

Source : <https://www.info-endometriose.fr/sur-le-terrain-de-laction/a-linternational/>

7.2. Recherches participatives

La **recherche participative** a deux origines principales (214). La première, appelée la « tradition du Nord », provient de la recherche-action de Kurt Lewin aux Etats-Unis dans les années 1940. Elle visait à résoudre des problèmes pratiques en combinant recherche, action et évaluation, notamment dans les usines en impliquant à la fois les administrateurs et les ouvriers. La deuxième, appelée la « tradition du Sud », a émergé dans les années 70 en réponse à des problèmes socio-économiques en Amérique latine, en Afrique et en Asie. Elle a été influencée par les critiques sociales pendant les régimes militaires latino-américains. Paulo Freire a promu la recherche participative comme un moyen pour les communautés vulnérables de se transformer et de lutter pour leur émancipation.

Dans les années 1980, aux États-Unis, la recherche participative dans le domaine de la santé a émergé grâce à des programmes de recherche et d'évaluation en collaboration avec la communauté, soutenus par des organismes tels que les « *Centers for Disease Control and Prevention* » (CDC). Aujourd'hui, cette approche est couramment utilisée en santé pour la prévention et la sensibilisation, notamment en ce qui concerne le diabète (215), le VIH/SIDA (216), l'asthme (217), l'obésité (218) ou encore la vaccination contre le papillomavirus (219). Cette approche est privilégiée pour son caractère communautaire et humaniste, bénéficiant notamment aux groupes marginalisés comme les minorités ethniques (220).

Aujourd'hui, la **recherche participative** permet de mener des recherches sur des **questions jugées comme prioritaires par les communautés** et qui ne sont pas suffisamment étudiées dans la recherche (221).

Mais d'une certaine manière, toute recherche en matière de santé nécessite des participants, qu'il s'agisse de sujets de l'étude ou bien des chercheurs participant aux activités de recherche. Alors si toute recherche implique une participation, qu'appelle-t-on « recherche participative » ?

Les sciences participatives sont un concept pluriel qui regroupe des disciplines, thématiques, intervenants, méthodes et objectifs divers. Elles peuvent être définies comme des processus de production de connaissances scientifiques qui impliquent activement et de manière délibérée des acteurs non professionnels de la science, qu'ils soient individus ou groupes (222).

La différence entre la recherche participative et la recherche conventionnelle réside dans la place du pouvoir dans le processus de recherche (223). La recherche participative permet une collaboration étroite entre les chercheurs et les membres de la société civile (acteurs non professionnels de la science) qui peut s'appliquer à plusieurs étapes de la recherche :

- Définition des questions de recherche,
- Méthodes et moyens à mettre en œuvre,
- Production et collecte de données,
- Analyse des données et interprétation des résultats,
- Valorisation des résultats de recherche.

Dans certains projets, l'implication de membres de la société civile ne concernera que certaines de ces étapes. Dans d'autres, la société civile sera partie prenante de la totalité du processus.

La participation est définie comme la capacité des individus ou des groupes à s'impliquer directement dans un problème qui les concerne, motivés par leur curiosité ou leur désir de mieux comprendre les phénomènes qui les touchent, ou d'agir sur leurs propres conditions de vie ou leur environnement. Cette approche rejoint la notion d'« *empowerment* », largement utilisée en santé publique et dans les soins, et qui consiste à placer le patient en position d'acteur de sa santé et de sa maladie. La recherche participative en santé s'inscrit dans ce mouvement visant à « donner le pouvoir » au patient et ainsi à le rendre acteur de la recherche sur sa maladie ou autre thématique de recherche le concernant. Cette approche permet aux personnes de représenter leurs propres expériences vécues plutôt que de voir leurs histoires racontées et interprétées par d'autres (224).

La recherche participative en santé est donc une approche qui reconnaît les personnes suivies comme des experts de leur propre vécu en matière de santé possédant des connaissances et des perspectives uniques susceptibles d'améliorer la qualité et la pertinence de la recherche.

8. Résumé et justification du projet de thèse

Cette introduction permet de fournir une vue d'ensemble de la maladie en la définissant à la lumière des connaissances actuelles. Bien que cette pathologie ait été longtemps ignorée, on peut observer de réels avancements ces dernières décennies. Cependant, nous ne sommes qu'au début de la compréhension de l'endométriose et de nombreux défis restent à relever pour mieux comprendre cette pathologie et mieux accompagner les personnes qui en souffrent.

L'endométriose est marquée par une histoire lourde qui pèse encore sur sa prise en charge actuelle. En effet, pendant de nombreuses années, l'endométriose a été considérée comme une maladie relevant du psychique, avec une banalisation des douleurs de règles. Cette stigmatisation séculaire a eu pour conséquence une sous-estimation de la douleur et un retard considérable dans la reconnaissance de la maladie. Malgré les avancées scientifiques et médicales récentes, les mentalités ont encore du mal à évoluer et à admettre que l'endométriose est une pathologie réelle, qui affecte des millions de femmes dans le monde. En conséquence, l'endométriose est soumise à une prise en charge lacunaire, avec des traitements qui ne sont pas toujours efficaces et qui s'accompagnent de nombreux effets secondaires. Aucune thérapie curative n'est actuellement disponible pour les personnes affectées par cette maladie. Les délais de diagnostic demeurent extrêmement longs, avec une moyenne de 7 ans avant d'arriver à poser un diagnostic. Les parcours de soins s'avèrent quant à eux très complexes et lourds pour les patientes. C'est pourquoi, il est plus que jamais nécessaire de poursuivre les efforts pour permettre une prise en charge plus efficace et adaptée aux besoins des patientes, respectueuse de leur souffrance et de leur dignité.

En outre, l'intégration des patientes dans la recherche permettrait de mieux appréhender leurs besoins et leurs attentes, ainsi que de promouvoir une médecine plus centrée sur la personne. Cela passe notamment par une reconnaissance de la diversité des expériences vécues par les femmes atteintes d'endométriose.

Les expériences partagées sont d'une grande diversité, car chaque parcours est singulier. Il est couramment admis qu'il n'existe pas une endométriose uniforme, mais plutôt des manifestations multiples de cette pathologie, ce qui traduit une grande hétérogénéité de la maladie. En effet, cette dernière présente des symptômes et une évolution très variables. Tandis que certaines patientes connaissent une aggravation de leurs symptômes, d'autres peuvent présenter une stabilité voire une régression de ces derniers au cours du temps. Une compréhension plus fine des différentes formes d'évolution de cette pathologie permettrait d'offrir un accompagnement personnalisé et adapté, en anticipant les variations potentielles de la maladie chez chaque patiente.

Pour mener à bien ce travail, il est essentiel de disposer d'une étude de grande taille portant sur des profils variés de patientes (en termes d'âge, de symptômes, de traitements reçus...), et intégrant des données détaillées et variées sur le type d'endométriose, l'expérience de différents symptômes ainsi que sur les caractéristiques des patientes. En première étape, afin de conduire une analyse de recherche rigoureuse, il est primordial d'évaluer la qualité des données utilisées. Parmi les éléments essentiels à considérer figurent la définition des cas dans une étude épidémiologique, ainsi que la fiabilité des données recueillies sur les symptômes. Une évaluation rigoureuse de la qualité des données permet en effet de mieux comprendre l'incertitude associée aux résultats de l'étude. Ainsi, une attention particulière doit être portée à la mesure de la qualité des données afin de garantir une interprétation précise des résultats de la recherche.

9. Objectifs du travail de thèse

Ce travail de thèse est organisé autour de **4 objectifs**. Chacun de ces objectifs a une importance particulière dans la compréhension de l'endométriose et de sa prise en charge, ainsi que dans l'évaluation de la qualité des données analysées.

Objectif 1 : Mener une **étude de validation** des données sur l'endométriose dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

Objectif 2 : Rendre compte du **point de vue des patientes** pour améliorer la prise en charge de la maladie

Objectif 3 : Mener une **étude de répétabilité** d'un questionnaire mesurant l'intensité des douleurs passées d'endométriose

Objectif 4 : Décrire les trajectoires d'**évolution des symptômes douloureux** au cours du temps et analyser les facteurs associés à ces profils

CHAPITRE II : Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1. ComPaRe, La Communauté de Patients pour la Recherche

E-cohorte prospective sur les maladies chroniques

L'innovation technologique est devenue un élément essentiel de notre vie quotidienne, ouvrant de nouvelles possibilités pour une communication plus efficace avec un large éventail de personnes, y compris dans le domaine de la recherche impliquant des participants. Grâce à ces avancées, il est désormais plus facile d'établir des contacts, de recueillir des données et d'interagir avec des patients dans le cadre d'études scientifiques. Un exemple de cette évolution dans la recherche est l'étude NutriNet-Santé en France, qui a débuté en 2009 sous la direction du Professeur Serge Hercberg. Cette cohorte en ligne, la première au niveau international, a fourni des informations précieuses sur les habitudes alimentaires de la population française (225).

ComPaRe (la Communauté de Patients pour la Recherche) s'est inspiré de ce modèle pour lancer son grand projet de recherche en ligne sur les maladies chroniques (**Figure 28**) (226). Cette e-cohorte prospective a été initiée en 2017 par le Centre d'Épidémiologie Clinique de l'Hôtel-Dieu de l'AP-HP, sous la direction du Professeur Philippe Ravaud.



Figure 28. Logo de ComPaRe

Source : compare.aphp.fr

Les e-cohortes présentent de nombreux avantages pour les chercheurs, notamment en termes de rapidité et d'efficacité dans la collecte de données grâce à l'utilisation de questionnaires en ligne. Cette méthode est non seulement économique en termes de temps et de ressources, mais elle permet également de recueillir des données auprès d'un très grand nombre de participants. De plus, ces participants peuvent être situés partout en France (et même au-delà), ce qui permet de se rapprocher des patients « réels » (par opposition à des patients vus à l'hôpital uniquement) pour une meilleure représentativité des résultats (Figure 29).

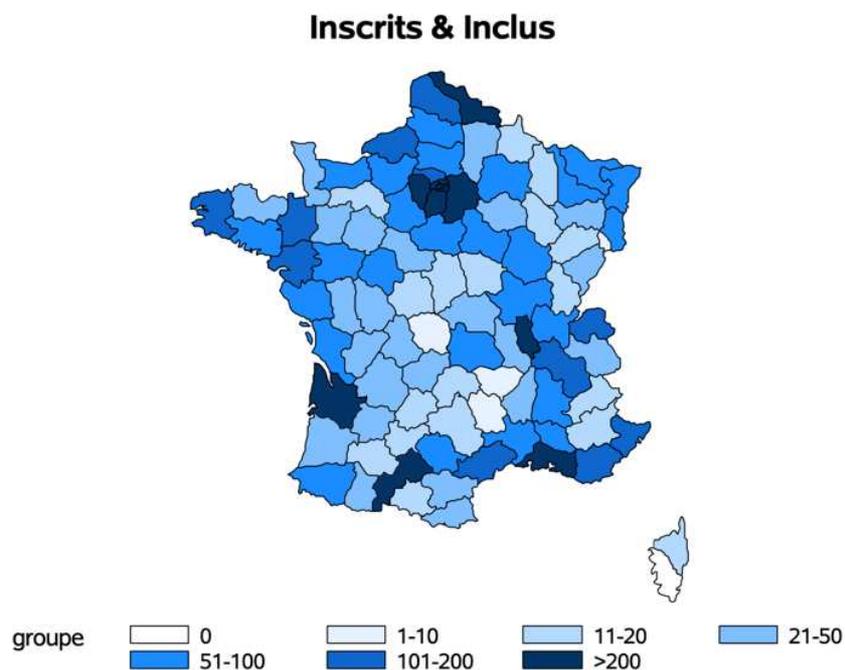


Figure 29. Lieux de résidence des participants de ComPaRe en France métropolitaine

Source : Tableau de bord de suivi de la cohorte

ComPaRe s'adresse à toutes les personnes de plus de 18 ans souffrant d'une ou plusieurs maladie(s) chronique(s), définie comme une maladie nécessitant des soins de 6 mois ou plus. Les participants s'inscrivent sur le site compare.aphp.fr et remplissent un formulaire de consentement ainsi que des informations sur leur(s) maladie(s).

Ensuite, les participants sont invités à répondre régulièrement à des questionnaires en ligne, mis en place par des chercheurs. Ces questionnaires recueillent des **critères de jugement rapportés par les patients** (appelés « *Patient Reported Outcome Measures* », PROMs en anglais) et des **expériences rapportées par les patients** (appelées « *Patient Reported*

Experience Measures », PREMs en anglais). Les PROMs permettent aux patients de décrire leur état de santé et leur qualité de vie, en répondant à des questions sur leurs symptômes, leur fatigue, leur sommeil, leur capacité à travailler ou à effectuer des tâches quotidiennes, etc. Les PREMs, quant à eux, permettent aux patients de décrire leur expérience de soins, en répondant à des questions sur l'accessibilité des soins, la qualité de la communication avec les professionnels de santé, le temps d'attente, la prise en charge de la douleur, l'information reçue, etc. Ces mesures sont importantes pour améliorer la qualité des soins de santé et pour répondre aux besoins des patients. Cette collecte de données a pour but de favoriser les avancées dans la recherche sur les maladies chroniques en général.

ComPaRe rassemble actuellement plus de **60 000 participants atteints de diverses maladies chroniques** (diabète, endométriose, fibromyalgie, asthme...). Le recrutement des participants est toujours en cours, l'objectif final est de recruter 100 000 personnes et de les suivre pendant 10 ans.

Plusieurs études ont déjà été menées et publiées dans le but de fournir les connaissances nécessaires à l'amélioration de la qualité de vie et de la prise en charge des personnes vivant avec une maladie chronique. Par exemple, une étude a porté sur le fardeau du traitement, qui correspond à la quantité de travail que doit fournir le patient pour se soigner. Ce fardeau peut avoir un impact important sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur leur capacité à suivre leur traitement de manière efficace et sur le long terme. Selon les résultats de l'étude ComPaRe, près de 40% des patients ne se voit pas maintenir, tout au long de leur vie, l'investissement en énergie, temps et argent qu'ils consacrent actuellement à leurs soins de santé (227).

Recherche participative

Le modèle de ComPaRe est inspiré de la plateforme PatientsLikeMe, une communauté en ligne de patients américains dont la méthodologie a montré que la motivation et l'engagement des patients pouvaient accélérer la recherche et améliorer la pertinence des résultats (228,229).

Une des valeurs fortes de ComPaRe est de faire du patient un véritable acteur de la recherche sur sa maladie en l'impliquant dans toutes les étapes de la recherche. Au total, 44% des

participants de ComPaRe ont déclaré qu'ils souhaitaient faire plus que simplement répondre à des questionnaires en ligne (230). Ces derniers sont invités à participer activement à la recherche : en proposant des idées de recherche, en participant à la conception et à la mise en place des projets de recherche, ou encore en prenant part à l'analyse des données. Il n'est pas rare que les patients de ComPaRe soient co-auteurs de publications scientifiques de la cohorte (251–253). Les patients peuvent aussi prendre part à des actions de vulgarisation scientifique, de communication sur le projet, d'aide au recrutement de nouveaux patients, et bien d'autres actions encore. Pour ne citer que quelques exemples de patients engagés, Delphine Blanchard, Arnaud Czarnobroda et Manon Leroux ont participé à plusieurs reprises à des actions de communication pour partager leur expérience avec ComPaRe et vulgariser des résultats d'études (Figure 30). Enfin, les patients peuvent également être membre des comités scientifiques des sous-cohortes de ComPaRe concernant leur(s) maladie(s).



Figure 30. Delphine Blanchard et Arnaud Czarnobroda, patients très engagés dans ComPaRe, qui témoignent dans le Journal Le Parisien de leur participation à l'étude sur le fardeau du traitement

Source : <https://www.leparisien.fr/amp/societe/sante/maladies-chroniques-38-des-patients-jugent-inacceptable-le-poids-de-leur-traitement-14-10-2019-8172255.php>

Plateforme collaborative

ComPaRe est également une plateforme collaborative entre les chercheurs. Ce principe de collaboration vient en réponse à certaines limites du système actuel de recherches cliniques (230). Le modèle existant repose sur un processus projet par projet, qui nécessite une construction et une déconstruction permanentes de l'infrastructure de recherche, avec des processus longs et coûteux. Chaque nouveau projet de recherche est synonyme de nouvelles procédures réglementaires et nouveau recrutement de patients. Ce processus est non seulement fastidieux pour les chercheurs, mais il peut également entraîner une perte de temps et d'argent considérable pour la recherche.

ComPaRe est une plateforme de recherche innovante dont le concept est de partager une infrastructure commune et permanente pour la recherche, afin de faciliter et accélérer la recherche pour tous (patients et chercheurs). La plateforme collaborative ComPaRe offre aux équipes de recherche publique la possibilité d'accéder à des données déjà collectées ou d'en collecter de nouvelles, afin de mener un large éventail d'études. En utilisant cette infrastructure, les chercheurs peuvent éviter les étapes procédurales et réglementaires nécessaires au lancement d'un nouveau projet, car celles-ci ont déjà été accomplies au niveau de ComPaRe. Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) de l'Hôtel-Dieu de Paris (IRB : 0008367) et du CEREES (11 avril 2019).

Cet aspect collaboratif offre également des avantages pour les participants à la recherche. Certaines données collectées une seule fois peuvent être utilisées à plusieurs reprises pour répondre à plusieurs questions de recherche, ce qui réduit le fardeau pour les participants. La recherche est donc simplifiée pour les chercheurs et les participants, ce qui contribue à réduire le gaspillage dans la recherche et à accélérer les avancées scientifiques. Les patients ont accès aux informations sur les études auxquelles ils participent via la plateforme ComPaRe. Ils peuvent modifier leur consentement de participation à tout moment.

Depuis le lancement de la plateforme, de nombreux chercheurs ont rejoint ComPaRe pour mener des études sur une variété de sujets liés à la santé. Si ComPaRe s'intéresse aux maladies chroniques en général, les équipes de recherche extérieures ont mis en place des recherches

sur des **maladies chroniques spécifiques**, appelés sous-cohortes (**Figure 31**). On compte aujourd'hui **14 sous-cohortes** dans le projet : ComPaRe-Asthme, ComPaRe-BPCO, ComPaRe-Covid Long, ComPaRe-Diabète, **ComPaRe-Endométriose**, ComPaRe-Hypertension Artérielle, ComPaRe-Hypoparathyroïdie, ComPaRe-Lombalgie Chronique, ComPaRe-Maladie de Verneuil, ComPaRe-Maladies Rénales, ComPaRe- Neurofibromatose, ComPaRe-Syndrome de Marfan, ComPaRe-Vascularites et ComPaRe-Vitiligo.

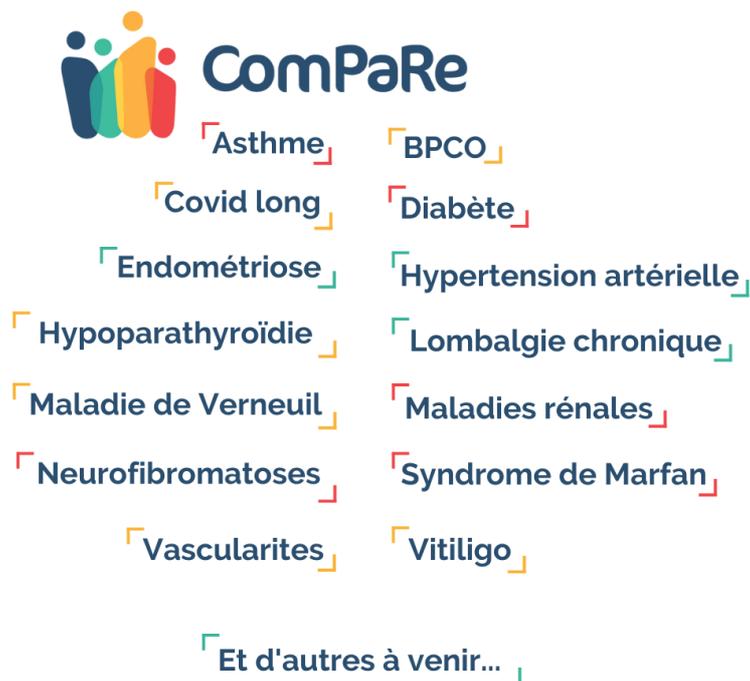


Figure 31. Les sous-cohortes de ComPaRe

Source : Image réalisée sur canva.com

Tout projet faisant usage des données de ComPaRe doit obligatoirement être porté par un consortium réunissant des patients, des professionnels de santé et des chercheurs. Ce consortium agit en tant que comité scientifique de l'étude.

Structure organisationnelle de ComPaRe

Plusieurs équipes de recherche travaillent sur les données recueillies dans ComPaRe. Pour mieux comprendre l'organisation et le fonctionnement de cette cohorte, il est essentiel de se pencher sur l'équipe fondatrice et de détailler ses objectifs et missions.

L'équipe ComPaRe à l'origine du projet est basée à l'hôpital Hôtel-Dieu à Paris et mène des études sur les maladies chroniques en général (ex : étude sur le fardeau du traitement, étude sur le covid chez les personnes atteintes de maladie chronique...) (227,231).

En plus de mener ces études, l'équipe est également responsable de la gestion de la plateforme ComPaRe. Elle s'occupe du recueil et du stockage des données, du maintien informatique, ainsi que de la mise en place de mesures de sécurité pour assurer la confidentialité et la protection des données des patients. La plateforme informatique de ComPaRe permet d'envoyer des emails aux participants, de gérer les inscriptions et inclusions dans la cohorte, d'identifier des populations cibles définies selon des critères précis, d'envoyer des questionnaires en ligne à destination de la cohorte générale ou à des populations cibles (sous-cohortes).

L'équipe entretient également des liens étroits avec les patients et les associations de patients pour comprendre leurs besoins et leurs préoccupations. Cette collaboration est cruciale pour garantir que les projets menés par ComPaRe soient pertinents et adaptés aux besoins des patients.

Enfin, l'équipe assure l'intégration des projets menés par d'autres équipes de chercheurs dans ComPaRe, tels que les sous-cohortes ComPaRe-Endométriose, ComPaRe-Diabète, ComPaRe-Asthme, etc. Elle s'assure que ces projets sont en cohérence avec les principes généraux de ComPaRe.

Chaque sous-cohorte nichée dans ComPaRe est dirigée par une équipe de recherche externe indépendante, experte de la maladie étudiée, possédant son propre programme et comité scientifiques. Le projet est dirigé par un responsable de cohorte qui agit en tant que président ou responsable au sein du comité scientifique de l'étude (**Figure 32**). Les équipes de recherche externes à ComPaRe travaillent en lien avec leur comité scientifique pour définir les questions de recherche et rédiger les protocoles. Elles travaillent également à l'élaboration d'un ou plusieurs questionnaires spécifiques à la maladie chronique étudiée pour recueillir les données nécessaires à leur projet. Les données recueillies sont ensuite livrées par l'équipe ComPaRe sous forme de bases de données pseudonymisées avec envoi sécurisé (les chercheurs externes n'ont accès à aucune donnée nominative). En parallèle, ils participent aussi au recrutement des

participants en communiquant sur le projet notamment à l'occasion d'évènements scientifiques ou évènements publics. Enfin, les résultats des recherches menées sont vulgarisés et communiqués aux participants de la cohorte.

Hypertension artérielle



« **L'hypertension artérielle (HTA)** correspond à une hyperpression du sang sur la paroi des artères. Elle touche 20% de la population et est à l'origine de 62% des AVC. Des mesures hygiéno-diététiques, éventuellement associées à un traitement médicamenteux, permettent le plus souvent de contrôler la tension artérielle. Néanmoins, certains patients sont résistants à tous les traitements. C'est pourquoi les mécanismes impliqués dans ces phénomènes de résistance et la mise au point de nouvelles thérapies font l'objet de recherches très actives. »

Pr. Jacques Blacher, président du Conseil scientifique

[En savoir plus](#)

Hypoparathyroïdie



« **L'hypoparathyroïdie** est une maladie rare due à une sécrétion d'hormone parathyroïdienne insuffisante pour maintenir une concentration normale de calcium dans le sang. »

Dr. Jean-Philippe Bertocchio, président du Conseil scientifique

[En savoir plus](#)

Lombalgie chronique



« La lombalgie correspond à une douleur du bas du dos (région lombaire). La cause de cette douleur est bénigne dans 95% des cas et ne nécessite pas d'exams supplémentaires. On parle alors de lombalgie commune. Dans moins de 5% des cas, la présence d'autres symptômes doit faire rechercher une cause plus grave telle qu'une infection, une fracture, une tumeur ou un rhumatisme inflammatoire. »

Pr. François Rannou, président du Conseil scientifique

[En savoir plus](#)

Figure 32. Capture d'écran du site ComPaRe de 3 sous-cohortes menant des recherches sur des maladies chroniques spécifiques

Source : <https://compare.aphp.fr/recherche-par-maladies/>

Recrutement des participants

Le processus de recrutement des participants à l'étude ComPaRe est réalisé au moyen de plusieurs méthodes complémentaires (**Figure 33**). La diversification des méthodes de recrutement permet d'accroître les probabilités d'atteindre un public plus vaste et de recruter des participants présentant une plus grande diversité de profils. Tous les chercheurs travaillant avec ComPaRe contribuent au processus de recrutement, comme mentionné précédemment.

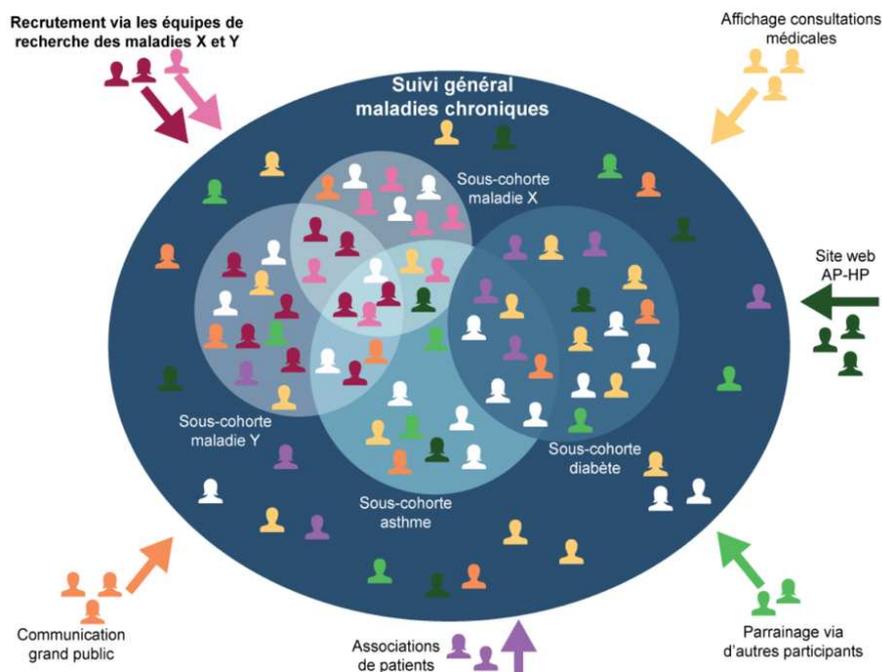


Figure 33. Méthodes de recrutement des participants de ComPaRe

Source : Image réalisée par l'équipe ComPaRe

L'une des méthodes utilisées consiste à recruter des participants dans des hôpitaux ou des lieux de consultation médicale. Les cliniciens impliqués dans ComPaRe font passer l'information sur le projet à leur réseau de patients. Des affiches et des flyers sont également placés dans des endroits stratégiques tels que les salles d'attente et les zones d'accueil, pour permettre aux patients d'obtenir des informations sur le projet ComPaRe. En outre, les patients ayant pris un rendez-vous en ligne avec Doctolib pour une consultation à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui ont exprimé leur intérêt pour la recherche sont invités via email à participer à cette étude.

Des campagnes médiatiques sont également lancées pour appeler à la participation. Elles peuvent prendre la forme d'interviews des chercheurs ou de témoignages de patients, et sont diffusées dans divers médias tels que la radio, la télévision ou encore la presse écrite (spécialisée ou grand public) (**Figure 34**). Les chercheurs communiquent également lors d'événements scientifiques ou publics. Ces événements offrent l'occasion de présenter le projet de recherche et de sensibiliser le public à son importance.



Le Pr François Rannou (Hopital Cochin, AP-HP)
invité de Marc-Olivier Fogiel sur **RTL**



compare.aphp.fr

Figure 34. Interview radio RTL du Pr François Rannou, responsable de la cohorte ComPaRe-Lombalgie chronique

Source : <https://www.youtube.com/watch?v=-TDafsuYSc>

Par ailleurs, les patients et les associations de patients sont considérés comme des partenaires à part entière de ComPaRe. Les patients sont les mieux placés pour parler de l'outil et pour convaincre leurs proches de participer à la recherche. Cette initiative peut déclencher une réaction en chaîne où les nouveaux participants pourraient être inspirés à leur tour à promouvoir l'initiative. Les associations de patients jouent également un rôle essentiel en diffusant des informations sur le projet auprès de leurs adhérents. ComPaRe a tissé des liens collaboratifs avec plus de 50 partenaires associatifs.

Enfin, l'équipe ComPaRe veille à fournir des informations détaillées sur son site internet, tout en assurant une animation régulière de ses comptes sur les réseaux sociaux tels que Facebook, Instagram, Twitter, LinkedIn ou YouTube. Cette présence active permet d'informer sur le projet lui-même, sur les nouvelles études, sur l'avancement des projets en cours, sur les résultats obtenus, ainsi que sur les initiatives mises en place par les chercheurs, les associations et les patients.

1.2. ComPaRe-Endométriose

Lancement de la sous-cohorte ComPaRe-Endométriose

ComPaRe-Endométriose a été lancée lors d'une émission de radio sur France Inter le 29 octobre 2018. Le projet a ensuite démarré le 14 mai 2019 avec l'envoi d'un premier questionnaire spécifique sur l'endométriose. La Dr Marina Kvaskoff, épidémiologiste et chargée de recherche à l'Inserm, dirige l'équipe de recherche qui travaille sur le projet ComPaRe-Endométriose et préside son conseil scientifique. Celui-ci est composé de chercheurs, cliniciens et patientes atteintes d'endométriose, dont 3 représentantes d'associations de patientes (ENDOMind, EndoFrance, EndoAction).

ENDOMind et EndoFrance ont joué un rôle actif dans la construction de ComPaRe-Endométriose. Elles ont également contribué à sa promotion et au financement du projet. Par ailleurs, les associations EndoAction, La Belle & l'endo, S-Endo et Karuk'endo sont également associées à ComPaRe-Endométriose et impliquées dans de multiples actions pour soutenir le projet, y compris financièrement pour certaines d'entre elles.

Au moment de son lancement, cette étude a connu un succès générant d'importantes retombées médiatiques dans la presse télévisée, spécialisée et destinée au public féminin. Cette visibilité médiatique a permis de mobiliser rapidement un nombre important de participantes, près de 5 000 personnes en quelques semaines (**Figure 35**). Par la suite, le recrutement s'est poursuivi et est actuellement estimé à plus de 13 000 participantes inscrites. Cependant, toutes ces personnes ne vont pas jusqu'au bout du processus d'inscription : au 12 juin 2023, 10 329 avaient répondu au questionnaire d'inclusion ComPaRe et rempli leur dossier de santé, et 7154 d'entre elles ont répondu au premier questionnaire de ComPaRe-Endométriose et sont donc considérées comme faisant réellement partie de la cohorte (taux de réponse : 69,3%).

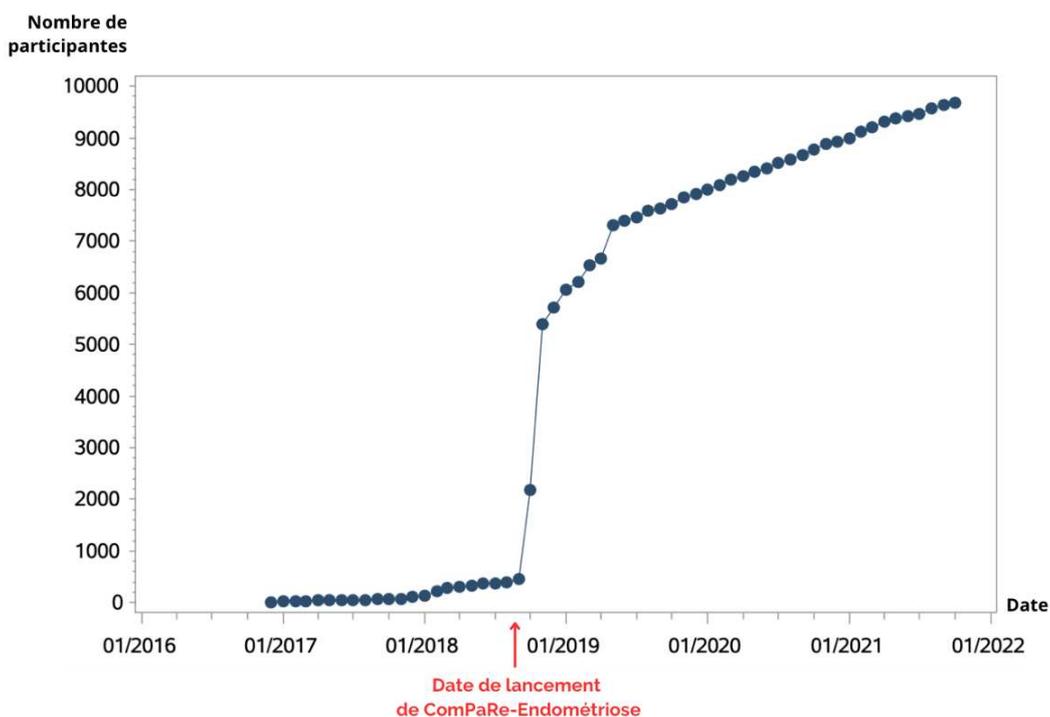


Figure 35. Courbe d'inscription des participantes de la sous-cohorte ComPaRe-Endométriose

Source : Tableau de bord de suivi de la cohorte généré par l'équipe ComPaRe

Recueil de données

Dans ComPaRe, les participants sont invités à répondre à deux types de questionnaires (**Figure 36**) ; des questionnaires généraux, envoyés à tous les participants quelle que soit leur maladie chronique, et des questionnaires spécifiques sur leur maladie chronique en particulier.

Questionnaires généraux

Les données recueillies par le biais des questionnaires généraux sont utilisées par l'équipe ComPaRe pour étudier la prise en charge des patients atteints de maladie(s) chronique(s) et elles sont également disponibles pour les projets des cohortes spécifiques.

À leur entrée dans l'étude, les participants remplissent un **questionnaire d'inclusion** sur leur santé et leur vie socio-professionnelle ; celui-ci comprend des données démographiques (âge, sexe, statut marital, lieu d'habitat, niveau d'étude), et des informations mises à jour chaque année sur la situation familiale et professionnelle, la consommation de tabac et d'alcool, le poids et la taille actuels, et la survenue de pathologies.

Les participants remplissent ensuite tous les mois des **questionnaires standardisés**, fournissant des informations sur leur vie avec la maladie, telles que les gênes occasionnées par leurs symptômes, leurs médicaments, le fardeau du traitement, etc. Ils sont également invités à fournir des données générales concernant leur niveau de vie, leur qualité de vie, leur activité physique, leur moral et leur sommeil. De plus, pour toutes les femmes participant à ComPaRe, des informations sur leurs caractéristiques menstruelles et reproductives sont également recueillies (**Tableau 1**).

Tableau 1. Questionnaires généraux envoyés à tous les participants de la cohorte ComPaRe quelle que soit leur(s) maladie(s) chronique(s)

Mois	Questionnaire	Outil(s)	Répétition
M0	Inclusion	<i>Santé Vie socio-professionnelle</i>	1 an
M0,5	Vie avec la maladie	<i>Questions ouvertes MYMOP2</i>	Aucune
M1	Fardeau du traitement	<i>Treatment Burden Questionnaire (TBQ)</i>	6 mois
M2	Niveau de vie	<i>EPICES Echelle d'auto-évaluation</i>	2 ans
M3	Santé des femmes	<i>Pas d'outil spécifique</i>	2 ans
M4	Qualité de vie	<i>EQ-5D-5L</i>	1 an
M6	Activité physique	<i>International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)</i>	1 an
M6	Vos symptômes	<i>MYMOP2</i>	6 mois
M7	Moral	<i>Patient Health Questionnaire (PHQ- 9) Generalized Anxiety Disorder questionnaire (GAD-7)</i>	1 an
M8	Sommeil	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</i>	1 an
M9	Médicaments : vos habitudes	<i>Instrument de Sirdorkiewicz</i>	1 an

Questionnaires spécifiques

Les participantes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose répondent en parallèle aux questionnaires spécifiques à leur(s) maladie(s). Jusqu'à présent, dans la cohorte ComPaRe-Endométriose, **six questionnaires spécifiques** ont été envoyés aux participantes (**Figure 36**) :

- Un questionnaire initial (**Q1**) qui collecte des informations sur le **diagnostic**, le **parcours médical pré-diagnostic** et les **antécédents familiaux** de la maladie des patientes.
- Un questionnaire de suivi annuel (**Qs1**) sur la situation actuelle des patientes vis-à-vis de leurs symptômes. Ce questionnaire collecte des informations sur le pire niveau de différents types de **symptômes douloureux** (dysménorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries, douleurs abdominales) au cours des 3 derniers mois, mesuré par échelle numérique. Il contient également des données sur **d'autres types de symptômes** et une section dédiée à l'utilisation de traitements des symptômes douloureux au cours des 12 derniers mois, ainsi que leur niveau d'impact sur le soulagement des douleurs.
- Un questionnaire sur le **parcours chirurgical** et les **examens d'imagerie médicale** (IRM et échographies pelviennes) (**Q2**).
- Un questionnaire en 2 parties sur **l'historique des symptômes au cours de la vie et leur sévérité** (dysménorrhées et douleurs abdominales (**Q3a**) ; dysuries, dyschézies et dyspareunies (**Q3b**)). Ces douleurs sont mesurées par échelle numérique et les données sont recueillies de manière rétrospective pour plusieurs tranches d'âge (<15ans, 16-20 ans, 21-30 ans, 31-40ans, ≥41 ans).
- Un questionnaire sur la **composante neuropathique de la douleur** chez les femmes atteintes d'endométriose et/ou adénomyose via l'instrument painDETECT (**Q4**).
- Un questionnaire en 2 parties sur la **santé reproductive** (infertilité et préservation ovocytaire) (**Q5a-b**), accompagné d'un nouveau module « Grossesses » dans le dossier de santé permettant de recueillir des informations sur l'historique des grossesses.

Par ailleurs, trois questionnaires ont été envoyés pour des études transversales et ont été accessibles pour une durée limitée pour les participantes inscrites à ce moment-là :

- Un questionnaire en 4 parties sur les démarches administratives de reconnaissance de la maladie (ALD, AAH, RQTH) (**Q6a-d**).

- Un questionnaire de répétabilité reprenant les questions sur les douleurs passées des questionnaires Q3a et Q3b (Q3c et Q3d).
- Un questionnaire sur le recours aux thérapies alternatives et complémentaires (Q7).

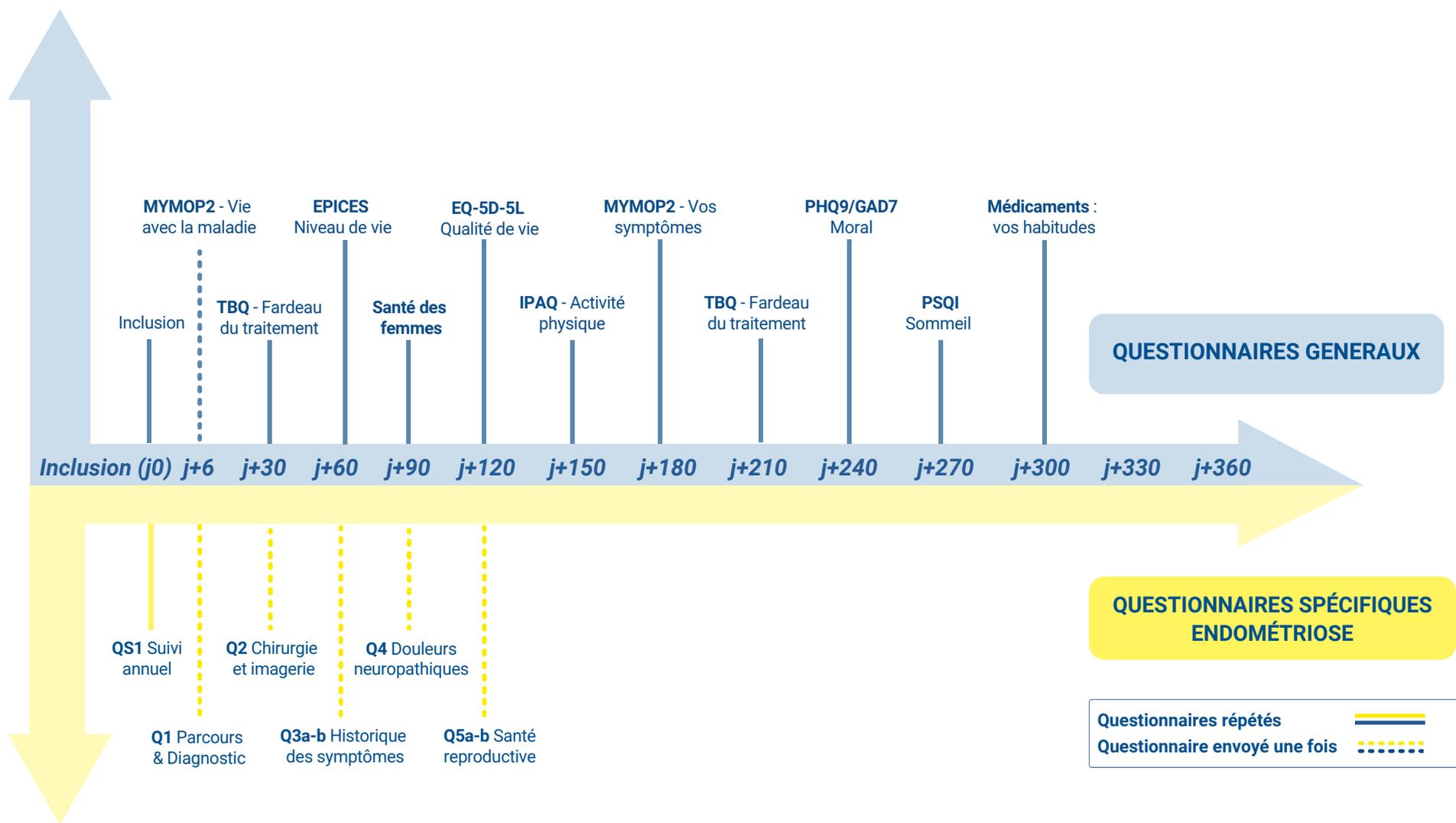


Figure 36. Calendrier des questionnaires reçus par les participantes de ComPaRe-Endométriose

2. Méthodes

2.1. Analyses statistiques descriptives

Dans le cadre de cette thèse, l'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS (version 9.4) et R (version 4.1.1). De plus, plusieurs packages de R ont été utilisés en fonction des différents types d'analyses réalisées.

Différentes statistiques descriptives courantes ont été utilisées dans ces travaux de thèse. Les variables continues, telles que l'âge ou l'IMC, ont été évaluées en utilisant des mesures de tendance centrale, telles que la moyenne et l'écart-type, afin de décrire leur distribution et leur variation. Pour les variables catégorielles, telles que le statut socio-économique, la description des fréquences a été utilisée pour visualiser leur répartition dans l'échantillon de population étudiée. L'analyse de ces statistiques descriptives a permis de mieux comprendre les caractéristiques des données collectées.

2.2. Analyse qualitative thématique

Une analyse qualitative est une méthode d'analyse de données qui vise à comprendre et à interpréter des données non numériques, telles que des discours, des textes, des images... Ce type d'analyse est souvent utilisé pour étudier des phénomènes complexes, par exemple des croyances, des opinions, des comportements ou encore des représentations. Les questions de recherche posées dans la recherche qualitative sont ouvertes et ne peuvent donc pas aisément être quantifiées (232).

La recherche qualitative est utilisée depuis longtemps dans des domaines tels que l'éducation, la sociologie et l'anthropologie, et elle est de plus en plus populaire dans les recherches liées à la santé. En cherchant à comprendre et à interpréter les expériences personnelles, la recherche qualitative peut répondre à des questions auxquelles la recherche quantitative ne peut pas répondre, comme les raisons pour lesquelles les gens n'adhèrent pas à un régime de traitement par exemple (233).

Il est souvent plus complexe de synthétiser des données textuelles que des données numériques. L'analyse thématique est une des méthodes d'analyse couramment utilisée dans la recherche qualitative, qui permet d'identifier, d'analyser et de rapporter des thèmes au sein des données (234).

L'analyse qualitative thématique implique généralement plusieurs étapes (235) :

1. La **familiarisation avec les données** en les lisant attentivement à plusieurs reprises afin de comprendre le contexte et l'ensemble du contenu.
2. La **codification** qui implique l'identification de liens entre les éléments de données. Les codes peuvent être liés à des significations sémantiques ou latentes. Le cadre de codage peut être **inductif** (créé à partir des observations et des idées émergentes) ou **déductif** (développé avant l'examen des données et issu d'un cadre théorique existant).
3. La **recherche de thèmes** qui consiste à examiner les extraits de données codés et compilés collationnés pour les regrouper en catégories plus larges et en leur attribuant des noms qui reflètent leur contenu.
4. La **révision des thèmes** qui implique l'examen des données codées et placées dans chaque thème pour s'assurer qu'elles correspondent fidèlement, et pour ajuster ou affiner si nécessaire.

En synthétisant un large éventail de données, l'analyse thématique permet donc aux chercheurs de mettre en évidence les caractéristiques clés et de donner une interprétation à ces données.

2.3. Kappa de Cohen et coefficient de corrélation intraclasse

Le coefficient Kappa de Cohen et le coefficient de corrélation intraclasse sont des mesures de fiabilité utilisées en statistiques pour évaluer l'accord entre des observations ou des évaluations réalisées par différents évaluateurs.

Le coefficient **Kappa** est utilisé pour mesurer l'accord entre des mesures **catégorielles ou nominales**. Ce coefficient indique la proportion de l'accord au-delà de ce qui est attendu par hasard et se présente sous la formule suivante (236) :

$$kappa(\kappa) = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

P_o est la proportion de fois où les évaluateurs sont d'accord

P_e est la proportion de fois où les évaluateurs seraient d'accord par hasard

Le coefficient Kappa peut prendre des valeurs allant de -1 à 1. Une valeur de 1 indique une concordance parfaite, une valeur de 0 signifie qu'il n'y a pas d'accord et une valeur négative indique une discordance.

Lorsque les catégories sont **nominales**, c'est-à-dire qu'elles sont simplement des étiquettes pour décrire des observations sans ordre ou hiérarchie spécifique, le coefficient **Kappa de Cohen standard** est utilisé pour évaluer l'accord inter-observateurs. Cependant, lorsque les catégories sont **ordinales**, c'est-à-dire qu'elles sont classées par ordre d'importance ou de préférence, une forme pondérée du Kappa est utilisée car cela prend en compte la hiérarchie des catégories (237). Le **Kappa pondéré** est donc une version du Kappa de Cohen, qui prend en compte le degré de discordance entre les évaluateurs. Il attribue des poids plus élevés aux erreurs les plus graves, c'est-à-dire aux erreurs qui impliquent une plus grande différence entre les catégories de classification. Par exemple, si un évaluateur attribue une note de 2 et l'autre une note de 7, cela entraîne une erreur de classification plus importante qu'une situation où un évaluateur attribue une note de 2 et l'autre une note de 4.

Plusieurs échelles sont disponibles pour évaluer le degré de concordance entre les évaluateurs, avec des seuils qui peuvent varier en fonction du domaine d'application et du contexte spécifique de l'étude. Dans le domaine médical, de nombreuses études se réfèrent à l'échelle proposée par Landis (**Figure 37**) (238–241). Cependant, il convient de noter que malgré leur

utilisation répandue dans la pratique scientifique, ces échelles semblent avoir été établies de manière arbitraire.

<i>Kappa Statistic</i>	<i>Strength of Agreement</i>
<0.00	Poor
0.00–0.20	Slight
0.21–0.40	Fair
0.41–0.60	Moderate
0.61–0.80	Substantial
0.81–1.00	Almost Perfect

Although these divisions are clearly arbitrary, they do provide useful “benchmarks” for the discussion of the specific example in Table 1.

Figure 37. Échelles d'interprétation proposée par Landis en 1977

Source : Landis JR, et al. 1977.

Le **coefficient de corrélation intraclasse (ICC** pour « *Intraclass Correlation Coefficient* » en anglais) est souvent utilisé en sciences médicales pour évaluer la fiabilité des **mesures répétées**, telles que les mesures de la pression artérielle ou de la fonction cardiaque (242,243). Il mesure la fiabilité des **mesures continues** et varie de -1 à 1, où une valeur de 1 indique une fiabilité parfaite et une valeur de 0 indique une absence de fiabilité. Si la valeur de l'ICC est -1, cela signifie qu'il y a une discordance totale entre les mesures répétées, ce qui est théoriquement possible mais peu probable dans la pratique, car cela impliquerait que les mesures sont systématiquement opposées les unes aux autres.

Comme pour le coefficient Kappa, il existe différentes lignes directrices pour l'interprétation de l'ICC. Une échelle propose qu'une valeur ICC inférieure à 0,4 indique une mauvaise fiabilité ; des valeurs ICC comprises entre 0,4 et 0,75 indiquent une fiabilité moyenne à bonne, et une valeur ICC supérieure à 0,75 indique une excellente fiabilité (244). Une autre échelle indique une mauvaise fiabilité sous 0,5, les valeurs entre 0,5 et 0,75 indiquent une fiabilité modérée, les valeurs entre 0,75 et 0,9 indiquent une bonne fiabilité, et les valeurs supérieures à 0,90 indiquent une excellente fiabilité (245).

McGraw et Wong ont proposé 10 formes d'ICC qui dépendent du modèle (effets aléatoires à une voie, effets aléatoires à deux voies ou effets fixes à deux voies), du type de données

(mesures d'un seul évaluateur ou moyenne de k évaluateurs) et de la définition de la relation considérée comme importante (cohérence ou accord absolu). Il convient de sélectionner la forme appropriée d'ICC en fonction de ces critères (245).

2.4. Modèles mixtes à classes latentes

Le **modèle linéaire mixte**, introduit par Laird et Ware en 1982, est largement utilisé pour étudier l'évolution d'un marqueur dans le temps à partir de données longitudinales (246). Ce modèle statistique tient compte de la corrélation entre les mesures répétées des sujets lorsqu'il estime les paramètres de la population. Le modèle mixte linéaire permet de capturer cette corrélation en utilisant des effets aléatoires, ce qui signifie que les paramètres peuvent varier d'un individu à l'autre. Ainsi, il est possible d'estimer à la fois les effets fixes, qui représentent la moyenne globale de la population, et les effets aléatoires, qui tiennent compte des différences individuelles. Ce modèle statistique permet donc de prendre en compte l'hétérogénéité présente dans les données en combinant à la fois des effets fixes et des effets aléatoires (247) (**Figure 38**).

À titre d'illustration, considérons la relation entre le poids et la taille. Cette relation peut varier d'une personne à l'autre. Certains individus peuvent présenter une relation linéaire, où une augmentation de la taille est associée proportionnellement à une augmentation du poids. D'autres individus peuvent avoir une relation non linéaire, où une augmentation de la taille n'entraîne pas une augmentation proportionnelle du poids. Ces variations dans les relations entre les variables explicatives et la variable de résultat correspondent aux différences de modélisation. Dans le contexte du modèle linéaire mixte, ces différences sont prises en compte en incluant des effets aléatoires qui capturent ces différences individuelles dans les relations entre les variables. Ainsi, chaque individu a une pente propre entre les variables explicatives et la variable de résultat.

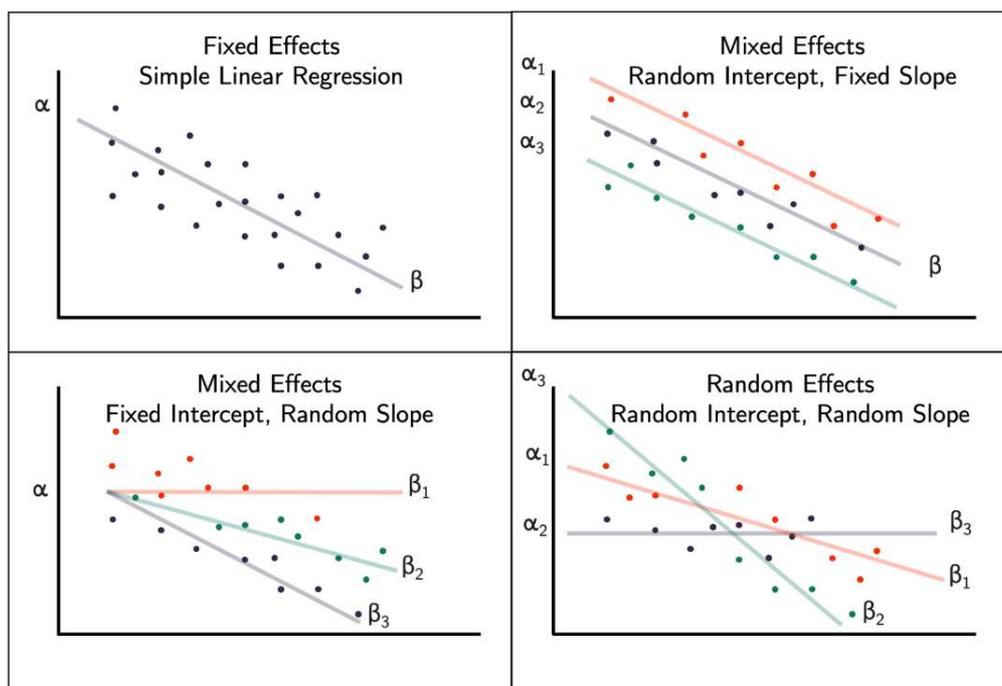


Figure 38. Effets fixes et effets aléatoires des intercepts et pentes dans un modèle linéaire mixte

Sources : https://bookdown.org/steve_midway/DAR/random-effects.html

Les **modèles mixtes à classes latentes** sont une extension des modèles mixtes qui permettent d'identifier des sous-groupes au sein de l'échantillon étudié. Ils sont utilisés lorsque les données peuvent être regroupées en différents sous-groupes mais qu'ils ne sont pas directement observables (248,249). L'appartenance à un sous-groupe fait ici référence à une caractéristique « latente » (classe latente), extraite de la variance des données, qui distingue les sous-groupes d'individus au sein de l'échantillon global. Cette approche diffère des *K-means*, une autre méthode d'analyse de regroupement, car elle détermine l'appartenance à une classe en se basant sur les différences de modélisation, tandis que les *K-means* se basent sur la distance euclidienne entre les points de données et les centroïdes pour effectuer les attributions de cluster (250).

2.5. Modèles de régression logistique multinomiale

Le modèle de régression logistique est utilisé pour estimer l'association d'une ou plusieurs variables indépendantes avec une variable dépendante. Il utilise l'**odds-ratio** (OR) pour

mesurer cette association. L'OR représente la probabilité qu'un résultat, tel qu'une maladie, se produise en tenant compte d'une exposition spécifique, telle qu'un comportement lié à la santé ou des antécédents médicaux, par rapport à la probabilité de survenue du résultat en l'absence de cette exposition (251).

Lorsqu'il n'y a qu'une seule variable indépendante, on parle d'**OR brut** (non ajusté). Dans ce cas, l'OR évalue directement l'effet de cette variable sans tenir compte des autres variables prédictives. En d'autres termes, il mesure l'association entre cette variable indépendante et la variable dépendante sans considérer les autres facteurs potentiels.

Lorsque plusieurs variables prédictives sont présentes dans le modèle, un **OR ajusté** est utilisé pour quantifier l'effet spécifique d'une variable prédictive sur le résultat, tout en maintenant les autres variables prédictives constantes. Cela permet d'évaluer l'effet indépendamment des autres variables incluses dans le modèle.

Il existe trois modèles de régression logistique : la régression logistique **binaire**, **multinomiale** et **polytomique** (252). La régression logistique binaire est généralement utilisée lorsque la variable dépendante est dichotomique, c'est-à-dire qu'elle ne peut prendre que deux valeurs discrètes, comme la présence ou l'absence d'une maladie, et que les variables indépendantes sont continues ou catégorielles. Lorsque la variable dépendante comprend plus de deux catégories, une régression logistique **polytomique** est utilisée lorsque ces catégories sont ordonnées ; en revanche, lorsque les catégories ne sont pas ordonnées, on utilise une régression logistique **multinomiale**.

CHAPITRE III : Étude de validation des données sur l'endométriose dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

1. Contexte de l'étude

Les études sur l'endométriose et l'adénomyose sont de plus en plus souvent menées dans le cadre de recherches participatives auprès des populations de patientes, en particulier à l'aide d'enquêtes en ligne. Comme décrit dans le Chapitre I, la recherche participative est une approche qui permet d'engager les patients dans la recherche, en les impliquant activement dans les différentes étapes du processus de recherche. Ce type de recherche est considéré comme une voie efficace pour répondre aux besoins des patients, en tenant compte de leur expérience et de leur perspective. Elle a le potentiel d'accélérer la recherche et permet la collecte de données à grande échelle (221,223). Les recherches participatives offrent donc une opportunité de faire avancer rapidement les connaissances sur des maladies telles que l'endométriose et l'adénomyose, ce qui est particulièrement important étant donné que ces maladies sont actuellement sous-étudiées (82).

Cependant, la validité des données autodéclarées sur l'endométriose et l'adénomyose n'est pas toujours décrite dans ces études. Des recherches antérieures ont montré des taux de validation assez élevés de l'endométriose autodéclarée dans des cohortes en population. En effet, le taux de validation moyen de l'endométriose autodéclarée était de 84% dans l'ensemble des cohortes suivantes : *Black Women's Health Study* (BWHS), Étude Épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N), *Growing Up Today Study* (GUTS) et *Nurses' Health Study II* (NHSII), bien que les résultats variaient de manière assez importante en fonction de l'échantillon de l'étude (de 72% à 95%) (71). Ces résultats suggèrent que les femmes ont tendance à déclarer un diagnostic d'endométriose de manière assez fiable dans les cohortes en population. Néanmoins, ce taux de validation n'est pas connu dans le contexte de la recherche participative parmi des populations de patientes. Étant donné que de nombreuses études en ligne sont désormais réalisées à partir de données autodéclarées sur

l'endométriose et l'adénomyose, il est essentiel de déterminer la qualité et la fiabilité de ces données, y compris les données sur les caractéristiques de la maladie, afin de garantir des résultats solides.

L'**objectif 1** de ce travail de thèse était de mener une étude de validation des données sur l'endométriose dans la cohorte ComPaRe-Endométriose. En particulier, il s'agissait d'évaluer la validité des données autodéclarées sur l'endométriose et/ou l'adénomyose dans le cadre d'une recherche participative impliquant des patientes, à savoir le **diagnostic**, l'**âge** au diagnostic, le **type** et le **stade** de l'endométriose.

2. Matériel et méthodes

2.1. Données recueillies

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé des données issues de deux questionnaires de ComPaRe-Endométriose : (1) le **questionnaire initial endométriose** sur le parcours et le diagnostic de la maladie et (2) le **questionnaire chirurgie/imagerie** sur les antécédents opératoires et d'imagerie médicale en lien avec l'endométriose et/ou l'adénomyose (échographies, IRM). Ces questionnaires ont permis de recueillir des informations auto-rapportées sur le diagnostic de la maladie, y compris le type et le stade de l'endométriose, ainsi que sur l'âge au moment du diagnostic. Le questionnaire chirurgie/imagerie recommandait aux participantes de se munir de leurs documents médicaux pour répondre aux questions, en revanche, ce conseil n'apparaissait pas dans le questionnaire initial. Dans le questionnaire chirurgie/imagerie, il était également demandé aux participantes de confirmer si oui ou non elles s'étaient basées sur leurs documents médicaux pour répondre aux questions portant sur les caractéristiques de leur maladie. Ces deux questionnaires sont des adaptations des outils de recueil de données établis par la WERF-EPHect (*World Endometriosis Research Foundation Endometriosis - Phenome and Biobank Harmonization Project*) (253,254). Nous avons également utilisé des données sociodémographiques recueillies dans les questionnaires généraux ComPaRe pour décrire notre population d'étude (niveau d'éducation, statut professionnel...) et calculer l'âge au moment du diagnostic (date du diagnostic - date de naissance).

2.2. Échantillon d'étude

Cette étude a nécessité des données supplémentaires qui dépassaient le cadre réglementaire initial de la cohorte ComPaRe, ce qui a rendu nécessaire une demande d'accord éthique spécifique au Pôle de Recherche Clinique (PRC) de l'Inserm. Notre objectif était de collecter des documents médicaux auprès d'environ 200 participantes, comme cela avait été fait dans des études de validation précédentes (71). Nous avons reçu un avis favorable du PRC le 26/10/2021, basé sur l'examen approfondi de notre protocole d'étude, ainsi que sur les mesures que nous avons prises pour protéger les données des participantes.

Différents critères d'inclusion ont été appliqués pour sélectionner les participantes éligibles à l'étude. Les détails sur le nombre de participantes exclues et les raisons de leur exclusion sont présentés dans la **Figure 39**. Parmi les 1 781 participantes éligibles, deux échantillons ont été sélectionnés de manière aléatoire : un premier de 400 participantes en février 2022 et un second de 600 participantes en avril 2022. Ces participantes ont été invitées à prendre part à l'étude et celles ayant accepté ont ensuite été sollicitées pour fournir des documents médicaux attestant leur diagnostic d'endométriose et/ou d'adénomyose, ainsi que le type et le stade en cas de diagnostic d'endométriose. Plus précisément, les documents demandés étaient des comptes rendus d'examens médicaux tels que des échographies ou des IRM, ou encore des comptes rendus hospitaliers ou chirurgicaux.

Sur un total de 572 participantes ayant accepté de se joindre au projet, **215 ont envoyé leurs comptes rendus médicaux (CRM)** avant la fin de la collecte, fixée au 26 juillet 2022. Afin d'encourager leur participation et de les accompagner dans la procédure d'envoi des documents, un tutoriel vidéo a été mis à leur disposition. Les participantes devaient envoyer leurs documents via la plateforme sécurisée de ComPaRe.

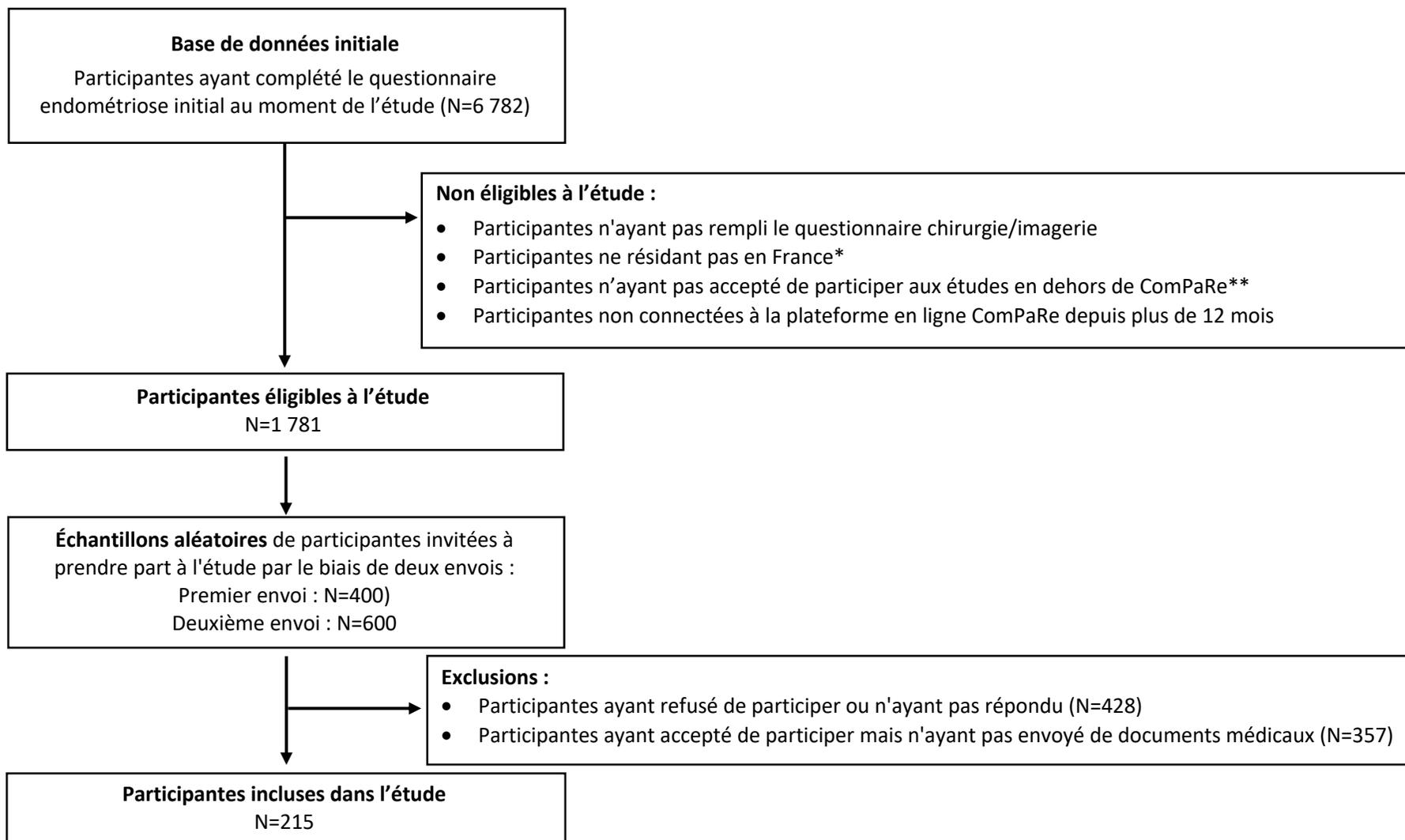


Figure 39. Organigramme décrivant le processus de sélection et de recrutement des participantés pour la collecte des dossiers médicaux dans l'étude de validation

* Toutes les personnes francophones peuvent participer à ComPaRe, quel que soit leur lieu de résidence, qui peut être à l'étranger

** Les participantés peuvent consentir ou non à recevoir des propositions de participation à des études qui ne sont pas couvertes par les autorisations de ComPaRe

L'équipe ComPaRe, responsable de la gestion de la plateforme (équipe AP-HP, située à l'Hôpital Hôtel Dieu à Paris), a reçu par voie numérique les CRM. Les documents ont été imprimés puis pseudonymisés manuellement par l'équipe en masquant toutes les informations permettant d'identifier les patientes, les praticiens et les établissements de santé, conformément au protocole établi. En effet, l'équipe ComPaRe est autorisée à recevoir des données de santé nominatives, conformément à l'accord de la CNIL.

À partir de ces documents, nous avons créé une base de données en identifiant et en collectant les informations contenues dans les rapports médicaux comme demandé pour cette étude : confirmation médicale du diagnostic d'endométriose et/ou d'adénomyose, date du diagnostic, et type et stade de l'endométriose. Les participantes ont été classées comme ayant un diagnostic clinique d'endométriose et/ou d'adénomyose si le diagnostic avait été posé par un médecin, confirmé par une échographie, une IRM et/ou une intervention chirurgicale, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé et de l'ESHRE (72,73). Pour identifier le(s) type(s) d'endométriose, nous avons utilisé les mêmes termes que ceux donnés aux participantes dans les questionnaires de ComPaRe-Endométriose et dans les courriels les invitant à participer à cette étude, c'est-à-dire endométriose superficielle/péritonéale pour SPE, ovarienne/endométriome pour OMA, profonde/sous-péritonéale pour DE. Nous avons choisi de n'interpréter aucun rapport médical (par exemple, pas d'interprétation du type en fonction de la localisation de la lésion). Lorsque les termes utilisés étaient « symptômes évocateurs de », « suspicion de », « doit être confirmée », la maladie était considérée comme « suspectée » mais non confirmée. Nous avons procédé à une lecture en double aveugle des rapports médicaux par deux membres de l'équipe projet (Joseph du Cheyron, attaché de recherche clinique, et Solène Gouesbet) supervisée par une investigatrice (Marina Kvaskoff). Les divergences et les cas complexes ont été résolus par une discussion avec un panel d'experts cliniques, membres du conseil scientifique de ComPaRe-Endométriose.

2.3. Analyses statistiques

Nous avons utilisé des statistiques descriptives pour présenter notre population d'étude à partir des données socio-démographiques des participantes. Afin de comprendre dans quelle mesure notre échantillon était représentatif ou différait de l'ensemble de la cohorte, nous avons également décrit toutes les participantes de ComPaRe-Endométriose en utilisant les mêmes analyses descriptives.

Ensuite, nous avons utilisé différentes méthodes statistiques pour analyser la concordance entre les données autodéclarées et les données issues des CRM. Tout d'abord, nous avons calculé le taux de validation du diagnostic par statut de confirmation à l'aide de statistiques descriptives (c'est-à-dire endométriose ou adénomyose confirmée, maladie suspectée ou maladie non confirmée). Puis, nous avons utilisé les méthodes statistiques suivantes pour les autres données : le test du χ^2 de Pearson pour l'âge au diagnostic, le **Kappa de Cohen** pour le type d'endométriose, et le **Kappa pondéré** pour le stade de l'endométriose. Selon les valeurs de Kappa obtenues, la concordance a été considérée comme faible ($\kappa \leq 0$), légère ($\kappa = 0,01-0,20$), moyenne ($\kappa = 0,21-0,40$), modérée ($\kappa = 0,41-0,60$), bonne ($\kappa = 0,61-0,80$) ou presque parfaite ($\kappa > 0,80$) (255).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des participantes et représentativité de l'échantillon

La moyenne d'âge des 215 participantes était de 33,8 ans (écart-type=7,0) (cf. **Tableau 1**). La plupart d'entre elles avaient un niveau d'éducation élevé (64,7% ont déclaré avoir suivi des études de 3 ans ou plus après le baccalauréat) et avaient un emploi (71,6%). Plus de la moitié des participantes ont déclaré un diagnostic d'endométriose exclusivement (52,1%), peu ont déclaré un diagnostic d'adénomyose exclusivement (8,4%) et 39,5% ont déclaré être atteintes des deux maladies. L'échantillon comprenait un peu plus de participantes sans antécédents de

chirurgie pour l'endométriose ou l'adénomyose, avec un taux de 51,6% versus 48,4% ayant subi au moins une intervention chirurgicale.

Comparées à l'ensemble des participantes de ComPaRe-Endométriose, les participantes de l'étude avaient tendance à être plus jeunes, avec un écart de moyenne d'âge d'environ deux ans (33,8 ans versus 35,6 ans) (**Tableau 2**). Les deux populations étaient similaires en termes de proportion de femmes « employées », « au chômage » ou « étudiantes », mais l'échantillon de l'étude comptait moins de participantes souffrant d'une « invalidité de longue durée » que la population de la cohorte (0,9% versus 3,2%). L'échantillon de l'étude comptait également moins de participantes ayant un faible niveau d'éducation (niveau d'études inférieur ou égal au baccalauréat : 19,5% versus 25,2%) et plus de participantes ayant un niveau d'éducation supérieur (études de 3 ans ou plus après le baccalauréat : 64,7% versus 54,7%). En outre, l'échantillon de l'étude comptait plus de participantes atteintes d'adénomyose exclusivement ou des deux maladies, et moins de participantes atteintes d'endométriose exclusivement. Enfin, moins de participantes avaient subi une intervention chirurgicale dans l'échantillon de l'étude par rapport à la population de la cohorte ComPaRe-Endométriose (48,4% versus 55,2%).

Tableau 2. Caractéristiques des participantes de l'étude (N=215) comparées à celles de l'ensemble des participantes de la cohorte ComPaRe-Endométriose (N=6 782)

	Participant ^{es} de l'étude (N=215)	Participant ^{es} de la cohorte (N=6 782)
Âge (ans) :		
Moyenne (écart type)	33,8 (7,0)	35,6 (8,0)
Niveau d'éducation :	N (%)	N (%)
≤ Bac	42 (19,53)	1,711 (25,23)
Bac +1 ou Bac +2	30 (13,95)	1,306 (19,26)
≥ Bac +3	139 (64,65)	3,709 (54,69)
Non renseigné	4 (1,86)	56 (0,82)

Statut professionnel :	N (%)	N (%)
Avec emploi	154 (71,63)	4,817 (71,03)
Sans emploi	24 (11,16)	806 (11,88)
Étudiante	26 (12,09)	760 (11,21)
En invalidité / longue maladie	2 (0,93)	218 (3,21)
Non renseigné	9 (4,19)	181 (2,67)
Diagnostic autodéclaré :	N (%)	N (%)
Endométriose	112 (52,09)	4,421 (65,28)
Adénomyose	18 (8,37)	333 (4,92)
Les deux pathologies	85 (39,53)	2,018 (29,80)
Antécédents chirurgicaux en lien avec l'endométriose et/ou l'adénomyose :	N (%)	N (%)
Aucun	111 (51,63)	1,736 (44,80)
Au moins une opération chirurgicale	104 (48,37)	2,139 (55,20)

3.2. Validation du diagnostic

Dans cette étude, 197 participantes avaient déclaré un diagnostic d'endométriose (cf. **Tableau 3**). A partir des CRM fournis par les participantes, ce diagnostic pu être confirmé pour 187 participantes (**95,9%**). Les CRM des autres participantes (n=8 ; 4,1%) n'ont pas confirmé le diagnostic mais ont fait référence à une suspicion d'endométriose.

Parmi les 103 participantes qui avaient déclaré souffrir d'adénomyose, 93 (**90,3%**) ont eu un diagnostic confirmé, tandis qu'une suspicion de la maladie a été relevée pour 6 participantes (5,8%). De plus, le diagnostic n'a pas pu être confirmé pour 4 participantes (3,9%). Parmi ces dernières, pour 3 participantes, aucune mention de la maladie n'a pu être retrouvée dans le ou les comptes rendus disponibles, alors que pour une autre participante, la mention « pas d'adénomyose associée » figurait dans le CRM.

Enfin, 6 participantes avaient signalé souffrir d'adénomyose uniquement, mais leurs CRM indiquaient en plus un diagnostic positif d'endométriose. De même, 20 participantes avaient

mentionné uniquement une endométriose, bien que leur(s) CRM aient montré également un diagnostic positif d'adénomyose.

3.3. Validation de l'âge au diagnostic

Pour l'**endométriose**, nous avons calculé un âge moyen au diagnostic de **28,1 ans** à partir des données autodéclarées, et de **28,8 ans** à partir des données des CRM, ce qui correspondait à une forte corrélation avec un coefficient de corrélation de Pearson (r) très proche de 1 (**r=0,97** ; p<0,0001).

Pour l'**adénomyose**, nous avons trouvé un âge moyen au diagnostic de **30,8 ans** à partir des données autodéclarées, et un âge moyen de **32,1 ans** à partir des données des CRM. Bien que plus faible pour l'adénomyose que pour l'endométriose, le coefficient de corrélation de Pearson mesurant la concordance entre ces chiffres était tout de même très élevé (**r=0,92** ; p<0,0001).

Tableau 3. Validation du diagnostic et de l'âge au moment du diagnostic de l'endométriose et/ou de l'adénomyose (N=215)

Validation du diagnostic		
	Endométriose (n=197)	Adénomyose (n=103)
Confirmé - n (%)	189 (95,94)	93 (90,29)
Suspecté - n (%)	8 (4,06)	6 (5,83)
Non confirmé - n (%)	Aucun	4 (3,88)
Âge au diagnostic		
	Endométriose (n=187)	Adénomyose (n=103)
Âge au diagnostic autodéclaré - Mean (SD)	28,07 (6,08)	30,81 (7,3)
Âge au diagnostic dans le CRM - Mean (SD)	28,83 (6,12)	32,12 (7,2)
χ^2 de Pearson	r=0,97 ; p<0,0001	r=0,92, p<0,0001

Maladies non déclarées dans ComPaRe-Endométrieuse		
	Endométrieuse	Adénomyose
Diagnostic positif trouvé dans le(s) CRM mais non déclaré par la participante – n	6	20

3.4. Validation des types d'endométrieuse

Le diagnostic d'**endométrieuse superficielle** (SPE) a été identifié dans les CRM de 84 participantes (42,6%), tandis que ce diagnostic a été déclaré par 44 participantes (22,3%) dans le questionnaire initial et 69 participantes (35,0%) dans le questionnaire chirurgie/imagerie (cf. **Tableau 4**). Nous avons constaté une **concordance moyenne** pour la SPE autodéclarée dans le questionnaire initial ($\kappa=0,35$ [0,20 ; 0,50]), et une **concordance modérée** dans le questionnaire chirurgie/imagerie ($\kappa=0,43$ [0,30 ; 0,57]).

Le diagnostic d'**endométrieuse ovarienne** (OMA) a été signalé dans les CRM de 80 participantes (40,6%), contre 62 participantes (31,5%) dans le questionnaire initial, et par 78 participantes (39,6%) dans le questionnaire chirurgie/imagerie. Nous avons obtenu une **concordance classée comme « bonne »** pour les endométrioses ovariennes auto-déclarées dans les deux questionnaires, mais avec un coefficient Kappa plus faible pour le questionnaire initial par rapport au questionnaire chirurgie/imagerie ($\kappa=0,63$ [0,51 ; 0,75] versus $\kappa=0,74$ [0,64 ; 0,84], respectivement).

Le diagnostic d'**endométrieuse profonde** (DE) a été indiqué dans les CRM de 131 participantes (66,5 %). Ce même diagnostic a été déclaré par 99 participantes (50,25 %) dans le questionnaire initial et 124 participantes (62,9 %) dans le questionnaire chirurgie/imagerie. La concordance était **très proche du seuil « modéré »** pour ce diagnostic dans le questionnaire initial ($\kappa=0,40$ [0,25 ; 0,55]), et elle était **bonne** pour le questionnaire chirurgie/imagerie ($\kappa=0,61$ [0,47 ; 0,74]).

3.5. Validation du stade d'endométriose

Le stade de l'endométriose était indiqué dans les CRM de seulement 36 participantes. Il a été rapporté dans le questionnaire initial par 27 participantes et dans le questionnaire chirurgie/imagerie par 29 participantes (**Tableau 4**). Le stade IV était le plus fréquemment retrouvé dans ces trois bases de données (c'est-à-dire les données des CRM et des deux questionnaires), allant de 19 à 21 participantes avec ce stade. Nous avons constaté une **concordance presque parfaite** des stades déclarés dans le questionnaire initial ($K_w=0,86$ [0,71 ; 1,00]) et une **bonne concordance** dans le questionnaire chirurgie/imagerie ($K_w=0,78$ [0,58 ; 0,97]).

Tableau 4. Fiabilité des types et stades d'endométriose autodéclarés (N=197)

	Diagnostic dans le(s) CRM	Diagnostic auto-rapporté dans le questionnaire initial	Diagnostic auto-rapporté dans le questionnaire chirurgie/imagerie
SPE* - n (%) Corrélation - Kappa	84 (42,64) -	44 (22,34) $\kappa=0,35$ [0,20 ; 0,50]	69 (35,03) $\kappa=0,43$ [0,30 ; 0,57]
OMA** - n (%) Corrélation - Kappa	80 (40,61) -	62 (31,47) $\kappa=0,63$ [0,51 ; 0,75]	78 (39,59) $\kappa=0,74$ [0,64 ; 0,84]
DE*** - n (%) Corrélation - Kappa	131 (66,50) -	99 (50,25) $\kappa=0,40$ [0,25 ; 0,55]	124 (62,94) $\kappa=0,61$ [0,47 ; 0,74]
Stade - n (%) Corrélation - Kappa pondéré	36 (18,27) -	27 (13,71) $K_w=0,86$ [0,71 ; 1,00]	29 (14,72) $K_w=0,78$ [0,58 ; 0,97]
Stade I - n	5	4	4
Stade II - n	2	1	0
Stade III - n	9	3	4
Stade IV - n	20	19	21

*SPE : Superficial Peritoneal Endometriosis (Endométriose péritonéale superficielle) ; **OMA : Ovarian Endometrioma (Endométriome ovarien) ; ***DE : Deep Endometriosis (Endométriose profonde)

Comme indiqué dans la section 2.1, les participantes ayant complété la section « chirurgie » du questionnaire « chirurgie/imagerie » ont été interrogées sur l'utilisation ou non de leurs CRM pour répondre aux questions relatives aux caractéristiques de la maladie. Sur les 104 participantes ayant répondu à cette question, la plupart ont déclaré avoir utilisé leurs documents médicaux pour répondre aux questions (n=93, soit 89,4%) (voir **Tableau 5**).

Tableau 5. Statistiques descriptives de la fiabilité des stades autodéclarés en fonction de l'utilisation ou non de leurs CRM lors du remplissage du questionnaire (N=104)

	Participant(e)s ayant répondu en utilisant leur(s) CRM (n=93)	Participant(e)s ayant répondu sans avoir recours à leur(s) CRM (n=11)
Les données auto-déclarées et celles provenant des CRM sont-elles identiques ?		
SPE - n (%)	Oui - 47 (69,12) Non - 21 (30,88) DM* - 25	Oui - 4 (57,14) Non - 3 (42,86) DM - 4
OMA - n (%)	Oui - 68 (88,31) Non - 9 (11,69) DM - 16	Oui - 6 (75) Non - 2 (25) DM - 3
DE - n (%)	Oui - 63 (88,73) Non - 8 (11,27) DM - 22	Oui - 7 (100) Non - 0 (0) DM - 4

*DM : données manquantes

4. Discussion

Les résultats de notre étude de validation dans la cohorte ComPaRe-Endométriose ont montré un taux de validation très élevé pour les diagnostics d'endométriose (95,9%) et d'adénomyose (90,3%), avec également une fiabilité très élevée de l'âge autodéclaré au moment du diagnostic pour l'endométriose ($r=0,97$, $p<0,0001$) et l'adénomyose ($r=0,92$, $p<0,0001$). L'étude a également montré une grande fiabilité des données autodéclarées sur le stade avec une concordance substantielle à presque parfaite, mais une fiabilité hétérogène des données sur le type de l'endométriose autodéclarée : cette fiabilité était modérée à bonne pour

l'endométriose profonde, bonne pour l'endométriose ovarienne, et moyenne à modérée pour l'endométriose superficielle. En outre, nos résultats indiquent une fiabilité différente selon la source des données d'autodéclaration : lorsque les participantes basaient leur déclaration du type et du stade de l'endométriose sur leurs CRM (comme recommandé dans le questionnaire chirurgie/imagerie), la fiabilité était systématiquement plus élevée que lorsqu'elles se basaient sur le questionnaire initial qui ne donnait pas cette recommandation. Inversement, la fiabilité des données sur le stade était plus élevée dans le questionnaire initial que dans le questionnaire chirurgie/imagerie.

Cette étude a été menée au sein de la e-cohorte prospective ComPaRe-Endométriose, qui comprend un large échantillon de femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose présentant une grande variété de profils en termes d'âge, de parcours avec la/les maladie(s) et d'antécédents chirurgicaux en lien avec l'endométriose et/ou l'adénomyose. Un des points forts de ce travail était l'évaluation de la fiabilité de plusieurs caractéristiques auto-rapportées de la maladie, en plus de la validité du diagnostic. De plus, nous avons comparé la fiabilité de certaines caractéristiques de la maladie provenant de deux questionnaires pour déterminer lequel était le plus fiable pour recueillir ce type de données. Enfin, la collecte des données à partir des CRM pour constituer une base de données a été effectuée par une double lecture (SG et JC) et sous la supervision d'une 3^{ème} personne (MK).

Cependant, dans ce type d'étude, un biais de sélection est probable ; en effet, les participantes les plus motivées pour prendre part à cette étude avaient peut-être plus tendance à avoir été diagnostiquées et à mieux connaître leur(s) maladie(s). En effet, les participantes de l'étude avaient tendance à avoir un niveau d'études plus élevé par rapport aux participantes de l'ensemble de la cohorte, qui ont déjà un niveau d'études plus élevé que la population générale. De plus, nous n'avons effectivement reçu les CRM que d'une fraction des patientes ayant accepté de participer (n=215/357, soit 60,2%). Néanmoins, la période de collecte des CRM était relativement courte ; certaines participantes auraient peut-être eu besoin de plus de temps pour fournir leurs documents. Par ailleurs, parmi les 215 participantes, il aurait été très utile d'avoir la documentation médicale complète de leur histoire avec la ou les maladies, mais nous avons dû être raisonnables quant à l'investissement que nous leur demandions. Nous avons donc parfois eu des données manquantes, par exemple, très peu de données ont été collectées

sur le stade de l'endométriose (n=37). Nous nous attendions à davantage de données sur le stade, sachant que 104 participantes (48,4%) avaient déclaré avoir subi une ou plusieurs interventions chirurgicales. Les résultats pour la fiabilité du stade ont donc certaines limites : (1) peu de données étaient disponibles, (2) plus de la moitié étaient des stades IV, ce qui représente des cas sévères, et (3) les intervalles de confiance du coefficient Kappa étaient larges.

Plusieurs études ont évalué le niveau de fiabilité de diagnostics auto-rapportés d'endométriose, avec des pourcentages de confirmation variant de **32% à 95%** (71,256,257). Une étude récente a rapporté la validité du diagnostic auto-déclaré de l'endométriose dans quatre cohortes prospectives en population (71) : la BWHS, E3N, la GUTS et la NHSII. Le taux de validation de l'auto-déclaration de l'endométriose dans cette étude était relativement élevé, avec un **taux moyen de 84%**, et les résultats variaient selon le type d'échantillon, de **72% pour la BWHS** (une cohorte de femmes afro-américaine comportant 83% de femmes ayant un niveau d'étude post-bac) à **95% pour la GUTS** (une cohorte d'enfants d'infirmières diplômées comportant 98% de femmes ayant un niveau d'étude post-bac). Au sein de la GUTS, parmi les femmes ayant subi une chirurgie coelioscopique pour confirmer le diagnostic d'endométriose, le taux de validation était encore plus élevé (97% au total).

Par ailleurs, la validité des cas d'endométriose auto-déclarés a été évaluée dans deux cohortes du Registre des jumeaux suédois (STR, *Swedish Twin Registry*), confirmant **82%** des cas (80% diagnostiqués chirurgicalement et 20% cliniquement) (257). Une comparaison entre les données auto-déclarées d'endométriose et les données du Registre national suédois des patientes hospitalisées a également été effectuée dans un échantillon du STR, et le taux de confirmation a été observé à seulement 32% (256). Une étude de volontaires jumeaux australiens inscrits dans le Registre des jumeaux du Conseil national australien de la recherche médicale et de la santé a évalué la fiabilité de l'âge au moment du diagnostic d'endométriose (258). De manière intéressante, les jumeaux ont déclaré un âge moyen au moment du diagnostic 4 ans plus tôt que celui rapporté par les médecins (31,4 ans versus 35,6 ans). Selon les auteurs, la question concernant l'âge au moment du diagnostic était formulée de manière ambiguë, ce qui a probablement conduit les participants à répondre en indiquant l'âge de début des symptômes.

Les résultats de la littérature montrent donc que le taux de validation de l'endométriose peut varier considérablement en fonction de plusieurs critères tels que la population étudiée, la question posée aux participantes pour déclarer leur diagnostic (diagnostic clinique ou chirurgical), l'outil utilisé pour confirmer le diagnostic (registre national ou dossier médical) et la clarté de la question (âge au moment du diagnostic par rapport à l'âge d'apparition des symptômes).

Il est à noter que lors de la lecture des dossiers médicaux, nous avons constaté une très grande hétérogénéité dans la façon de décrire l'endométriose et l'adénomyose dans les CRM selon les professionnels de santé, et une certaine complexité à identifier clairement les caractéristiques de ces maladies, en particulier les types d'endométriose. Il est donc tout à fait compréhensible que certaines participantes n'aient pas correctement rapporté certaines informations sur leur(s) maladie(s). Étant donné que de nombreuses études s'appuient sur des données autodéclarées concernant l'endométriose, il est important que ces informations soient claires et normalisées. Nos résultats mettent donc en lumière l'importance d'une **harmonisation globale de la description des caractéristiques de l'endométriose et de l'adénomyose** dans les CRM des patientes, qui permettrait non seulement de clarifier l'information donnée aux femmes touchées à propos de leur maladie, leur permettant de mieux connaître les caractéristiques de leurs lésions et ainsi d'être actrices de leur prise en charge, mais également d'améliorer la communication entre professionnels de santé et d'obtenir des données de meilleure qualité pour la recherche. Ce constat soutient les recommandations de la *World Endometriosis Research Foundation* (WERF), qui a élaboré des lignes directrices et des outils pour standardiser les données sur l'endométriose sur la base d'un consensus international (253,254,259).

5. Conclusion

En conclusion, nos résultats ont montré que les participantes de l'étude ont déclaré leur diagnostic avec une excellente fiabilité pour l'endométriose (95,9 % validé ; 4,1 % suspecté) et une très bonne fiabilité pour l'adénomyose (90,3 % validé ; 5,8 % suspecté). Nous avons également constaté une très grande fiabilité de l'âge autodéclaré au moment du diagnostic pour les deux maladies, ainsi que du stade de l'endométriose. Cependant, la fiabilité de l'auto-déclaration des types d'endométriose variait, de modérée à bonne pour l'endométriose profonde et ovarienne, et de moyenne à modérée pour l'endométriose superficielle. Ces résultats soulignent l'importance d'adopter une approche d'harmonisation globale de la description des caractéristiques de la maladie dans les comptes rendus médicaux des patientes, afin que celle-ci soit claire et standardisée.

CHAPITRE IV : Étude qualitative sur la perspective des patientes sur leur prise en charge

Ce travail a fait l'objet d'un article scientifique publié dans le *Journal of Women's Health* en janvier 2023 : Solène Gouesbet, Marina Kvaskoff, Carolina Riveros, Élise Diard, Isabelle Pane, Zélia Goussé-Breton, Michelle Valenti, Marie Gabillet, Camille Garoche, Philippe Ravaud, Viet-Thi Tran. *Patients' Perspectives on How to Improve Endometriosis Care: A Large Qualitative Study Within the ComPaRe-Endometriosis e-Cohort.*

1. Contexte de l'étude

L'endométriose est une maladie pouvant imposer un très lourd fardeau aux femmes qui en souffrent. Bien que la maladie soit fréquente, le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est très important, en moyenne de 7 ans (83). De plus, les options diagnostiques et thérapeutiques sont limitées (82), laissant de nombreuses femmes avec des douleurs persistantes qui affectent leur qualité de vie physique et mentale, leur vie sexuelle, leurs relations sociales et leur travail (260–264). La banalisation des symptômes et la méconnaissance de la maladie par la profession médicale ont été décrites comme contribuant au retard de diagnostic et à la mauvaise qualité des soins (265–267). Environ la moitié des femmes atteintes d'endométriose ont déclaré être insatisfaites de leurs soins (268,269). Il est considéré comme urgent de repenser les soins pour l'endométriose avec une approche plus globale et centrée sur la patiente (270). Les perspectives des patientes atteintes d'endométriose ont rarement été incluses dans des études visant à améliorer les soins.

Dans cette étude, nous avons cherché à identifier les idées des patientes pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes d'endométriose.

1. Matériel et méthodes

1.1. Participantes

Un échantillon aléatoire de **1 000 patientes** participant à ComPaRe-Endométriose a été sélectionné parmi celles qui avaient rempli le questionnaire initial sur l'endométriose et les questionnaires généraux recueillant des données sur les caractéristiques sociodémographiques, la santé reproductive et une question ouverte relative à leurs idées pour améliorer les soins. Cette taille d'échantillon a été choisie pour être suffisamment importante afin de fournir une compréhension globale et riche du phénomène étudié, et de trouver un équilibre entre un nombre suffisamment important de patientes et d'idées, et le temps nécessaire à l'analyse qualitative (271,272).

1.2. Données recueillies

Comme décrit dans le Chapitre II : Matériel et Méthodes, les participants de ComPaRe sont régulièrement invités par e-mail à répondre à des questionnaires en ligne sur la plateforme internet sécurisée de la cohorte. En plus des données sociodémographiques (par exemple, l'âge et le lieu de résidence) recueillies au départ dans l'ensemble de la cohorte ComPaRe, nous avons utilisé des données autodéclarées dans le questionnaire initial sur l'endométriose, notamment sur le stade (I-IV) et le type d'endométriose (superficielle, endométriome, profonde) des patientes, ainsi que sur leurs antécédents de grossesse.

Nous avons également utilisé leurs réponses à la question ouverte suivante : « *Si vous aviez une baguette magique, que changeriez-vous dans votre prise en charge, afin qu'elle soit plus facile et/ou acceptable ?* ». Cette question est inspirée de la « *question miracle* » utilisée dans la thérapie brève centrée sur la solution, qui encourage à se concentrer sur les possibilités plutôt que sur les problèmes (273), et d'une étude qui visait à identifier les propositions des patients atteints du VIH pour réduire la charge de leur traitement en Afrique sub-saharienne (274).

1.3. Analyses

Les réponses apportées par les participantes à la question ouverte ont été analysées en utilisant une méthode d'analyse thématique qualitative (comme décrit dans la section II.2.2). Un investigateur (SG) a d'abord lu toutes les réponses pour se familiariser avec les données, puis a identifié les idées des patientes dans les données brutes. Ensuite, les idées similaires ont été regroupées en axes d'amélioration (appelées « codes » par la suite) en utilisant une méthode décrite par Yin RK dans l'étape de « désassemblage » de l'analyse des données qualitatives (275).

Pour faciliter la création de ces codes, les chercheurs ont d'abord utilisé un « *codebook* » créé et utilisé dans une étude précédente de ComPaRe, visant à identifier les idées des patients atteints de maladies chroniques pour améliorer leur prise en charge (276). Ce *codebook* initial a subi de nombreux changements pour correspondre aux nouvelles données, et de nouveaux codes ont été créés chaque fois que cela était nécessaire. La modification et création des codes ont été systématiquement discutées avec deux investigateurs (VTT et MK). Le codage se référait à la fois à des déclarations explicites dans les données, comme la mention du terme « douleur », et à un niveau plus latent, comme la mention implicite de la douleur (277).

Dans un second temps, l'analyse a été triangulée avec l'aide de deux patientes atteintes d'endométriose (CG et MG). Elles ont examiné de manière indépendante un échantillon aléatoire de 10% des données, sans tenir compte du codage préalablement effectué par les chercheurs. Elles ont ensuite discuté avec deux chercheurs (SG et VTT) de la façon dont le *codebook* pouvait être amélioré. Enfin, trois chercheurs (SG, VTT et MK) ont organisé les codes finaux en thèmes plus larges (par exemple, « améliorer la connaissance et la reconnaissance de la maladie par les soignants ») en utilisant une méthode inductive afin de faciliter la présentation des résultats.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques des patientes

Parmi les 1 000 patientes de l'étude, 685 (68,5%) avaient déclaré un diagnostic d'endométriose, 37 (3,7%) un diagnostic d'adénomyose et 278 (27,8%) un diagnostic des deux pathologies. Un tiers des participantes, soit 342 patientes (34,2%), avaient fourni des informations sur leur stade d'endométriose, et plus de la moitié d'entre elles étaient classées au stade IV. Sur les 707 patientes (70,7%) ayant déclaré leur(s) type(s) d'endométriose, l'endométriose profonde était la plus fréquente (n=452), suivie de l'endométriome (n=310).

L'âge moyen des participantes à l'inclusion était de 34,1 ans, avec un écart type de 8,1 ans, et environ un tiers d'entre elles (n=287, 28,7%) avait déclaré au moins une comorbidité (1 ou plusieurs maladies chroniques supplémentaires). Presque toutes les participantes vivaient en France (n=975, 97,5%) et se répartissaient équitablement entre zones urbaines et rurales, définies comme des villes de plus ou moins 10 000 habitants (52,1 % contre 45,4 %). De plus amples détails sur les caractéristiques des patientes sont présentés dans le **Tableau 6** ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques des patientes de l'étude (N=1 000)

Caractéristiques	Valeurs
Âge (ans)	
Moyenne (écart type)	34,1 (8,1)
Niveau d'éducation :	N (%)
< Bac	102 (10,2)
Bac, Bac +1 ou Bac +2	366 (36,6)
≥ Bac +3	527 (52,7)
Non renseigné	5 (0,5)

Caractéristiques	Valeurs																											
Diagnostic :	N (%)																											
Endométriose	685 (68,5)																											
Adénomyose	37 (3,7)																											
Les deux maladies	278 (27,8)																											
Type d'endométri* :	N (%)																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>SPE*</th> <th>OMA*</th> <th>DE*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>155 (16,9)</td> <td>310 (33,8)</td> <td>452 (49,3)</td> </tr> </tbody> </table>	SPE*	OMA*	DE*																						155 (16,9)	310 (33,8)	452 (49,3)	75 (7,8) 143 (14,8) 300 (31,2) 21 (2,2) 37 (3,8) 22 (2,3) 109 (11,3)
SPE*	OMA*	DE*																										
																												
																												
																												
																												
																												
																												
																												
155 (16,9)	310 (33,8)	452 (49,3)																										
Ne sait pas	256 (26,6)																											
Stade :	N (%)																											
I	47 (13,7)																											
II	53 (15,5)																											
III	52 (15,2%)																											
IV	190 (55,6)																											
Ne sait pas	658																											
Nombre de comorbidités** :	N (%)																											
0	713 (71,3)																											
1	153 (15,3)																											
2	75 (7,5)																											
≥3	59 (5,9)																											
Grossesses :	N (%)																											
Enceinte au moins une fois	406 (40,6)																											
Aucune	594 (59,4)																											

Caractéristiques	Valeurs
Statut professionnel :	N (%)
Avec emploi	713 (71,3)
Sans emploi	97 (9,7)
Étudiante	117 (11,7)
En invalidité / longue maladie	29 (2,9)
Femme au foyer	18 (1,8)
Retraitée	5 (0,5)
Non renseigné	21 (2,1)
Lieu de résidence	N (%)
Zone urbaine***	521 (52,1)
Zone rurale***	454 (45,4)
En dehors du territoire français	22 (2,2)
Données manquantes	3 (0,3)

*Cette information porte sur 963 patientes atteintes d'endométriose (37 sont concernées par l'adénomyose exclusivement). SPE : Superficial Peritoneal Endometriosis (Endométriose péritonéale superficielle); OMA : Ovarian Endometrioma (Endométriome ovarien); DE : Deep Endometriosis (Endométriose profonde)

** Nous avons compté 0 pour les femmes atteintes d'adénomyose et d'endométriose.

*** Zone urbaine pour $\geq 10\ 000$ habitants, zone rurale pour $< 10\ 000$ habitants.

2.2. Idées des patientes pour améliorer la prise en charge de l'endométriose

Au total, **2 487 idées** ont été identifiées et codées en **61 axes d'amélioration**. Ces axes ont également été classés en **14 thèmes**, tels que présentés dans la **Figure 40**. Les 10 axes d'amélioration les plus fréquemment cités par les patientes sont présentés dans le **Tableau 7**, et les 14 thèmes sont chacun décrits ci-dessous.

Tableau 7. Liste des 10 axes d'amélioration les plus fréquemment mentionnés par les patientes

Rang	Axes d'amélioration de la prise en charge de l'endométriose	Nombre de patientes mentionnant cet axe (%) *
1	Former les soignants pour améliorer leurs connaissances sur la maladie et former plus de spécialistes	194 (19,4%)
2	Assurer une meilleure prise en charge des douleurs quotidiennes et des douleurs de crise	184 (18,4%)
3	Prendre au sérieux les symptômes rapportés par les patientes	151 (15,1%)
4	Créer un processus de diagnostic mieux structuré pour un diagnostic précoce	141 (14,1%)
5	Améliorer l'écoute des soignants envers les patientes	138 (13,8%)
6	Rembourser les médicaments et soins non remboursés actuellement, ainsi que les transports liés aux soins	96 (9,6%)
7	Fournir une aide pour accéder à un médecin avec des compétences sur la maladie et des compétences humaines	88 (8,8%)
8	Apporter plus d'informations et d'explications sur la maladie aux patientes	85 (8,5%)
9	Proposer davantage de médecines alternatives et complémentaires, et de méthodes d'autogestion	85 (8,5%)
10	Réduire les temps d'attente pour les rendez-vous et examens médicaux	75 (7,5%)

** Il s'agit plus précisément du nombre de patientes dont l'idée a été classé dans cet axe.*

Les 4 premiers thèmes décrits portent sur les idées des patientes quant à la façon dont les soignants pourraient améliorer la prise en charge de la maladie. Au total, ces 4 thèmes représentent 1 016 idées sur 2 487.

Thème n°1. Améliorer la connaissance et la reconnaissance de la maladie par les soignants

Ce thème regroupait **5 axes d'amélioration**, avec un total de **414 idées**, proposant de 1) former les soignants sur la maladie, 2) fournir plus d'explications sur la maladie aux patientes, 3) faire évoluer la reconnaissance de la maladie par les médecins, 4) cesser de croire qu'il est normal

de souffrir pendant les règles et 5) développer la recherche sur l'endométriose. En ce qui concerne le besoin de plus de formation pour les soignants (évoqué par 194 (19,4%) patientes), cela concernait à la fois les gynécologues et les médecins généralistes. Les patientes voulaient une meilleure formation pour augmenter les connaissances des soignants en général sur la maladie mais aussi pour former plus de médecins spécialistes.

Thème n°2. Mettre fin aux violences médicales

Ce thème comprenait **7 axes d'amélioration**, avec **256 idées** de patientes, suggérant de 1) prendre au sérieux les symptômes rapportés par les patientes, 2) cesser de dire aux patientes que leur douleur est psychologique ou liée au stress, 3) ne pas juger les patientes, 4) cesser d'infantiliser ou de traiter les patientes avec condescendance, 5) mettre fin au sexisme dans les soins, 6) veiller à ce qu'il n'y ait plus de maltraitements émotionnelles ou physiques dans les soins, et 7) respecter l'intimité des patientes.

Thème n°3. Améliorer certaines qualités des soignants

Ce thème comprenait **4 axes d'amélioration**, avec un total de **230 idées**, proposant que les soignants soient : 1) plus à l'écoute des patientes, 2) plus empathiques et bienveillants envers elles, 3) plus proactifs dans la mise en place d'un suivi de la maladie et en termes d'informations communiquées aux patientes, et 4) mieux formés aux relations humaines. L'axe d'amélioration requérant une meilleure écoute des soignants regroupaient 138 idées de patientes (13,8%). Dans cet axe d'amélioration, les patientes ont expliqué qu'elles souhaitaient que les soignants les écoutent au sujet de leurs douleurs, de leurs besoins, ou sans préciser, mais simplement pour être écoutées.

Thème n°4. Rendre les soignants plus disponibles

Ce thème regroupait **5 axes d'amélioration**, avec un total de **116 idées**, suggérant de 1) diminuer les temps d'attente pour les rendez-vous et examens médicaux, 2) réduire la surcharge de travail des soignants afin qu'ils aient plus de temps pour chaque patiente (écouter, expliquer, répondre aux questions), 3) proposer des consultations médicales plus longues, 4) pouvoir communiquer avec les médecins en dehors des consultations, et 5) réduire le temps passé en salle d'attente. L'axe « *diminuer le temps d'attente pour les rendez-vous et*

les examens médicaux » a été mentionné par 75 patientes (7,5%). Certaines patientes ont rapporté des délais d'attente allant jusqu'à 1 an pour un rendez-vous médical.

Thème n°5. Améliorer la prise en charge de certains symptômes ou soins spécifiques à l'endométriose

Ce thème regroupait **4 axes d'amélioration**, avec un total de **248 idées**, demandant 1) d'assurer une meilleure prise en charge de la douleur quotidienne et des douleurs de crise, 2) d'améliorer la prise en charge de l'infertilité, 3) d'intégrer les problèmes liés à la vie sexuelle dans les soins, et 4) de réduire le nombre d'examens douloureux et de mieux prendre en charge la douleur lors de ces examens. L'axe d'amélioration qui vise à assurer une meilleure prise en charge de la douleur a été mentionné par 184 patientes (18,4%). Les patientes ont proposé plusieurs options pour mieux gérer leur douleur, telles qu'une meilleure reconnaissance de l'intensité de leur douleur par les médecins, un accès plus facile aux centres anti-douleur, un soulagement par des traitements efficaces, et le recours à des médecines alternatives et complémentaires pour aider à la gestion des douleurs quotidiennes.

Thème n°6. Assurer un diagnostic précoce avec un meilleur processus et un accompagnement adapté

Ce thème englobait **4 axes d'amélioration**, avec un total de **219 idées**, recommandant de 1) créer un processus de diagnostic mieux encadré afin de permettre un diagnostic précoce de la maladie, 2) proposer des examens médicaux pertinents pour le diagnostic, 3) améliorer l'annonce du diagnostic avec de l'empathie et un soutien adapté, et 4) mettre en place des dépistages pour une détection plus précoce. L'axe sur la mise en place « *d'un processus de diagnostic mieux encadré* » a été mentionné par 141 patientes (14,1%). Les patientes ont expliqué qu'elles avaient connu un très long retard de diagnostic et qu'un meilleur processus de diagnostic était indispensable pour réduire ces délais.

Thème n°7. Assurer une meilleure organisation et coordination des soins

Ce thème comprenait **8 axes d'amélioration**, avec un total de **208 idées**, proposant de 1) développer une approche plus multidisciplinaire dans les soins, 2) créer un centre de soins unique, multidisciplinaire et spécialisé dans l'endométriose, 3) assurer un suivi médical plus fréquent et mieux organisé, 4) développer une approche plus holistique dans les soins, 5)

renforcer la coordination et la communication entre les médecins, 6) prévoir un médecin référent pour centraliser et coordonner le suivi, 7) créer un parcours de soins optimal, et 8) renforcer le système de dossiers médicaux partagés.

Thème n°8. Améliorer les soins thérapeutiques

Ce thème rassemblait **3 axes d'amélioration**, avec un total de **164 idées**, qui demandaient de 1) proposer plus de médecines alternatives et complémentaires ainsi que des méthodes d'autogestion, 2) développer des médicaments avec moins d'effets secondaires, et 3) d'éviter autant que possible la chirurgie. L'axe sur les « *médecines alternatives, complémentaires, et méthodes d'autogestion* » a été mentionné par 85 patientes (8,5 %). Les patientes ont exprimé leur désir d'utiliser ces méthodes pour soulager plusieurs symptômes de leur endométriose (incluant la douleur et d'autres symptômes associés à la maladie). Certaines d'entre elles souhaitaient des thérapies non médicamenteuses pour éviter les effets secondaires des médicaments. Les patientes ont mentionné des traitements tels que la balnéothérapie, les cures thermales, les massages, le sport adapté ou encore un régime spécial pour l'endométriose. Elles souhaitent que l'accès à ce type de soins soit plus facile, moins coûteux et que les médecins soient plus ouverts à ces méthodes alternatives et les proposent dans le cadre de leur prise en charge.

Thème n°9. Améliorer l'accès et l'orientation vers des soins spécifiques à l'endométriose

Ce thème regroupait **5 axes d'amélioration**, avec un total de **161 idées**, requérant 1) d'aider à l'accès à un médecin avec des compétences sur la maladie et des compétences humaines, 2) d'améliorer l'accessibilité géographique de la prise en charge de l'endométriose, 3) d'améliorer le processus d'accès aux services médicaux spécialisés dans l'endométriose, 4) d'orienter plus rapidement la patiente vers un confrère expert en cas de doute, et 5) de créer un annuaire des médecins spécialisés dans la maladie. L'axe d'amélioration visant à « *aider à accéder à un médecin expert de la maladie* » a été mentionné par 88 patientes (8,8%). Les patientes ont fait part de leurs difficultés à trouver un « *bon médecin* », qu'elles définissent comme un médecin connaissant leur maladie et ayant des qualités relationnelles. Elles auraient aimé savoir à qui s'adresser dès le début de leur maladie.

Thème n°10. Améliorer la connaissance et la reconnaissance de la maladie par la société

Ce thème incluait **4 axes d'amélioration**, avec un total de **132 idées**, appelant à 1) améliorer la reconnaissance de la maladie par le grand public, 2) reconnaître l'endométriose comme une maladie chronique, affection de longue durée et/ou un handicap, 3) faire de la sensibilisation auprès du grand public et 4) communiquer davantage sur les résultats de la recherche.

Thème n°11. Réduire l'impact financier de la maladie sur la vie des patientes

Ce thème contenait **2 axes d'amélioration**, avec un total de **109 idées**, demandant de 1) rembourser certains médicaments actuellement non remboursés, ainsi que certains actes de soins et les transports liés aux soins, et 2) mettre fin aux dépassements d'honoraires. Le premier axe a été mentionné par 96 patientes (9,6 %). Les patientes ont expliqué que la maladie leur coûtait très cher et ont demandé le remboursement de plusieurs de leurs médicaments (certaines pilules non remboursées, analgésiques, compléments alimentaires, etc.), des médecines alternatives, du suivi psychologique et des frais de transport pour se rendre à un rendez-vous médical parfois très éloigné de leur domicile par exemple.

Thème n°12. Apporter plus de soutien aux patientes

Ce thème comprenait **4 axes d'amélioration**, avec un total de **104 idées**, suggérant 1) d'intégrer un soutien psychologique dans les soins de l'endométriose, 2) de fournir plus de conseils et de soutien aux patientes pour qu'elles se sentent moins seules et perdues face à la maladie, 3) de donner aux patientes la possibilité de participer à des groupes de parole, et 4) d'impliquer leur partenaire ou leur famille dans les soins.

Thème n°13. Faciliter la conciliation entre vie professionnelle et endométriose

Ce thème rassemblait **3 axes d'amélioration**, avec un total de **85 idées**, demandant 1) d'aménager les postes et temps de travail et/ou de créer des congés spécifiques, 2) de reconnaître la maladie dans la sphère du travail, et 3) de faciliter la conciliation entre vie professionnelle et suivi médical de la maladie.

Thème n°14. Promouvoir l'implication des patientes dans les soins

Ce thème rassemblait **3 axes d'amélioration**, avec un total de **41 idées**, appelant à 1) assurer une décision partagée entre médecins et patiente, 2) prendre en compte l'expertise de la patiente, et 3) personnaliser les soins au cas par cas.

Il serait trop long de développer davantage ces 14 thèmes ; cependant, étant donné les actualités et préoccupations sur les violences médicales, il semble pertinent de décrire de manière plus approfondie le **thème 2** afin de mieux appréhender les formes de violences rapportées par les patientes dans ce contexte.

Dans un article sur la violence à l'encontre des femmes au sein des établissements de santé, quatre formes de violences commises par des médecins et des infirmiers ont été identifiées : la négligence, et les violences verbales, physiques et sexuelles (278). Ces quatre formes de violence peuvent servir de cadre pour explorer celles décrites par les participantes dans notre étude.

Négligence

Tout d'abord, la négligence ressortait particulièrement dans les témoignages des femmes. Elles ont fréquemment souligné le fait de ne pas être crues lorsqu'elles exprimaient leurs douleurs ou d'autres symptômes liés à l'endométriose. Ces témoignages étaient classés dans l'axe d'amélioration « **Prendre au sérieux les symptômes rapportés par les patientes** » qui était de loin le plus mentionné dans ce thème sur les violences médicales (15 % des participantes). Par négligence, nous entendons un manque d'attention, où les professionnels de santé n'accorderaient pas suffisamment d'importance ou d'intérêt à la personne et/ou à son état de santé. L'axe d'amélioration concernant le manque de **respect de l'intimité des patientes** pourrait aussi être perçu comme une forme de négligence, se manifestant par le fait que la dignité ou la pudeur de la personne est négligée. Par exemple, une participante a déclaré : « *J'aimerais aussi qu'on demande si les patientes sont d'accord avant de faire rentrer 10 internes dans la salle de consultation ou la chambre d'hôpital* ».

Violence verbale

La violence verbale était également une préoccupation fréquente des femmes. Elles ont partagé leurs expériences de commentaires désobligeants et de jugements auxquels elles ont dû faire face. Cette forme de violence verbale ne se limitait pas simplement à des paroles offensantes (aspect verbal), mais englobait également la manière de s'exprimer, les attitudes, les postures et les regards.

Cette violence verbale était clairement observable dans plusieurs axes d'amélioration. Par exemple, elle était présente dans l'axe visant à « **Mettre fin au sexisme dans les soins** ». Elle était également présente dans l'axe visant à « **Ne pas juger les patientes** ». Enfin, la forme de violence verbale pouvait aussi être observée dans l'axe « **Cesser d'infantiliser ou de traiter les patientes avec condescendance** ». Une participante a témoigné pour indiquer qu'elle aimerait : « *Qu'ils arrêtent de me prendre de haut en disant que je ne sais pas de quoi je parle, il s'agit de mon corps je pense le connaître* ».

Il est important de noter que de nombreux axes d'amélioration ne correspondent pas à une seule forme de violence. Par exemple, l'axe « **Prendre au sérieux les symptômes rapportés par les patientes** » peut inclure la négligence et la violence verbale.

Abus sexuels et physiques

Les abus sexuels et physiques étaient largement moins fréquents dans les témoignages des participantes, se manifestant peu, principalement dans l'axe d'amélioration intitulé « Veiller à ce qu'il n'y ait plus de maltraitements émotionnelles ou physiques dans les soins ». À titre illustratif, voici deux extraits de témoignages de femmes :

« Un des sentiments qui m'habite est la déception face au corps médical souvent maltraitant moralement et physiquement »

« Le spécialiste (...) ne viendrait pas volontairement appuyer sur les lésions pour me montrer où j'ai mal »

En résumé, les témoignages mettaient en avant une prédominance de négligence et de violence verbale (et non verbale, dans l'attitude), tandis que les cas de violence sexuelle ou physique déclarés étaient rares.

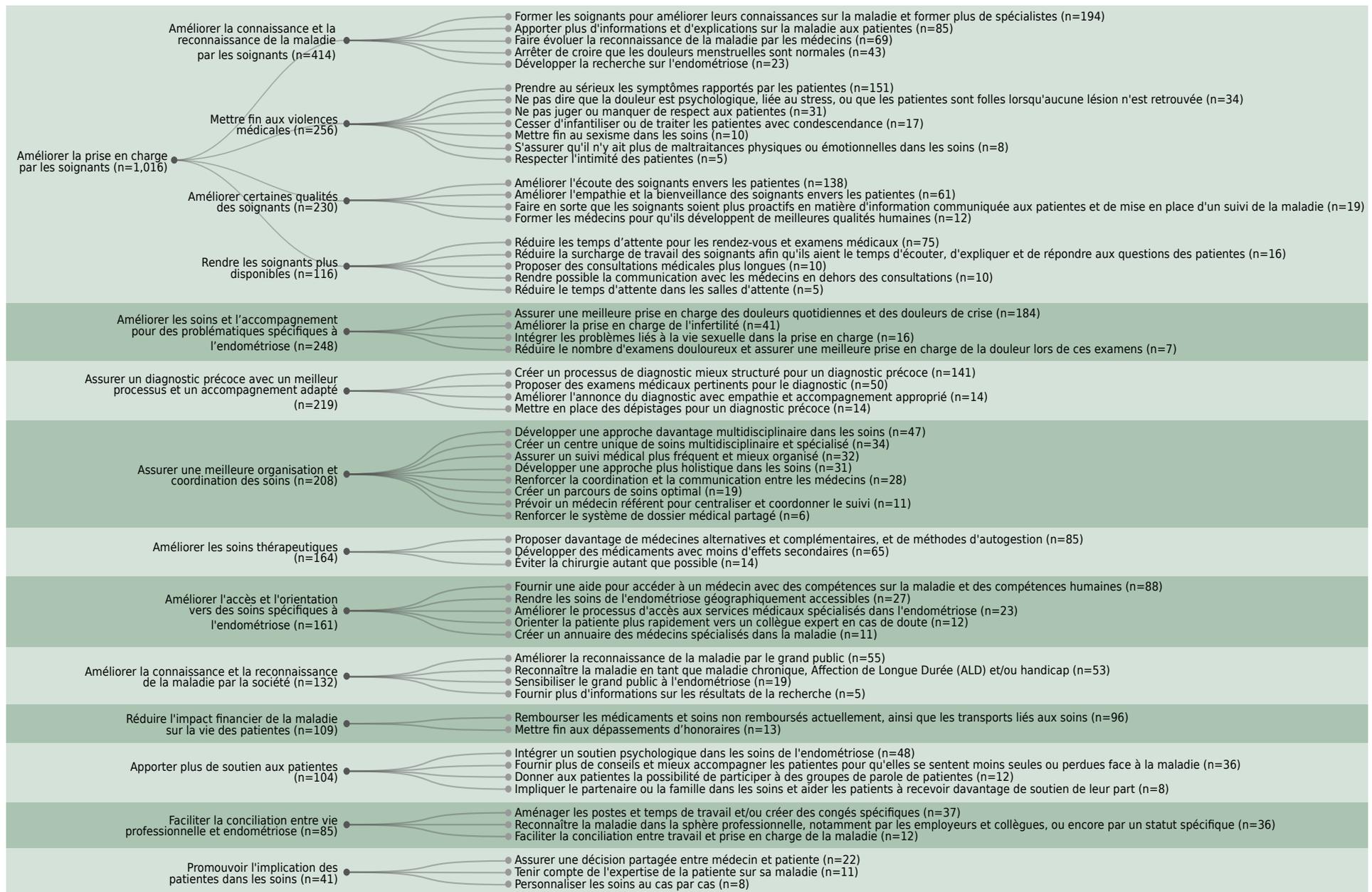


Figure 40. Les 61 axes d'amélioration de la prise en charge de l'endométriose classés en 14 thèmes à partir des idées des patientes de la cohorte ComPaRe-Endométriose (N=2 487 idées)

3. Discussion

Dans cette étude, nous avons interrogé 1 000 femmes atteintes d'endométriose et avons recueilli leurs idées pour améliorer leur prise en charge, ce qui a permis d'identifier 61 axes nécessitant des améliorations pour mieux soigner et accompagner les personnes atteintes de cette maladie.

Dans la littérature, peu d'études ont impliqué les patientes dans l'identification d'idées spécifiques pour faire évoluer les soins liés à l'endométriose. Une étude allemande a évalué les facteurs favorisant ou entravant la prise en charge de l'endométriose du point de vue des patientes (279). Dans cette étude, un total de 115 femmes ont répondu à la question suivante : « Que manque-t-il dans la prise en charge de cette maladie et qu'est-ce qui pourrait être amélioré ? » Les résultats ont montré que les principales pistes d'amélioration concernaient les performances des professionnels du système de santé (n=56), les traitements (n=53) et l'information (n=33). Ces résultats sont cohérents avec les axes d'amélioration identifiés dans notre travail. L'étude a également mis en évidence le fait que les médecins n'étaient pas suffisamment informés sur la maladie, ce qui a conduit à ce que les symptômes de l'endométriose ne soient pas reconnus rapidement et que les patientes ne soient pas prises au sérieux.

Par ailleurs, une enquête menée auprès des membres de l'association américaine de lutte contre l'endométriose (*Endometriosis Association*) a exploré l'expérience des patientes en matière de diagnostic (280). Près de deux tiers des personnes interrogées ont consulté trois médecins ou plus avant d'être diagnostiquées. Au cours de ce processus de diagnostic, 63% des patientes se sont entendu dire par au moins un médecin que tout allait bien et 59,6% ont déclaré ne pas avoir été prises au sérieux par leur médecin.

Enfin, l'*Endometriosis Priority Setting Partnership* (PSP) a impliqué des patientes, leurs proches/aidants et des cliniciens dans la définition des 10 priorités de la recherche sur l'endométriose en Irlande et au Royaume-Uni (281). Bien que notre étude n'ait pas été centrée sur les priorités de recherche pour améliorer les soins de l'endométriose, il est intéressant de noter que les participantes de ComPaRe-Endométriose ont mentionné la quasi-totalité des 10

domaines identifiés dans le projet PSP. Les domaines les plus fréquemment cités dans notre étude étaient ceux liés à la formation des professionnels de santé, à l'amélioration du diagnostic de l'endométriose et à la prise en charge de la douleur.

Nous avons également comparé nos résultats à ceux de l'étude précédente menée dans ComPaRe sur les idées des patients pour améliorer la prise en charge des maladies chroniques en général (276). Cette comparaison nous a permis d'identifier plusieurs différences et similitudes intéressantes. Il est possible que les similitudes identifiées reflètent des préoccupations et des besoins communs aux patients atteints de maladies chroniques, indépendamment de la pathologie spécifique dont ils souffrent. Dans les deux études, les patients souhaitaient plus d'écoute de la part des professionnels de santé et que les soins soient financièrement plus accessibles.

Cependant, notre étude sur l'endométriose a également révélé des axes d'amélioration plus souvent mentionnés par les participantes atteintes de cette pathologie que dans l'étude sur les maladies chroniques en général. Par exemple, l'amélioration du processus de diagnostic a été mentionnée par 141 participantes (14,1%) atteintes d'endométriose, contre seulement 3,8% des patients atteints d'une maladie chronique en général. De même, la gestion de la douleur est une préoccupation plus importante chez les femmes atteintes d'endométriose (18,4%) que dans l'échantillon de patients toutes maladies chroniques confondues (4,1%). Enfin, dans l'étude sur les maladies chroniques, 5,9% des personnes ont demandé de plus former les professionnels de santé afin d'améliorer leurs connaissances sur des pathologies ou des traitements spécifiques, alors que ce domaine a été mentionné 194 fois (19,4%) dans le contexte de l'endométriose.

Il convient de noter que dans nos analyses, nous avons pris en compte les réponses globales des femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose. Nous avons mené une étude séparée sur le groupe atteint d'adénomyose, mais elle n'a pas révélé de différences, par conséquent, les résultats n'ont pas été présentés séparément. Une autre étude a également trouvé un niveau élevé d'accord sur les besoins parmi les personnes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose (282). Il est néanmoins possible que les femmes atteintes d'adénomyose

aient d'autres besoins spécifiques non satisfaits, mais notre étude ne permet pas de le déterminer, en partie à cause du faible nombre de ces participantes (n=37).

Notre étude présente plusieurs points forts. Tout d'abord, elle repose sur une vaste cohorte de femmes atteintes d'endométriose, présentant une variété de profils en termes d'âge, de lieu de résidence (rural/urbain) et d'expérience de la maladie. Les participantes ont soumis plus de 2 487 suggestions pour améliorer la prise en charge de l'endométriose, soit l'équivalent de plus de deux idées par patiente. Ensuite, nous avons utilisé la méthodologie d'une étude précédente qui avait donné des résultats très instructifs (276). De plus, les résultats ont été examinés par deux investigateurs et deux patientes, réduisant ainsi les risques de biais potentiels liés à l'analyse. L'implication des patientes dans la recherche et l'analyse des données est innovante et offre de nombreux avantages pour ce type d'étude qualitative (283). Ces collaborations permettent de centrer la recherche sur les patientes et de mieux garantir l'intégration de leurs voix dans les résultats de l'étude (284). De plus, l'importance du rôle des patients de manière générale dans l'amélioration de leurs soins est de plus en plus reconnue (285). Les points de vue des patientes atteintes d'endométriose devraient être pris en compte dans l'élaboration de politiques sanitaires et sociales visant à améliorer la prise en charge de cette maladie.

Cette étude présente également des faiblesses. Premièrement, l'interprétation des réponses en texte libre des patientes est sujette à la subjectivité. Par exemple, lorsque les femmes disent vouloir « être écoutées par les soignants », il peut être parfois difficile de déterminer si elles font référence à la qualité de l'écoute des soignants ou si elles veulent être entendues et prises au sérieux par les soignants. De plus, les participantes pourraient avoir d'autres maladies chroniques en plus de leur endométriose, puisque 28,7% des femmes ont déclaré des comorbidités. Comme la question ouverte que nous avons utilisée n'était pas spécifique à l'endométriose, nous ne pouvons pas exclure que la présence de comorbidités chez certaines participantes ait pu influencer certains résultats. En outre, il est possible que nos résultats ne puissent pas toujours être transférables à d'autres contextes, en raison de certaines idées qui sont étroitement liées aux particularités du système de santé français (par exemple la sécurité sociale et le polycentrisme institutionnel)(286).

De plus, la population de notre étude n'est très probablement pas représentative de la population de patientes atteintes d'endométriose. Il est possible que nos résultats reflètent une proportion importante de participantes ayant un niveau d'éducation plus élevé, tout comme cela a été observé dans d'autres études en ligne (287). En ce qui concerne les stades et les types d'endométriose auto-déclarés, la population étudiée peut également être particulière en termes de sévérité de la maladie. Enfin, il est important de souligner que les idées les plus fréquemment évoquées dans cette étude ne doivent pas être considérées comme des priorités absolues, mais plutôt comme celles qui sont venues le plus facilement à l'esprit des participantes. Par conséquent, les résultats de cette étude reflètent les idées générales des patientes en ce qui concerne l'amélioration des soins de l'endométriose plutôt que les priorités clairement identifiées pour l'amélioration de ces soins. Il convient donc de prendre en compte ces résultats comme une indication générale de ce que les patientes considèrent comme important, plutôt que comme une liste de priorités strictes.

4. Conclusion

Dans le cadre de cette étude de science citoyenne, nous avons impliqué un large échantillon de patientes atteintes d'endométriose afin de déterminer les moyens d'améliorer la prise en charge de cette maladie. Au travers de nombreuses idées émanant des patientes, nous avons identifié un total de 61 axes d'amélioration de la prise en charge de l'endométriose, classés en 14 thèmes. Ces résultats fournissent des indications précieuses qui pourraient être utiles pour concevoir une meilleure prise en charge globale de l'endométriose correspondant aux attentes des patientes.

CHAPITRE V : Étude de répétabilité sur les douleurs passées liées à l'endométriose

1. Contexte de l'étude

Comme mentionné dans la section 1.2.1, l'endométriose peut se manifester sous la forme de divers symptômes douloureux, tels que dysménorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries et douleurs abdominales. Ces symptômes peuvent être présents chez les patientes à des niveaux d'intensité variés et peuvent évoluer dans le temps (2,3).

Afin de faciliter les collaborations à grande échelle dans la recherche sur l'endométriose, la *World Endometriosis Research Foundation* (WERF) a élaboré des recommandations et des outils pour standardiser la collecte de données liées à l'endométriose, en se basant sur un consensus international, le projet WERF-EPHect (*Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project*) (259). L'un de ces instruments porte sur la collecte de données phénotypiques cliniques de la maladie et comprend plusieurs questions évaluant rétrospectivement les douleurs liées à l'endométriose, sur cinq tranches d'âge et à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique en 11 points (*Numeric Rating Scale - NRS*), allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable) (288). Des études antérieures ont montré que la NRS était un outil recommandé pour la recherche et pour évaluer l'intensité des douleurs menstruelles (289,290). Cependant, la fiabilité de cet outil utilisé pour l'évaluation rétrospective est incertaine en raison d'un possible biais de mémoire (291,292).

Si les données collectées rétrospectivement présentent l'avantage d'être moins coûteuses et plus rapides que les mesures prospectives, leur fiabilité doit être évaluée (293). Plusieurs études de répétabilité antérieures sur les évaluations rétrospectives de la douleur ont suggéré que les personnes sont capables de se souvenir et d'évaluer de manière fiable l'intensité de leur douleur dans un cadre général (294,295). La seule étude qui a évalué la fiabilité de l'évaluation rétrospective de la douleur liée à l'endométriose a conclu que les femmes atteintes d'endométriose se souvenaient généralement avec précision de leurs douleurs pelviennes

passées (296). Cependant, ces études se sont concentrées sur des périodes allant de quelques jours à quelques mois (30 jours pour l'étude sur l'endométriose). En comparaison, le questionnaire WERF-EPHect évalue des douleurs passées sur de longues périodes vécues au cours de la vie en cinq tranches d'âge différentes. Il est important de considérer que la fiabilité des mesures rétrospectives peut varier considérablement selon la durée de la période évaluée. Ainsi, il est important de déterminer la fiabilité des évaluations rétrospectives des douleurs vécues par les patientes au cours de leur vie afin de s'assurer de la validité des données recueillies.

2. Matériel et méthodes

2.1. Données recueillies

Cette étude a utilisé les données sur les facteurs sociodémographiques, le mode de vie et le moral collectées à l'aide des questionnaires généraux de ComPaRe, ainsi que celles du questionnaire initial sur l'endométriose (Q1) et du questionnaire chirurgie/imagerie (Q2).

Les données rétrospectives sur l'intensité des douleurs passées ont été collectées au moyen des questionnaires spécifiques Q3a et Q3b, adaptés du questionnaire WERF-EPHect (288). Ces questionnaires ont permis de recueillir des données sur plusieurs formes de douleurs : dysménorrhées, dyspareunies, les dyschézies, dysuries et douleurs abdominales (**Figure 41** Figure 41. Capture d'écran du questionnaire sur les douleurs passées). Au sein de ces questionnaires, les participantes ont évalué, pour chacune de ces douleurs, le pire niveau d'intensité vécu à différents moments de leur vie selon cinq tranches d'âge (≤ 15 , 16-20, 21-30, 31-40, et >40 ans). Les tranches d'âge étudiées correspondent à la période de vie où les femmes ont leurs règles, allant de l'adolescence jusqu'à l'âge de la ménopause. Les pires niveaux de douleur ont été mesurés à l'aide d'une échelle NRS allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

Chaque participante a répondu pour les tranches d'âge qui la concernaient. Par exemple, une participante de 35 ans pouvait répondre pour les 4 premières tranches d'âge (≤ 15 ans, 16-20

ans, 21-30 ans et 31-40 ans). Toutes les participantes ont eu la possibilité d'évaluer leur douleur pour au moins les deux premières tranches d'âge (c'est-à-dire ≤ 15 ans, 16-20 ans), car la cohorte n'inclut que des participantes adultes (plus de 18 ans).

Chaque participante avait la possibilité de signaler que la question ne s'appliquait pas à sa situation (par exemple, pas de rapports sexuels au cours de la période donc pas de possibilité d'évaluer les dyspareunies ; pas de menstruations donc pas de possibilité d'évaluer les dysménorrhées, etc.) ou indiquer qu'elle ne se souvenait pas du niveau de telle ou telle douleur pour chaque tranche d'âge.

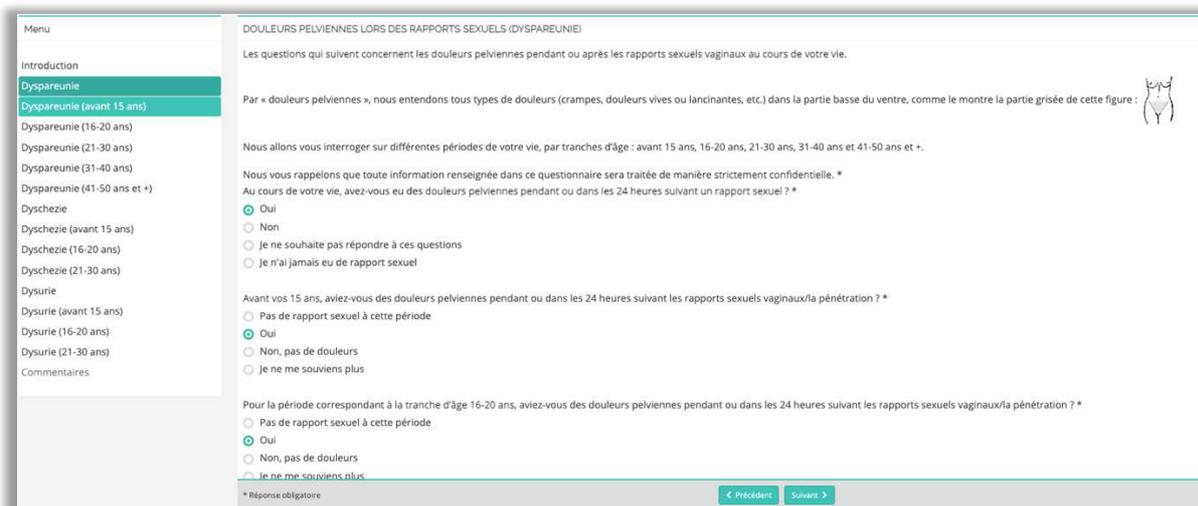


Figure 41. Capture d'écran du questionnaire sur les douleurs passées

Ces questionnaires ont été envoyés une première fois aux participantes en mars 2021, puis une seconde fois en mars 2022 aux participantes ayant répondu à la première enquête, afin de mesurer la répétabilité des données entre les deux enquêtes. Toutefois, les participantes pouvaient répondre à chaque enquête jusqu'à la date d'extraction des données (juillet 2022).

Nous avons utilisé des données sociodémographiques (par exemple, date de naissance, niveau d'éducation) et des données autodéclarées sur les caractéristiques de la maladie (par exemple, stade et type) pour décrire notre population d'étude et réaliser des analyses par sous-groupe afin de regarder l'influence de certains facteurs sur les taux de validité des résultats (situation financière, antécédents chirurgicaux, anxiété, dépression et niveau actuel de douleur). La

situation financière des participantes a été évaluée tous les deux ans à partir d'une échelle en 6 niveaux (allant de « endettée » à « très à l'aise ») qui mesure leur perception personnelle de leur situation économique. L'anxiété et la dépression ont été évaluées chaque année à l'aide des questionnaires GAD-7 et PHQ-9 (297,298). Le niveau actuel de douleur a été évalué annuellement à l'aide d'une échelle NRS dans le questionnaire annuel de suivi (Qs) mesurant le pire niveau de douleur ressenti au cours des derniers mois, pour les cinq types de douleur étudiées et mentionnées précédemment. Pour la situation financière, l'anxiété et la dépression, nous avons utilisé les données les plus récentes par rapport à la date d'extraction des données, et pour le niveau actuel de douleur, nous avons utilisé les données les plus proches de mars 2022 (c'est-à-dire la date de la 2ème enquête).

2.2. Analyses statistiques

Nous avons mesuré la répétabilité de deux manières. Premièrement, nous avons évalué la concordance des valeurs de la NRS entre les enquêtes de 2021 et 2022 en calculant les **coefficients de corrélation intraclass** (ICC) à l'aide d'un modèle à effets aléatoires à une voie (299,300). Les valeurs de l'ICC ont été classées selon une fiabilité médiocre ($<0,50$), modérée ($0,50-0,75$), bonne ($0,75-0,90$) ou excellente ($>0,90$) (245). Deuxièmement, nous avons évalué la concordance des valeurs de la NRS entre les enquêtes en calculant les **coefficients de Kappa pondérés** (κ_w). Les valeurs de Kappa ont été considérées comme faibles ($<0,20$), légères ($0,21-0,40$), modérées ($0,41-0,60$), bonnes ($0,61-0,80$) ou presque parfaites ($>0,80$) (255).

Pour déterminer si le regroupement des valeurs NRS dans des catégories plus larges conduirait à une meilleure répétabilité, nous avons ensuite répété les analyses en regroupant les valeurs dans cinq catégories d'intensité de la douleur : pas de douleur (0), légère (1-3), modérée (4-5), sévère (6-7), ou très sévère (8-10).

Nous avons d'abord calculé un ICC et un κ_w uniques pour chaque type de douleur, sans tenir compte des tranches d'âge (c'est-à-dire en incluant toutes les réponses obtenues pour chaque type de douleur). Ensuite, nous avons tenu compte des tranches d'âge pour évaluer la cohérence des réponses. Nous avons regardé l'ICC et le κ_w pour chaque type de douleur à la

tranche d'âge correspondant à l'âge actuel de la participante, puis pour la tranche d'âge précédente par rapport à l'âge actuel de la femme (tranche d'âge - 1), et ainsi de suite pour les tranches d'âge antérieures. Cette approche nous a permis d'observer si la cohérence des réponses variait en fonction du temps écoulé depuis l'apparition de la douleur.

De plus, des analyses en sous-groupes, utilisant la même méthodologie, ont été réalisées pour évaluer l'influence potentielle de certains facteurs sur la fiabilité des données, à savoir la situation financière, l'anxiété, la dépression et le niveau actuel de douleur (301–304). Pour la clarté de la présentation, les scores de ces facteurs ont tous été regroupés en deux catégories (par exemple, « aucun/modéré » et « sévère/très sévère » pour le niveau de douleur correspondant aux scores 0-5 et 6-10, respectivement). Enfin, nous avons effectué des analyses descriptives afin d'explorer d'autres moyens d'observer la fiabilité des données (par exemple, les niveaux moyens de douleur, les écarts types et les différences ponctuelles entre les moyennes). Ces analyses ont été réalisées avec le package *irr* du logiciel R, version 4.1.1 (*R Foundation for Statistical Computing*) (305).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des participantes

Dans cette étude, un total de **1 752 participantes** ont été incluses car elles ont répondu aux enquêtes de mars 2021 et de mars 2022. L'âge moyen de ces femmes était de 35,7 ans, avec un écart-type de 8,0 ans, comme indiqué dans le **Tableau 8**. La plupart d'entre elles avaient un niveau d'éducation élevé, avec 58,5% ayant obtenu un diplôme d'études supérieures de niveau bac+3 ou plus. Cependant, 71,0% ont reporté une mauvaise perception de leur situation financière (déclaré comme « endettées », « en difficulté financière » ou « juste à l'équilibre ») même si la majorité des participantes avaient un emploi (72,0%).

La plupart des participantes (63,6%) ont déclaré un diagnostic d'endométriose, tandis que seulement 5,5% ont déclaré un diagnostic d'adénomyose seule, et 30,8% ont déclaré un diagnostic des deux maladies. Parmi celles ayant indiqué leur type d'endométriose (76,3%),

46,8% ont déclaré une endométriose profonde, 34,1% une endométriose ovarienne et 19,2% une endométriose péritonéale superficielle. Environ un tiers des participantes (30,8%) ont indiqué leur stade d'endométriose, avec des fréquences relativement égales pour les stades I, II et III (environ 14% chacun), et 58,3% pour le stade IV. Plus de la moitié des participantes avaient des antécédents de chirurgie de l'endométriose (54,0%) ou présentaient une ou plusieurs comorbidités (56,3%).

Tableau 8. Caractéristiques des participants de l'étude (N=1 752)

Caractéristiques	Valeurs
Âge (ans) - Moyenne (écart type)	35,7 (8,0)
	N (%)
<21	12 (0,68)
21-30	44 (2,51)
31-40	1 245 (71,06)
>40	451 (25,74)
Niveau d'éducation	N (%)
≤ Bac	391 (22,32)
Bac +1 ou +2	322 (18,38)
≥ Bac +3	1 025 (58,50)
Non renseigné	14 (0,80)
Perception de la situation financière	N (%)
Mauvaise*	1 201 (71,02)
Bonne**	490 (28,98)
Données manquantes	61
Statut professionnel	N (%)
Avec emploi	1 261 (71,97)
Sans emploi	172 (9,82)
Étudiante	199 (11,36)
En invalidité / longue maladie	54 (3,08)
Femme au foyer	27 (1,54)
Retraitée	8 (0,46)
Non renseigné	31 (1,77)

Caractéristiques	Valeurs																											
Diagnostic	N (%)																											
Endométriose	1 115 (63,64)																											
Adénomyose	97 (5,54)																											
Les deux	540 (30,82)																											
Type d'endométriase ***	N (%)																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>SPE</th> <th>OMA</th> <th>DE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>■</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>■</td> <td>■</td> <td></td> </tr> <tr> <td>■</td> <td></td> <td>■</td> </tr> <tr> <td></td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>313 (19,18)</td> <td>556 (34,07)</td> <td>763 (46,75)</td> </tr> </tbody> </table>	SPE	OMA	DE	■				■				■	■	■	■	■	■		■		■		■	■	313 (19,18)	556 (34,07)	763 (46,75)	172 (10,39) 262 (15,83) 492 (29,73) 32 (1,93) 66 (3,99) 43 (2,60) 196 (11,84)
SPE	OMA	DE																										
■																												
	■																											
		■																										
■	■	■																										
■	■																											
■		■																										
	■	■																										
313 (19,18)	556 (34,07)	763 (46,75)																										
Ne sait pas	392 (23,69)																											
Stade d'endométriase	N (%)																											
I	78 (14,5)																											
II	72 (13,4)																											
III	75 (13,9)																											
IV	314 (58,3)																											
Ne sait pas	1,212																											
Données manquantes	4																											
Antécédents de chirurgies en lien avec l'endométriase et/ou l'adénomyose																												
Aucun	797 (46,07)																											
Une chirurgie ou +	933 (53,97)																											
Données manquantes	22																											

Caractéristiques	Valeurs
Nombre de comorbidités	N (%)
0	765 (43,66)
1	433 (24,71)
2	231 (13,18)
>3	323 (18,44)

**De « endettée » à « juste à l'équilibre »*

*** De « assez à l'aise » à « très à l'aise financièrement »*

**** SPE : Superficial Peritoneal Endometriosis (Endométriose péritonéale superficielle) ; OMA : Ovarian Endometrioma (Endométriome ovarien) ; DE : Deep Endometriosis (Endométriose profonde)*

3.2. Niveaux de fiabilité globale

La fiabilité globale (c'est-à-dire incluant pour chaque type de douleur toutes les réponses obtenues sans tenir compte des tranches d'âge) était très proche du seuil de « bonne » fiabilité pour les dysménorrhées (ICC=0,74 ; $\kappa_w=0,57$) et les dyspareunies (ICC=0,72 ; $\kappa_w=0,57$) (cf. **Tableau 9**). Pour les dysuries, la valeur du Kappa pondéré était considérée comme presque « bonne », tandis que l'ICC correspondait à une fiabilité « modérée » (ICC=0,68 ; $\kappa_w=0,59$). Enfin, les niveaux de fiabilité étaient considérés comme « modérés » pour les dyschézies (ICC=0,62 ; $\kappa_w=0,54$) et les douleurs abdominales (ICC=0,58 ; $\kappa_w=0,49$).

Les niveaux de fiabilité obtenus avec l'échelle de douleur en 5 points étaient « faibles » à « modérés », et tous inférieurs à ceux obtenus avec l'échelle en 11 points ($\kappa_w=0,38$ vs. 0,57 pour les dysménorrhées et les dyspareunies ; $\kappa_w=0,49$ vs. 0,59 pour les dysuries ; $\kappa_w=0,45$ vs. 0,54 pour les dyschézies ; et $\kappa_w=0,39$ vs. 0,49 pour les douleurs abdominales).

Tableau 9. Concordance globale des valeurs de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) entre les enquêtes de mars 2021 et de mars 2022 pour cinq types de douleur, cohorte ComPaRe-Endométriose (N=1 752).

Type de douleurs	Dysménorrhées	Dyspareunies	Dysuries	Dyschézies	Douleurs abdo.
Réponses (N)*	5 388	3 250	4 939	5 545	5 358
ICC (95% IC)	0,74 [0,73 ; 0,75]	0,72 [0,70 ; 0,74]	0,68 [0,66 ; 0,69]	0,62 [0,60 ; 0,64]	0,58 [0,56 ; 0,60]
Kappa pondéré (échelle en 11 points)	0,57 [0,56 ; 0,59]	0,57 [0,55 ; 0,59]	0,59 [0,56 ; 0,62]	0,54 [0,52 ; 0,56]	0,49 [0,48 ; 0,51]
Kappa pondéré (échelle en 5 points)	0,38 [0,37 ; 0,41]	0,38 [0,36 ; 0,41]	0,49 [0,46 ; 0,53]	0,45 [0,43 ; 0,47]	0,39 [0,37 ; 0,41]

* L'accord global a été calculé en incluant toutes les réponses obtenues pour chaque type de douleur.

3.3. Niveaux de fiabilité en fonction du temps écoulé depuis le vécu de la douleur

Cette section présente les résultats des niveaux de fiabilité obtenus selon l'intervalle de temps entre la tranche d'âge actuelle et celle pour laquelle la fiabilité est évaluée (tranche d'âge actuelle moins 1, 2, 3 ou 4 tranches d'âge).

Dysménorrhées

- Pour les dysménorrhées, les résultats de l'étude ont montré que les niveaux de fiabilité variaient globalement de « modérés » à « bons » selon les ICC et les κ_w (ICC=0,66 à 0,77 ; κ_w =0,50 à 0,61) (Tableau 10).
- Une concordance **modérée** a été trouvée pour la « tranche d'âge actuelle » de la participante, la « tranche d'âge moins 1 » et la « tranche d'âge moins 4 ».
- Une **bonne** concordance a été trouvée pour la « tranche d'âge moins 2 » et la « tranche d'âge moins 3 ».

- Certaines femmes de l'étude n'ont pas pu évaluer leurs dysménorrhées pour une ou plusieurs tranche(s) d'âge car elles n'avaient pas leurs règles durant cette ou ces période(s) (plusieurs raisons possibles : ménopause, aménorrhée provoquée par un traitement, etc.). Nos résultats montrent que 0,38% à 9,51% des participantes n'ont pas évalué cette douleur pour ce motif (**Tableau 11**).

Dyspareunies

- Pour les dyspareunies, les ICC et κ_w indiquaient des niveaux de fiabilité allant globalement de « **modérés** » à « **excellents** » (ICC=0,63 à 0,99 ; κ_w =0,46 à 0,93). Néanmoins, la concordance **excellente** étant basée sur 5 réponses pour la « tranche d'âge moins 4 », il est difficile de tirer des conclusions solides à partir de ces données en raison du nombre limité de réponses dans cette catégorie (306,307) (**Tableau 10**).
- Une concordance **modérée** a été montrée pour la « tranche d'âge actuelle de la participante » et la « tranche d'âge moins 1 ».
- Une **bonne** concordance a été trouvée pour la « tranche d'âge moins 2 » et « la tranche d'âge moins 3 » selon les valeurs du κ_w , et **presque bonne** selon les ICC.

Dysuries

- Pour les dysuries, les valeurs de l'ICC et du κ_w variaient globalement de « **modéré** » à « **bon** » (ICC=0,57 à 0,75 ; κ_w =0,46 à 0,63) (**Tableau 10**).
- Un **bon** niveau de concordance a été trouvé pour la « tranche d'âge moins 4 », tandis que toutes les autres catégories ont montré une fiabilité **modérée**.

Dyschézies

- Pour les dyschézies, les valeurs de l'ICC et les κ_w indiquaient globalement une concordance « **légère** » à « **modérée** » (ICC=0,44 à 0,60 ; κ_w =0,38 à 0,51) (**Tableau 10**).
- La concordance était considérée comme **légère ou moyenne** pour la « tranche d'âge moins 4 » en fonction du résultat de la mesure utilisée (ICC ou κ_w).
- Une concordance **modérée** a été montrée pour toutes les autres catégories.

Douleurs abdominales

- Pour les douleurs abdominales, les valeurs ICC et κ_w ont montré des niveaux de concordance **modérés** (ICC=0,52 à 0,57 ; κ_w =0,45 à 0,49) et étaient relativement similaires dans toutes les catégories (**Tableau 10**).

Dans des analyses complémentaires, nous avons calculé les **moyennes des valeurs NRS** pour chaque type de douleur et chaque tranche d'âge ; elles sont apparues très similaires à chaque fois entre les deux enquêtes, avec une différence de points de 0 à 0,3 seulement sur l'échelle NRS (**Tableau 12**). La **distribution de ces différences de points** a montré que 54% à 100% de la population étudiée se situait dans une fourchette de plus ou moins 1 point NRS, et qu'au moins 68% des participantes se situaient dans une fourchette de plus ou moins 2 points NRS (**Figure 42**). Pour finir, nous n'avons pas trouvé de différences de fiabilité en fonction du niveau de la douleur actuelle, de la sévérité de la dépression ou de l'anxiété, ou de la situation financière (**Tableau 13**).

Tableau 10. Concordance des valeurs de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) entre les enquêtes de mars 2021 et de mars 2022 en fonction du délai écoulé depuis l'apparition de la douleur, cohorte ComPaRe-Endometriosis (N=1 752).

		Tranche d'âge actuelle de la participante	Précédente tranche d'âge de la participante (Tranche d'âge - 1)	Tranche d'âge - 2	Tranche d'âge - 3	Tranche d'âge - 4
Dysménorrhées	Réponse (N)	1 215	1 554	1 436	900	283
	ICC (IC 95%)	0,66 [0,63 ; 0,70]	0,67 [0,64 ; 0,69]	0,76 [0,73 ; 0,78]	0,77 [0,74 ; 0,80]	0,69 [0,62 ; 0,75]
	Kappa pondéré (NRS en 11 points)	0,50 [0,47 ; 0,54]	0,50 [0,47 ; 0,53]	0,59 [0,56 ; 0,62]	0,61 [0,58 ; 0,64]	0,55 [0,48 ; 0,62]
	Kappa pondéré (NRS en 5 points)	0,43 [0,39 ; 0,48]	0,36 [0,31 ; 0,40]	0,34 [0,30 ; 0,39]	0,29 [0,23 ; 0,35]	0,28 [0,17 ; 0,39]
Dyspareunies	Réponse (N)	1 143	1 196	712	188	5
	ICC (IC 95%)	0,63 [0,59 ; 0,66]	0,67 [0,64 ; 0,70]	0,72 [0,68 ; 0,75]	0,70 [0,61 ; 0,76]	0,99 [0,94 ; 1,00]
	Kappa pondéré (NRS en 11 points)	0,46 [0,43 ; 0,49]	0,51 [0,48 ; 0,54]	0,60 [0,56 ; 0,64]	0,60 [0,51 ; 0,69]	0,93 [0,75 ; 1,00]
	Kappa pondéré (NRS en 5 points)	0,58 [0,39 ; 0,77]	0,44 [0,39 ; 0,49]	0,48 [0,43 ; 0,54]	0,45 [0,39 ; 0,52]	0,23 [0,12 ; 0,34]
Dysuries	Réponse (N)	1 235	1 319	1 230	899	306
	ICC (IC 95%)	0,68 [0,65 ; 0,71]	0,65 [0,61 ; 0,68]	0,57 [0,53 ; 0,61]	0,58 [0,54 ; 0,63]	0,75 [0,68 ; 0,78]
	Kappa pondéré (NRS en 11 points)	0,58 [0,54 ; 0,63]	0,56 [0,51 ; 0,62]	0,48 [0,38 ; 0,58]	0,46 [0,26 ; 0,65]	0,63 [0,30 ; 0,95]

	Kappa pondéré (NRS en 5 points)	0,47 [0,31 ; 0,63]	0,47 [0,34 ; 0,53]	0,48 [0,43 ; 0,54]	0,45 [0,39 ; 0,52]	0,58 [0,48 ; 0,69]
Dyschézies	Réponse (n)	1 467	1 586	1 324	869	298
	ICC (IC 95%)	0,56 [0,53 ; 0,60]	0,60 [0,57 ; 0,63]	0,57 [0,54 ; 0,61]	0,50 [0,45 ; 0,55]	0,44 [0,35 ; 0,53]
	Kappa pondéré (NRS en 11 points)	0,48 [0,44 ; 0,51]	0,51 [0,48 ; 0,54]	0,50 [0,45 ; 0,54]	0,44 [0,36 ; 0,52]	0,38 [0,23 ; 0,52]
	Kappa pondéré (NRS en 5 points)	0,41 [0,35 ; 0,48]	0,43 [0,39 ; 0,48]	0,43 [0,39 ; 0,46]	0,38 [0,33 ; 0,42]	0,38 [0,30 ; 0,46]
Douleurs abdominales	Réponse (N)	1 476	1 524	1 242	816	298
	ICC (IC 95%)	0,54 [0,51 ; 0,58]	0,53 [0,49 ; 0,57]	0,57 [0,53 ; 0,61]	0,55 [0,51 ; 0,60]	0,52 [0,44 ; 0,60]
	Kappa pondéré (NRS en 11 points)	0,45 [0,41 ; 0,48]	0,45 [0,41 ; 0,48]	0,48 [0,45 ; 0,53]	0,49 [0,44 ; 0,55]	0,47 [0,37 ; 0,56]
	Kappa pondéré (NRS en 5 points)	0,47 [0,42 ; 0,51]	0,40 [0,36 ; 0,44]	0,33 [0,30 ; 0,37]	0,34 [0,30 ; 0,38]	0,35 [0,27 ; 0,43]

Tableau 11. Statistiques descriptives des réponses des participantes qui n'ont pas évalué les dysménorrhées dans l'enquête de mars 2022 en fonction des tranches d'âge

		≤15 ans	16-20	21-30	31-40	>40 ans
Dysménorrhées	Pas de menstruations* N (%)	173 (9,51)	7 (0,38)	57 (3,13)	139 (7,73)	116 (8,97)
	Ne se souvient pas** N (%)	187 (10,27)	65 (3,57)	11 (0,60)	3 (0,17)	4 (0,31)

* *Raisons potentielles de l'absence de règles : règles mensuelles pas encore commencées, ménopause, grossesse, traitement suppressif des règles, ablation d'organe(s) reproducteur(s), autres raisons.*

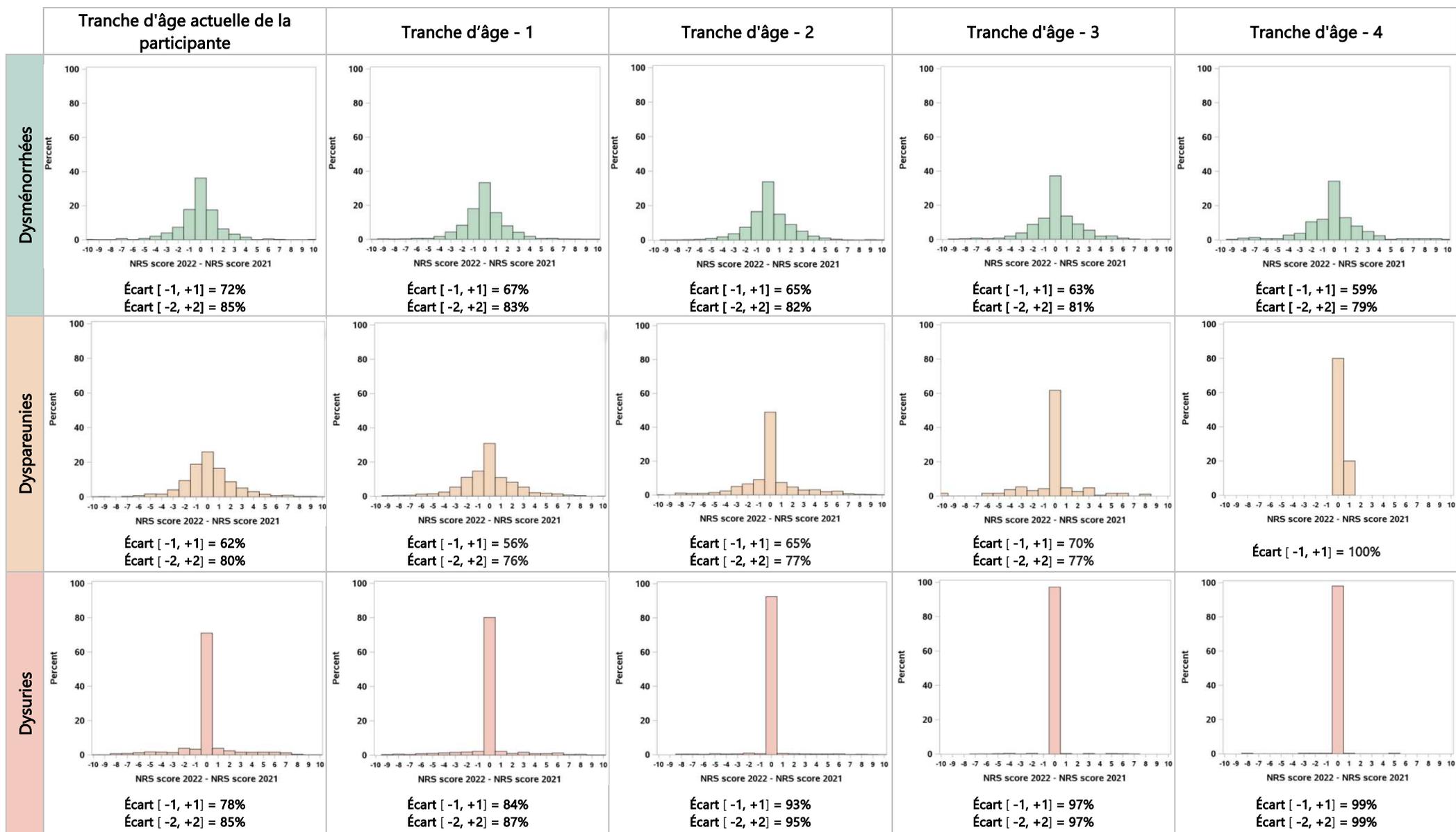
** *La participante ne se souvient pas si elle a souffert de cette douleur.*

Tableau 12. Statistiques descriptives - moyennes des douleurs, nombre et fréquences des personnes non douloureuses - des réponses des participantes aux enquêtes de mars 2021 et mars 2022 en fonction du délai écoulé depuis l'apparition de la douleur, cohorte ComPaRe-Endométriose (N=1 752).

		Tranche d'âge actuelle de la participante	Tranche d'âge - 1	Tranche d'âge - 2	Tranche d'âge - 3	Tranche d'âge - 4
Dysménorrhées	Valeur NRS 2021 - Moyenne (écart type)	7,5 (2,4)	7,1 (2,6)	5,7 (3,1)	5,3 (3,2)	5,4 (3,3)
	Pas de douleurs* - N (%)	45 (3,7)	76 (4,9)	190 (13,2)	161 (17,9)	51 (18,0)
	Valeur NRS 2022 - Moyenne (écart type)	7,4 (2,5)	7,1 (2,6)	5,9 (3,0)	5,4 (3,2)	5,3 (3,4)
	Pas de douleurs* - N (%)	57 (4,7)	86 (5,5)	188 (13,1)	160 (17,78)	56 (19,8)
Dyspareunies	Valeur NRS 2021 - Moyenne (écart type)	6,0 (2,5)	5,4 (3,1)	3,4 (3,5)	2,4 (3,3)	1,6 (3,6)
	Pas de douleurs* - N (%)	108 (9,5)	205 (17,1)	321 (44,7)	115 (61,2)	4 (80,0)
	Valeur NRS 2022 - Moyenne (écart type)	6,0 (2,8)	5,3 (3,0)	3,4 (3,3)	2,2 (3,1)	1,8 (3,5)
	Pas de douleurs* - N (%)	60 (5,3)	182 (15,2)	300 (41,8)	115 (61,2)	3 (60,0)
Dysuries	Valeur NRS 2021 - Moyenne (écart type)	1,5 (2,7)	1,0 (2,3)	0,30 (1,3)	0,10 (0,8)	0,10 (0,9)
	Pas de douleurs* - N (%)	862 (72,7)	1088 (82,49)	1163 (94,6)	882 (98,1)	301 (98,4)
	Valeur NRS 2022 - Moyenne (écart type)	1,5 (2,8)	1,0 (2,3)	0,30 (1,4)	0,10 (0,8)	0,10 (0,7)
	Pas de douleurs* - N (%)	890 (75,1)	1099 (83,32)	1165 (94,7)	883 (98,2)	302 (98,7)

Dyschézies	Valeur NRS 2021 - Moyenne (écart type)	3,9 (3,7)	3,3 (3,7)	1,7 (3,1)	0,8 (2,3)	0,8 (2,3)
	Pas de douleurs* - N (%)	629 (42,9)	809 (51,0)	987 (74,6)	759 (87,3)	262 (87,9)
	Valeur NRS 2022 - Moyenne (écart type)	4,0 (3,8)	3,2 (3,7)	1,7 (3,1)	0,9 (2,3)	0,9 (2,3)
	Pas de douleurs* - N (%)	630 (42,9)	817 (51,5)	963 (72,7)	741 (85,3)	258 (86,6)
Douleurs abdominales	Valeur NRS 2021 - Moyenne (écart type)	4,5 (3,7)	4,0 (3,7)	2,7 (3,4)	2,0 (3,1)	2,0 (3,1)
	Pas de douleurs* - N (%)	502 (34,0)	625 (41,0)	699 (56,3)	556 (68,1)	200 (67,1)
	Valeur NRS 2022 - Moyenne (écart type)	4,8 (3,6)	4,2 (3,6)	2,8 (3,3)	2,3 (3,2)	2,2 (3,2)
	Pas de douleurs* - N (%)	439 (29,7)	545 (35,8)	649 (52,3)	505 (61,9)	190 (63,8)

* Participantes ayant déclaré ne pas souffrir de ce type de douleur pour cette période



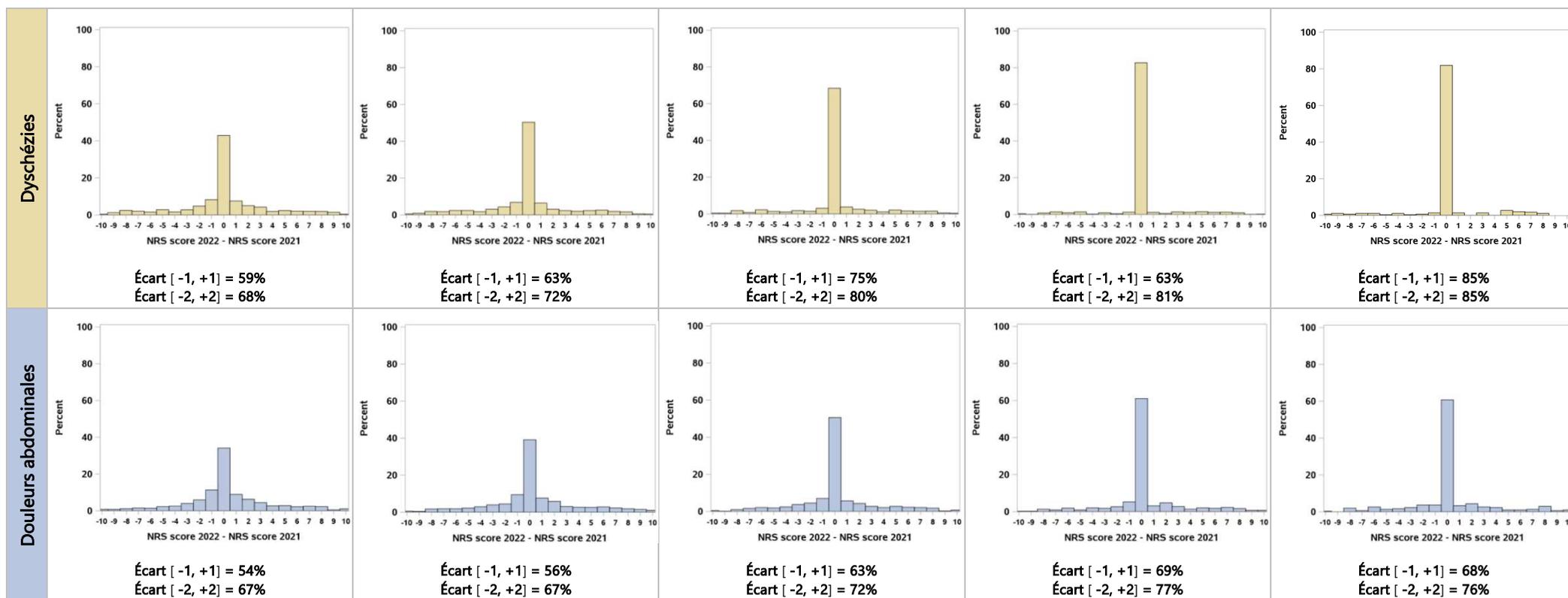


Figure 42. Distribution des différences de valeurs de l'échelle d'évaluation numérique (NRS) entre les enquêtes de mars 2022 et de mars 2021 en fonction du délai écoulé depuis l'apparition de la douleur, cohorte ComPaRe-Endométriose (N=1 752)

Tableau 13. Fiabilité en fonction du niveau de la douleur actuelle, du score de dépression, d'anxiété et de la situation financière

Fiabilité en fonction du niveau de la douleur actuelle												
Niveau des douleurs (Valeur NRS)	Dysménorrhées		Dyspareunies		Dysuries		Dyschézies		Douleurs abdominales			
	Aucune - Modérées (0-5)	Sévères - Très sévères (6-10)										
Réponses (n)	562	846	604	861	699	274	883	1 060	770	1 016		
ICC (IC 95%)	0,72 [0,68 ; 0,76]	0,77 [0,74 ; 0,80]	0,71 [0,67 ; 0,75]	0,69 [0,65 ; 0,72]	0,59 [0,54 ; 0,63]	0,75 [0,70 ; 0,80]	0,64 [0,60 ; 0,68]	0,63 [0,59 ; 0,67]	0,50 [0,45 ; 0,55]	0,57 [0,53 ; 0,61]		
Kappa Pondéré (NRS en 11 points)	0,56 [0,51 ; 0,61]	0,57 [0,54 ; 0,61]	0,56 [0,52 ; 0,61]	0,54 [0,50 ; 0,58]	0,50 [0,44 ; 0,57]	0,64 [0,57 ; 0,71]	0,55 [0,50 ; 0,59]	0,54 [0,50 ; 0,57]	0,42 [0,38 ; 0,47]	0,49 [0,45 ; 0,53]		
Fiabilité en fonction du score de dépression												
Tous les types de douleurs		Dysménorrhées		Dyspareunies		Dysuries		Dyschézies		Douleurs abdominales		
Sévérité de la dépression (Score PHQ-9)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-27)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-27)								
Réponses (n)	10 638	12 213	2 383	2 632	1 493	1 552	2 007	2 634	2 383	2 632	2 323	2 639
ICC (IC 95%)	0,75 [0,74 ; 0,76]	0,74 [0,74 ; 0,75]	0,74 [0,72 ; 0,76]	0,74 [0,72 ; 0,75]	0,72 [0,69 ; 0,74]	0,72 [0,69 ; 0,74]	0,68 [0,65 ; 0,70]	0,66 [0,64 ; 0,68]	0,74 [0,72 ; 0,76]	0,74 [0,72 ; 0,75]	0,59 [0,57 ; 0,62]	0,52 [0,50 ; 0,55]
Kappa Pondéré (NRS en 11 points)	0,65 [0,64 ; 0,66]	0,64 [0,63 ; 0,65]	0,57 [0,54 ; 0,59]	0,57 [0,55 ; 0,59]	0,56 [0,54 ; 0,59]	0,57 [0,54 ; 0,59]	0,59 [0,55 ; 0,63]	0,57 [0,52 ; 0,62]	0,57 [0,54 ; 0,59]	0,57 [0,55 ; 0,59]	0,50 [0,47 ; 0,53]	0,45 [0,42 ; 0,47]

Fiabilité en fonction du score d'anxiété												
	Tous les types de douleurs		Dysménorrhées		Dyspareunies		Dysuries		Dyschézies		Douleurs abdominales	
Sévérité de l'anxiété (Score GAD-7)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-21)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-21)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-21)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-21)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-21)	Aucune - Légère (0-9)	Modérée - Sévère (10-21)
Réponses (n)	15 222	7 629	3 289	1 726	1 982	1 063	3 203	1 438	3 454	1 734	3 294	1 668
ICC (IC 95%)	0,75 [0,74 ; 0,76]	0,74 [0,73 ; 0,75]	0,74 [0,72 ; 0,76]	0,74 [0,71 ; 0,76]	0,72 [0,70 ; 0,74]	0,72 [0,69 ; 0,75]	0,69 [0,67 ; 0,70]	0,65 [0,62 ; 0,68]	0,63 [0,61 ; 0,65]	0,60 [0,57 ; 0,63]	0,56 [0,53 ; 0,58]	0,57 [0,54 ; 0,61]
Kappa Pondéré (NRS en 11 points)	0,65 [0,64 ; 0,66]	0,64 [0,62 ; 0,65]	0,57 [0,55 ; 0,59]	0,57 [0,54 ; 0,60]	0,57 [0,55 ; 0,60]	0,56 [0,52 ; 0,59]	0,59 [0,55 ; 0,63]	0,56 [0,51 ; 0,61]	0,54 [0,52 ; 0,57]	0,52 [0,49 ; 0,56]	0,47 [0,45 ; 0,50]	0,49 [0,46 ; 0,52]
Fiabilité en fonction de la situation financière												
	Tous les types de douleurs		Dysménorrhées		Dyspareunies		Dysuries		Dyschézies		Douleurs abdominales	
Perception de la situation financière	Mauvaise*	Bonne**										
Réponses (n)	16 641	7 007	3 694	1 494	2 247	906	3 307	1 491	3 758	1 596	3 635	1 520
ICC (IC 95%)	0,74 [0,73 ; 0,75]	0,76 [0,75 ; 0,77]	0,73 [0,72 ; 0,75]	0,76 [0,74 ; 0,78]	0,71 [0,69 ; 0,73]	0,73 [0,70 ; 0,76]	0,67 [0,65 ; 0,69]	0,70 [0,67 ; 0,72]	0,60 [0,58 ; 0,62]	0,66 [0,63 ; 0,68]	0,56 [0,54 ; 0,59]	0,59 [0,57 ; 0,62]
Kappa Pondéré (NRS en 11 points)	0,63 [0,63 ; 0,65]	0,66 [0,65 ; 0,67]	0,56 [0,54 ; 0,58]	0,59 [0,57 ; 0,62]	0,56 [0,54 ; 0,58]	0,58 [0,54 ; 0,61]	0,58 [0,54 ; 0,62]	0,60 [0,54 ; 0,66]	0,52 [0,50 ; 0,54]	0,57 [0,53 ; 0,60]	0,48 [0,46 ; 0,50]	0,49 [0,46 ; 0,53]

*De « endettée » à « juste à l'équilibre »

** De « assez à l'aise » à « très à l'aise financièrement »

4. Discussion

4.1. Résumé des résultats

Cette étude de répétabilité a évalué la fiabilité des mesures des douleurs passées liées à l'endométriose et/ou l'adénomyose dans une population de plus de 1 700 patientes. Nous avons montré que la fiabilité des questions évaluant le pire niveau d'intensité de ces douleurs au cours de la vie était globalement bonne pour les dysménorrhées et les dyspareunies, modérée à bonne pour les dysuries, et modérée pour les dyschézies et les douleurs abdominales.

Si les niveaux de concordance les plus élevés ont été observés pour certains types de douleurs à certaines tranches d'âge, nous n'avons pas constaté de tendance générale. En d'autres termes, les résultats sont hétérogènes et ne suivent pas une logique claire en fonction du temps écoulé depuis le vécu de la douleur évaluée. Nous avons constaté que les niveaux de concordance étaient les plus élevés pour les douleurs à des tranches d'âge jeunes (tranche d'âge actuelle moins 4) pour les dyspareunies et les dysuries, pour la tranche d'âge actuelle moins 2 et au-delà pour les dysménorrhées et les dyspareunies, et pour la tranche d'âge précédente (tranche d'âge moins 1) pour les dysuries.

4.2. Comparaison avec des études antérieures et discussion des résultats

A ce jour, une seule étude a examiné la répétabilité des mesures de douleurs passées auprès de femmes atteintes d'endométriose, à 30 jours d'intervalle (296). Si ses résultats suggéraient que les femmes se souvenaient généralement assez bien de la douleur ressentie au cours des 30 jours précédents, il est important de noter que cette étude a utilisé une méthodologie différente pour évaluer la concordance, en se basant sur un rapport entre les valeurs NRS de la douleur vécue et de la douleur remémorée.

Une étude sur la fibromyalgie a analysé le souvenir de la douleur sur une période plus longue (18 mois) pour le niveau de douleur actuelle, la douleur vécue à son maximum et la douleur à son niveau le plus bas (308). Ces expériences douloureuses ont été évaluées à cinq moments différents à l'aide d'une échelle de douleur en six points. Les auteurs ont conclu que la concordance la plus fiable dans le temps était celle de la douleur maximale. À notre connaissance, aucune étude antérieure n'a examiné la fiabilité de la mesure de la douleur ressentie de nombreuses années auparavant ; la présente étude est donc la première à aborder ce sujet.

Dans le présent travail, nous avons utilisé des coefficients Kappa pondérés pour évaluer la concordance et avons découvert que le regroupement des niveaux de douleur en 5 catégories n'était pas pertinent ; l'échelle en 11 points offrait systématiquement une meilleure fiabilité. Nos résultats et conclusions sont conformes à ceux rapportés dans la littérature. Le regroupement des niveaux de douleur implique le sacrifice d'informations dans l'échelle originale. Cette procédure implique également une difficulté dans le choix des catégories, d'autant plus que les résultats dépendront largement de ces choix (236).

Dans notre étude, nous avons trouvé un meilleur niveau de répétabilité pour les dysménorrhées et les dyspareunies, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que ces douleurs sont les plus courantes chez les patientes (28,309,310). En outre, un symptôme tel que la douleur abdominale est commun à de nombreuses maladies, il peut donc être plus difficile de se souvenir d'un symptôme moins spécifique.

Par ailleurs, nous nous attendions à ce que les niveaux de concordance soient plus élevés pour la tranche d'âge actuelle de la participante étant donné que la douleur évaluée était la plus proche dans le temps, mais les résultats étaient en fait meilleurs pour d'autres catégories. Il est probable que certaines participantes aient éprouvé de nouvelles douleurs ou une intensité différente de certaines douleurs entre les deux enquêtes, la « tranche d'âge actuelle » comprenant le plus souvent l'âge à la deuxième enquête, ce qui pourrait expliquer la variation dans les résultats. Nous avons observé que la répétabilité était la plus élevée pour l'intervalle le plus long entre la douleur et la réponse à l'enquête pour les dyspareunies et les dysuries. Ce résultat pourrait s'expliquer par trois éléments : ces symptômes sont peu fréquents avant l'âge

de 15 ans, beaucoup de personnes ont répondu ne pas souffrir de ces douleurs aux deux enquêtes, et la plupart des femmes n'avaient pas encore eu de rapports sexuels à cet âge.

Bien que le questionnaire WERF-EPHect contienne des questions sur le niveau de douleur moyen et le niveau de douleur le plus élevé, nous avons choisi de nous concentrer sur les niveaux de douleur les plus élevés dans ComPaRe-Endométriose pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le calcul d'une moyenne implique de se souvenir et de résumer de nombreuses expériences de douleur sur une période donnée, puis de regrouper ces données en un seul chiffre (311,312), ce qui peut s'avérer difficile sur des périodes de 10 ans. En outre, plusieurs études ont montré que la mémoire des patientes est principalement influencée par la douleur la plus intense ressentie au cours de la période (313–315). Compte tenu de ces arguments et des périodes couvertes par notre étude, nous avons considéré que les participants se souviendraient plus facilement des pics de douleur à différentes périodes de leur vie.

4.3. Forces et limites

Notre étude présente plusieurs points forts, notamment celui d'avoir inclus un grand nombre de participantes, avec une forte proportion de participantes de plus de 30 ans, permettant ainsi d'obtenir de nombreuses réponses sur l'évaluation des douleurs passées pour plusieurs tranches d'âge. Nous avons également utilisé différentes méthodes statistiques pour évaluer la concordance de ces réponses et comparer les résultats selon le caractère continu ou discret des valeurs NRS. De plus, nous avons utilisé un questionnaire standardisé (288), utilisé dans des études internationales sur l'endométriose, ce qui rendra nos résultats utiles pour toutes les futures études utilisant ce questionnaire évaluant les douleurs passées liées à l'endométriose.

Cependant, plusieurs limites doivent aussi être prises en compte dans l'interprétation de nos résultats. Tout d'abord, notre population d'étude n'est pas représentative de toutes les femmes atteintes d'endométriose. A l'instar d'autres cohortes basées sur Internet, nos résultats reflètent une plus grande proportion de femmes ayant un niveau d'études élevé (316,317). Cette population pourrait également être particulière en termes de sévérité de la maladie, puisque parmi les participantes qui ont déclaré leur stade d'endométriose, plus de la moitié ont indiqué

un stade IV. Toutefois, étant donné que la moitié des participantes ont également déclaré ne pas avoir subi d'intervention chirurgicale, la sévérité de la maladie reste tout de même probablement inférieure à celle observée dans les études cliniques. Enfin, il est important de noter que la méthode utilisée dans cette étude pour évaluer la douleur est basée sur des questionnaires rétrospectifs. Cette approche ne permet pas de vérifier si le niveau de douleur déclaré correspond à celui réellement ressenti par la participante au moment où la douleur a été expérimentée ; en revanche, elle nous a permis d'apprécier la stabilité de l'évaluation des douleurs passées par les patientes en considérant un intervalle de temps relativement long (1 an en moyenne).

5. Conclusion

En conclusion, cette étude a montré que la fiabilité de l'évaluation du pire niveau de douleur au cours de la vie chez les femmes atteintes d'endométriose était modérée (ICC=0,50-0,75) à bonne (ICC=0,75-0,90) selon le type de douleur. Bien que les données collectées de manière prospective constituent la référence méthodologique pour explorer l'évolution des douleurs au cours du temps, l'évaluation rétrospective est une alternative pertinente pour estimer les trajectoires passées de douleurs liées à l'endométriose sur de longues périodes.

CHAPITRE VI : Trajectoires d'évolution des symptômes douloureux de l'endométriose

1. Contexte

Comme décrit dans la section I.6.1, l'histoire naturelle de l'endométriose n'a pas encore pu être déterminée, et les résultats des différentes études menées sur l'évolution de la maladie au cours du temps sont souvent contradictoires. En effet, certaines études suggèrent que l'endométriose est une maladie progressive (190,191), tandis que d'autres ne montrent pas de progression des lésions mais plutôt une stabilité de la maladie au cours du temps, voire une régression des lésions (193).

Les critères utilisés pour analyser l'évolution de la maladie dans ces études sont divers. Certains ont porté sur l'augmentation de la **taille et/ou du nombre de lésions** ou le **taux de CA-125** (un marqueur tumoral étudié pour le diagnostic de l'endométriose mais peu spécifique de la maladie), tandis que d'autres se sont concentrés sur l'aggravation des **symptômes douloureux** (318). Cependant, parmi les études portant sur l'évolution des douleurs, le type de douleurs n'était pas spécifié dans beaucoup d'entre elles, et la majorité des autres ont porté sur un panel restreint de symptômes douloureux, considérant principalement les dysménorrhées. Cette variation des critères de mesure rend difficile la comparaison directe entre les études et peut expliquer certaines divergences dans les résultats.

Il convient également de noter que la plupart de ces études se sont concentrées sur le suivi post-opératoire et le risque de récurrence, sur des périodes allant de quelques mois à quelques années. Très peu d'études ont examiné l'évolution de la maladie sur la vie entière. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer de manière plus précise comment la maladie évolue au fil du temps et quels sont les facteurs qui peuvent influencer cette évolution.

Il est possible que différents profils d'évolution de la maladie existent chez les femmes atteintes d'endométriose. De plus, l'évolution de la maladie pourrait varier en fonction de plusieurs

caractéristiques, par exemple le type d'endométriose, la nature symptomatique ou asymptomatique de la maladie, l'historique médical et chirurgical de la patiente, ainsi que plusieurs caractéristiques individuelles. Deux études sont en faveur de cette hypothèse : une étude française portant sur 962 patientes montrant 3 trajectoires différentes d'évolution de la douleur à long terme après une intervention chirurgicale pour des dysménorrhées, douleurs pelviennes chroniques et dyspareunies (195), et une étude australienne en population générale sur la prévalence des dysménorrhées montrant 4 trajectoires d'évolution de la douleur au cours du temps (319).

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude était d'explorer les trajectoires d'évolution des symptômes douloureux de l'endométriose chez les patientes au cours de leur vie, en considérant plusieurs types de douleurs. Nous avons également analysé des données détaillées pour examiner les facteurs potentiellement associés à ces différentes trajectoires.

Ce travail est une étude transversale et exploratoire, basée sur l'analyse de données rétrospectives. Il constitue une étape préliminaire, en amont d'une étude basée sur un suivi longitudinal. Ce travail avait donc pour objectif d'identifier des premiers éléments de compréhension et de formuler des hypothèses pour la suite de la recherche. Il est à noter que l'analyse statistique et son interprétation étaient toujours en cours au moment de la rédaction de ce mémoire.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Données utilisées

L'analyse a utilisé les données des questionnaires Q3a et Q3b évaluant les douleurs passées associées à l'endométriose chez les femmes participant à ComPaRe-Endométriose. Ces questionnaires, dont la répétabilité a été évaluée dans le précédent chapitre, ont permis de collecter des données sur l'historique du pire niveau d'intensité de 5 types de symptômes douloureux (dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies, douleurs abdominales) au cours de la vie, sur 5 tranches d'âge : ≤ 15 ans, 16-20 ans, 21-30 ans, 31-40 ans et > 40 ans.

Afin d'étudier les facteurs potentiellement associés aux trajectoires de symptômes douloureux identifiées, nous avons également utilisé de nombreuses autres informations collectées dans les questionnaires généraux de ComPaRe (telles que des données sociodémographiques et de mode de vie) et dans les questionnaires spécifiques de la sous-cohorte ComPaRe-Endométriose (telles que les caractéristiques de la maladie, le parcours médical pré-diagnostic, les antécédents familiaux de la maladie, l'historique chirurgical, ou encore d'autres symptômes de la maladie).

2.2. Analyse des données

Tout d'abord, nous avons utilisé des méthodes **statistiques descriptives** afin de caractériser la population d'étude. De plus, nous avons décrit les douleurs rapportées par les participantes, à la fois en termes de présence ou d'absence de chaque type de douleurs, et également en termes de pire niveau d'intensité de ces douleurs aux différentes tranches d'âge. Cette étape nous a permis d'obtenir une vision globale des données relatives aux douleurs et de mieux comprendre la répartition de ces douleurs dans notre échantillon.

Par la suite, nous avons utilisé des **modèles mixtes à classes latentes** pour identifier les différentes trajectoires pour chaque type de douleurs en utilisant le package *lcmm* (v. 1.9.3) implémenté dans R (v. 4.1.1) (320). Les modèles mixtes à classes latentes ont déjà été utilisés pour étudier les trajectoires de la douleur dans d'autres populations, telles que la cervicalgie, les douleurs dorsales chez les infirmières ou encore le cancer du poumon (321–323).

Cette méthode suppose qu'il existe des **trajectoires distinctes d'évolution de la douleur** et que les individus peuvent être **divisés en sous-groupes** (groupes latents distincts) représentant chaque trajectoire. Chaque individu appartient alors à un sous-groupe en fonction de la probabilité la plus élevée d'appartenir à ce sous-groupe particulier (324). L'existence de groupes latents distincts peut refléter l'influence de facteurs sur l'évolution des trajectoires de la douleur.

Pour chacune des douleurs considérées, nous avons appliqué de manière répétée le modèle, permettant ainsi d'élaborer plusieurs trajectoires (de 2 à 6 trajectoires). Il est important de noter qu'il ne s'agit pas de trajectoires conjointes ; la méthodologie a été réappliquée pour chaque douleur individuellement. Le nombre optimal de trajectoires a par la suite été déterminé de manière indépendante pour chaque type de douleur en considérant plusieurs critères : le BIC (*Bayesian Information Criterion* ; critère d'information bayésien), le pourcentage de femmes incluses dans chaque trajectoire (>5%) et la signification clinique.

De plus, nous avons utilisé des **modèles de régression logistique multinomiale** pour identifier les facteurs potentiellement associés aux différentes trajectoires. Dans cette optique, nous avons choisi comme trajectoire de référence celle présentant le scénario le plus favorable, à condition que le nombre de participantes dans cette trajectoire soit suffisant. Enfin, nous avons ajusté nos modèles sur l'âge, l'année de diagnostic et des caractéristiques sociodémographiques.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des participantes

Un total de **2 236** participantes de ComPaRe-Endométriose ont répondu aux questionnaires évaluant l'historique des dysménorrhées et des douleurs abdominales (Q3a). Parmi celles-ci, **2 195** ont également répondu au questionnaire sur l'historique des dyspareunies, dyschézies et dysuries (Q3b). Les caractéristiques de la population ont été décrites à partir des réponses des 2 195 participantes, cependant, nous avons inclus les 2 236 participantes dans les analyses de trajectoires concernant les dysménorrhées et les douleurs abdominales afin de conserver un maximum d'informations à cette étape.

L'âge moyen des participantes était de 35,6 ans avec un écart type de 8,0 ans (**Tableau 14**). La majorité d'entre elles (71,8%) se situait dans la tranche d'âge de 31 à 40 ans, tandis qu'un faible pourcentage (0,8%) avait moins de 21 ans. En ce qui concerne le niveau d'éducation des participantes, la majorité (58,5%) avait un niveau d'éducation égal ou supérieur à Bac +3. La perception de la situation financière des participantes variait : 12,8% étaient obligées de

s'endetter ou trouvaient la situation difficile, 58,8% avaient des finances un peu justes ou à l'équilibre, et seulement 28,4% se sentaient à l'aise ou très à l'aise financièrement. En termes de statut professionnel, 72,2% des participantes étaient employées, 9,4% étaient sans emploi et 11,3% étaient étudiantes. La majorité des participantes (64,7%) déclaraient avoir reçu un diagnostic d'endométriose, 5,7% rapportaient un diagnostic d'adénomyose seulement, et 29,6% des deux pathologies. Parmi les participantes ayant déclaré leur stade d'endométriose, le stade IV était le plus couramment rapporté (70,8%), mais, comme dans les analyses des chapitres précédents, un nombre important de participantes n'ont pas fourni cette information. Enfin, un peu plus de la moitié des participantes (57%) n'avait pas déclaré d'antécédents de chirurgie liée à l'endométriose et/ou à l'adénomyose, tandis que 43% avaient signalé au moins une chirurgie. Le **Tableau 14** fourni une vue globale de ces caractéristiques.

Tableau 14. Caractéristiques des participants de l'étude (N=2 195)

Caractéristiques	Valeurs
Âge (ans) - Moyenne (écart type)	35,6 (8,0)
	N (%)
<21	17 (0,8)
21-30	51 (2,3)
31-40	1 575 (71,8)
>40	552 (25,1)
Niveau d'éducation	N (%)
≤ Bac	491 (22,4)
Bac +1 ou +2	399 (18,2)
≥ Bac +3	1 85 (58,5)
Non renseigné	20 (0,9)

Caractéristiques	Valeurs																																								
Perception de la situation financière	N (%)																																								
« Je suis obligée de m'endetter pour m'en sortir »	47 (2,3)																																								
« C'est difficile »	218 (10,5)																																								
« Un peu juste, je dois faire attention à mes finances »	583 (28,2)																																								
« À l'équilibre »	634 (30,6)																																								
« Plutôt à l'aise »	482 (23,3)																																								
« Très à l'aise »	105 (5,1)																																								
Données manquantes	126																																								
Statut professionnel	N (%)																																								
Avec emploi	1 584 (72,2)																																								
Sans emploi	206 (9,4)																																								
Étudiante	247 (11,3)																																								
En invalidité / longue maladie	76 (3,5)																																								
Au foyer	30 (1,4)																																								
Retraitée	9 (0,4)																																								
Non renseigné	43 (2,0)																																								
Diagnostic	N (%)																																								
Endométriose	1 407 (64,7)																																								
Adénomyose	124 (5,7)																																								
Les deux	644 (29,6)																																								
Type d'endométriose	N (%)																																								
<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">SPE</td> <td style="text-align: center;">OMA</td> <td style="text-align: center;">DE</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">■</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">183 (12,0)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">■</td> <td></td> <td style="text-align: right;">329 (21,5)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: right;">603 (39,4)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: right;">40 (2,6)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: center;">■</td> <td></td> <td style="text-align: right;">76 (5,0)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">■</td> <td></td> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: right;">54 (3,5)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: center;">■</td> <td style="text-align: right;">246 (16,1)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">353</td> <td style="text-align: center;">691</td> <td style="text-align: center;">943</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ne sait pas</td> <td style="text-align: right;">520</td> </tr> </table>	SPE	OMA	DE		■			183 (12,0)		■		329 (21,5)			■	603 (39,4)	■	■	■	40 (2,6)	■	■		76 (5,0)	■		■	54 (3,5)		■	■	246 (16,1)	353	691	943		Ne sait pas			520	
SPE	OMA	DE																																							
■			183 (12,0)																																						
	■		329 (21,5)																																						
		■	603 (39,4)																																						
■	■	■	40 (2,6)																																						
■	■		76 (5,0)																																						
■		■	54 (3,5)																																						
	■	■	246 (16,1)																																						
353	691	943																																							
Ne sait pas			520																																						

Caractéristiques	Valeurs
Stade d'endométriose	N (%)
I	33 (6,0%)
II	54 (9,9%)
III	73 (13,3%)
IV	388 (70,8%)
Ne sait pas	666
Données manquantes	905
Antécédents de chirurgies en lien avec l'endométriose et/ou l'adénomyose	
Aucun	906 (42,8%)
Une chirurgie ou +	1 213 (57,2%)
Données manquantes	62
Nombre de comorbidités	N (%)
0	1 102 (50,2)
1	522 (23,8)
2	261 (11,9)
>3	310 (14,1)

3.2. Prévalence des douleurs dans l'échantillon

Le **Tableau 15** résume les réponses des participantes pour chaque type de douleur à chaque tranche d'âge, et indique si elles ont mentionné la présence ou l'absence de douleurs. Le seuil à partir duquel une douleur est considérée comme présente est établi à une valeur de 1 sur 10 sur l'échelle NRS. L'ordre des douleurs dans le tableau 15 a été déterminé en se basant sur les résultats de l'étude précédente évaluant la fiabilité des douleurs, allant de la plus fiable à la moins fiable. Les résultats obtenus ont révélé une prévalence élevée des dysménorrhées dans toutes les tranches d'âge étudiées. En effet, près de la totalité des participantes (99%) ont rapporté avoir ressenti des douleurs menstruelles. La prévalence des dyspareunies, quant à elle, a montré une augmentation progressive au cours des tranches d'âge. Avant l'âge de 15 ans, quelques personnes seulement ont signalé des dyspareunies (12%). Cependant, cette prévalence a augmenté plus largement par la suite, atteignant 76% et 78% respectivement pour les tranches d'âge 21-30 ans et 31-40 ans. En ce qui concerne les dysuries, la majorité des

participantes (80% à 97%) n'ont signalé aucune douleur dans les différentes tranches d'âge. Néanmoins, la prévalence de cette douleur, bien que relativement faible, augmentait avec l'âge, atteignant 20% pour la tranche d'âge de 31 à 40 ans. Concernant les dyschézies, elles ont initialement présenté une prévalence de douleurs de 14% et 27% pour les deux premières tranches d'âge. Cependant, pour les tranches d'âge suivantes, la prévalence s'est pratiquement divisée en deux, avec une moitié des personnes ne signalant aucune douleur et l'autre moitié rapportant la présence de douleurs. Enfin, la prévalence des douleurs abdominales avant l'âge de 15 ans était d'environ un tiers. Cette prévalence a ensuite progressivement augmenté, touchant environ 60% de la population étudiée pour les trois dernières tranches d'âge.

Tableau 15. Nombre de participantes ayant répondu par tranche d'âge et type de douleur sur la présence ou non du symptôme douloureux

		≤ 15 ans	16-20 ans	21-30 ans	31-40 ans	> 40 ans
Dysménorrhées (N=2 236)	Participant·es ayant atteint cette tranche d'âge	2 236	2 236	2 196	1 522	490
	Pas de douleur	17 (1%)	17 (1%)	15 (1%)	14 (1%)	6 (2%)
	Douleur	1 357 (99%)	1 844 (99%)	1 955 (99%)	1 212 (99%)	303 (98%)
	DM*	218	13	66	151	112
Dyspareunies (N=2 195)	Participant·es ayant atteint cette tranche d'âge	2 195	2 195	2 160	1 509	483
	Pas de douleur	361 (88%)	810 (53%)	459 (24%)	289 (22%)	126 (32%)
	Douleur	48 (12%)	721 (47%)	1 459 (76%)	1 008 (78%)	1 459 (76%)
	DM*	1 624	302	19	46	38
Dysuries (N=2 195)	Participant·es ayant atteint cette tranche d'âge	2,195	2,195	2,160	1,509	483
	Pas de douleur	1 894 (97%)	1 872 (93%)	1 697 (81%)	1 169 (80%)	381 (83%)
	Douleur	52 (3%)	146 (7%)	390 (19%)	299 (20%)	80 (17%)
	DM*	249	177	73	729	22

Dyschézies (N=2 195)	Participant·es ayant atteint cette tranche d'âge	2 195	2 195	2 160	1 509	483
	Pas de douleur	1 491 (86%)	1 400 (73%)	1 011 (50%)	654 (47%)	243 (56%)
	Douleur	240 (14%)	513 (27%)	1 010 (50%)	747 (53%)	194 (44%)
	DM*	464	282	139	156	46
Douleurs abdominales (N=2 236)	Participant·es ayant atteint cette tranche d'âge	2 236	2 236	2 196	1 522 (1 442)	490
	Pas de douleur	1 173 (69%)	1 039 (55%)	845 (41%)	572 (40%)	176 (38%)
	Douleur	522 (31%)	842 (45%)	1 206 (59%)	870 (60%)	287 (62%)
	DM*	541	355	145	80	27

* *Données manquantes*

3.3. Trajectoires des douleurs et facteurs associés

Nous avons identifié 3 trajectoires pour les dysménorrhées, les dysuries et les douleurs abdominales ; et 4 trajectoires pour les dyspareunies et les dyschézies. Pour chaque type de douleur, il y avait systématiquement une trajectoire où la douleur restait faible, voire absente au fil du temps (représentée par une courbe verte), ainsi qu'une trajectoire avec une douleur constante et intense au fil du temps (représentée par une courbe rouge). Nous avons également identifié des trajectoires dont l'intensité variait au cours du temps (représentées par des courbes bleues et orange).

Ci-dessous, nous présentons plus en détail ces trajectoires pour chaque type de douleur. Certaines courbes peuvent sembler préoccupantes, mais il est important de garder en tête qu'il s'agit des niveaux de douleurs les plus extrêmes rapportés par les participantes sur ces tranches d'âge.

Trajectoires des dysménorrhées et facteurs associés

Les dysménorrhées étaient présentes sous forme de trois trajectoires différentes (**Figure 43**). La trajectoire rouge englobait près de 67% de la population et se caractérisait par une **intensité élevée et stable** des douleurs au cours du temps, s'élevant à environ 8 sur 10. La trajectoire orange regroupait un tiers de la population et se distinguait par une **augmentation des douleurs** au cours du temps, passant de 4 à 7 sur 10 sur toute la période. Enfin, la trajectoire verte représentait seulement 3% des participantes et se caractérisait par une **intensité faible** des douleurs, oscillant entre 1 et 3 sur 10 environ.

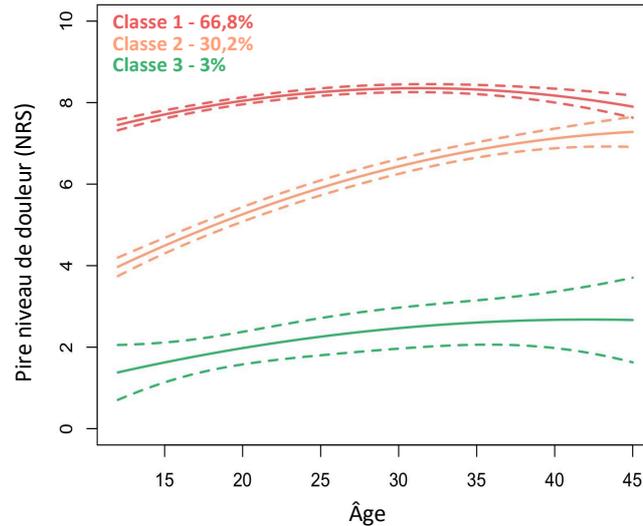


Figure 43. Trajectoires d'évolution des dysménorrhées

Les analyses de régression logistique ajustées sur l'âge et l'année du diagnostic ont exploré les facteurs potentiellement associés aux différentes trajectoires de douleurs (**Tableau 16**). En utilisant la **trajectoire orange comme référence**, nous avons observé que la **trajectoire rouge** était associée à un âge plus jeune aux premières règles (OR=0,89 ; IC=0,83 ; 0,97) et aux premiers symptômes, incluant tous les symptômes liés à la maladie (OR=0,94 ; IC=0,92 ; 0,95). À l'inverse, la **trajectoire verte** était associée à un âge plus avancé au moment des premiers symptômes (OR=1,10 ; IC=1,04 ; 1,16). En ce qui concerne l'IMC, la **trajectoire rouge** était associée à un IMC plus élevé (variable continue : OR=1,02 ; IC=1,00 ; 1,05 - catégorie correspondant à l'obésité : OR=1,48 ; IC=1,01 ; 2,17). En revanche, la **trajectoire verte** était associée à un IMC plus faible, bien que cette association ne soit significative que pour la variable continue (OR=0,89 ; IC=0,81 ; 0,98). De plus, la **trajectoire rouge** était associée à des antécédents familiaux de douleurs pelviennes (OR=1,29 ; IC=1,02 ; 1,65). En outre, elle présentait une association inverse avec la perception d'une bonne situation financière (OR=0,66 ; IC=0,49 ; 0,90) ainsi qu'avec le statut de primipare ou multipare (OR=0,82 ; IC=0,67 ; 1,01). Enfin, cette même trajectoire était associée à la présence d'une atteinte ovarienne de l'endométriose (OR=1,45 ; IC=1,07 ; 1,96).

Tableau 16. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dysménorrhées

Facteurs*	Trajectoire rouge (intensité élevée et stable)	Trajectoire orange (augmentation des douleurs)	Trajectoire verte (intensité faible et stable)
N (%)	66,8%	30,2%	3,0%
Âge à l'inclusion			
Variable continue	0,94 (0,92 ; 0,96)	<i>ref</i>	1,01 (0,96 ; 1,07)
<30	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
30-34	0,46 (0,32 ; 0,65)	<i>ref</i>	2,66 (0,57 ; 12,41)
34-40	0,36 (0,25 ; 0,52)	<i>ref</i>	2,18 (0,45 ; 10,58)
>40	0,28 (0,19 ; 0,41)	<i>ref</i>	2,06 (0,42 ; 10,18)
Ptend	< 0,0001		0,6569
Âge aux 1ers symptômes			
Variable continue	0,94 (0,92 ; 0,95)	<i>ref</i>	1,10 (1,04 ; 1,16)
< 15	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
16-20	0,47 (0,35 ; 0,63)	<i>ref</i>	1,77 (0,52 ; 5,95)
21-25	0,24 (0,16 ; 0,36)	<i>ref</i>	4,05 (1,23 ; 13,34)
> 25	0,32 (0,22 ; 0,45)	<i>ref</i>	8,20 (2,68 ; 25,10)
Ptend	<,0001		0,0012
Âge à la ménarche			
Variable continue	0,89 (0,83 ; 0,97)	<i>ref</i>	1,16 (0,93 ; 1,45)
< 11 ans	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
12-13 ans	0,81 (0,61 ; 1,09)	<i>ref</i>	2,77 (0,92 ; 8,37)
>13 ans	0,57 (0,41 ; 0,80)	<i>ref</i>	2,07 (0,62 ; 6,96)
Ptend	0,0061		0,187
IMC			
Variable continue	1,02 (1,00 ; 1,05)	<i>ref</i>	0,89 (0,81 ; 0,98)
Insuffisance pondérale	1,28 (0,80 ; 2,04)	<i>ref</i>	1,26 (0,36 ; 4,45)
Corpulence normale	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Surpoids	0,97 (0,91 ; 1,03)	<i>ref</i>	1,23 (0,91 ; 1,67)
Obésité	1,48 (1,01 ; 2,17)	<i>ref</i>	0,21 (0,03 ; 1,61)
Ptend	0,0299		0,0211

Antécédents familiaux			
<i>Douleurs pelviennes</i>			
1er degré	1,29 (1,02 ; 1,65)	<i>ref</i>	0,79 (0,38 ; 1,67)
2nd degré	1,30 (0,95 ; 1,78)	<i>ref</i>	0,63 (0,20 ; 1,98)
<i>Endométriose</i>			
1er degré	0,89 (0,64 ; 1,25)	<i>ref</i>	0,57 (0,17 ; 1,94)
2nd degré	1,04 (0,73 ; 1,47)	<i>ref</i>	0,82 (0,22 ; 3,08)
<i>Adénomyose</i>			
1er degré	1,60 (0,84 ; 3,07)	<i>ref</i>	0,90 (0,11 ; 7,09)
2nd degré	1,88 (0,91 ; 3,89)	<i>ref</i>	4,31 (0,83 ; 22,40)
Nombre de maladie(s)			
Variable continue	1,12 (1,04 ; 1,20)	<i>ref</i>	1,02 (0,83 ; 1,25)
1	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
2	1,13 (0,85 ; 1,50)	<i>ref</i>	1,31 (0,57 ; 2,98)
>2	1,43 (1,08 ; 1,90)	<i>ref</i>	1,18 (0,50 ; 2,80)
Ptend	0,0015		0,8864
Perception de la situation financière			
Mauvaise	1,17 (0,88 ; 1,57)	<i>ref</i>	0,61 (0,25 ; 1,50)
À l'équilibre	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Bonne	0,66 (0,49 ; 0,90)	<i>ref</i>	0,91 (0,40 ; 2,07)
Ptend	< 0,0001		0,5682
Statut professionnel			
Avec emploi	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Étudiantes	1,05 (0,64 ; 1,72)	<i>ref</i>	2,16 (0,55 ; 8,51)
En invalidité / longue maladie	1,50 (0,80 ; 2,79)	<i>ref</i>	0,63 (0,08 ; 5,04)
Autre (sans emploi, retraitée, au foyer)	1,19 (0,83 ; 1,72)	<i>ref</i>	0,67 (0,19 ; 2,36)
Santé reproductive			
<i>Grossesse (avec naissance)</i>			
Nullipare	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Primipare ou multipare	0,82 (0,67 ; 1,01)	<i>ref</i>	1,43 (0,90 ; 2,27)
<i>Grossesses (avec ou sans naissance)</i>			
Jamais enceinte	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Enceinte ≥ 1 fois	1,02 (0,89 ; 1,16)	<i>ref</i>	1,01 (0,74 ; 1,39)

Localisation des lésions			
Péritoine	1,00 (0,71 ; 1,40)	<i>ref</i>	0,56 (0,22 ; 1,41)
Cul-de-sac de Douglas	1,13 (0,80 ; 1,60)	<i>ref</i>	0,56 (0,22 ; 1,42)
Utérus	1,12 (0,86 ; 1,45)	<i>ref</i>	0,42 (0,16 ; 1,11)
Ligaments utéro-sacrés (LUS)	0,98 (0,76 ; 1,26)	<i>ref</i>	0,59 (0,25 ; 1,39)
Vagin	0,97 (0,65 ; 1,45)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Vessie	0,92 (0,67 ; 1,26)	<i>ref</i>	0,32 (0,07 ; 1,35)
Ovaire(s)	1,45 (1,07 ; 1,96)	<i>ref</i>	0,68 (0,31 ; 1,52)
Trompe(s)	1,09 (0,75 ; 1,58)		0,21 (0,03 ; 1,58)
Diaphragme	1,15 (0,66 ; 1,99)	<i>ref</i>	1,31 (0,29 ; 5,87)
Organes digestifs	1,02 (0,79 ; 1,31)	<i>ref</i>	0,57 (0,24 ; 1,34)
Reins	1,19 (0,41 ; 3,44)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Uretères	1,33 (0,86 ; 2,06)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Adhérences	1,34 (0,70 ; 2,55)	<i>ref</i>	0,94 (0,24 ; 3,75)
Diagnostic			
Endométriose	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Adénomyose	1,15 (0,67 ; 1,98)	<i>ref</i>	0,98 (0,21 ; 4,67)
Les deux	1,21 (0,94 ; 1,55)	<i>ref</i>	0,81 (0,37 ; 1,80)
Caractéristiques de la maladie			
<i>Stade</i>			
I - II	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
III - IV	1,25 (0,77 ; 2,05)	<i>ref</i>	0,65 (0,10 ; 4,06)
<i>Type (en non-exclusif)</i>			
SPE (vs. no SPE)	0,90 (0,65 ; 1,24)	<i>ref</i>	1,55 (0,45 ; 5,30)
OMA (vs. no OMA)	1,16 (0,91 ; 1,48)	<i>ref</i>	1,44 (0,67 ; 3,09)
DE (vs. no DE)	0,95 (0,75 ; 1,19)	<i>ref</i>	1,52 (0,72 ; 3,21)
<i>Type exclusif vs. multiple</i>			
SPE	0,89 (0,51 ; 1,53)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
OMA	0,70 (0,48 ; 1,03)	<i>ref</i>	1,83 (0,64 ; 5,21)
DE	0,75 (0,55 ; 1,02)	<i>ref</i>	0,88 (0,29 ; 2,67)
Multiple	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Ablation chirurgicale			
Hystérectomie (vs. pas d'hystérectomie)	1,10 (0,69 ; 1,74)	<i>ref</i>	0,57 (0,13 ; 2,58)
Ovariectomie unilatérale (vs. pas d'ovariectomie unilatérale)	0,79 (0,47 ; 1,34)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Ovariectomie bilatérale (vs. pas d'ovariectomie)	1,84 (0,71 ; 4,74)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)

Résection du LUS (vs. pas de résection)	0,94 (0,60 ; 1,47)	<i>ref</i>	1,19 (0,34 ; 4,11)
Salpingectomie unilatérale (vs. pas de salpingectomie)	0,99 (0,52 ; 1,91)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Salpingectomie bilatérale (vs. pas de salpingectomie)	0,95 (0,56 ; 1,59)	<i>ref</i>	0,79 (0,17 ; 3,58)
Résection de l'intestin (vs. pas de résection)	0,68 (0,46 ; 1,01)	<i>ref</i>	1,01 (0,34 ; 3,02)
Cystectomie (vs. pas de cystectomie)	0,89 (0,39 ; 2,01)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Néphrectomie (vs. pas de néphrectomie)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Urétérectomie (vs. pas d'urétérectomie)	0,95 (0,32 ; 2,83)	<i>ref</i>	<0,001 (<0,001 ; >999,999)
Antécédents chirurgicaux			
Nombre d'interventions chirurgicales pour la maladie	0,98 (0,90 ; 1,07)	<i>ref</i>	0,82 (0,61 ; 1,11)

* Ajusté sur âge et année du diagnostic

Trajectoires des dyspareunies et facteurs associés

Les dyspareunies se répartissaient en quatre trajectoires distinctes (**Figure 44**). Environ un tiers des participantes (trajectoire rouge) présentaient des dyspareunies d'une **intensité élevée et stable** dans le temps, évaluée à environ 8 sur 10. La trajectoire orange, représentant 11% de la population, était marquée par une **évolution en forme de cloche**, avec un pic à 7 sur 10 vers l'âge de 25-30 ans. Par ailleurs, 36,5% des participantes avaient une évolution des douleurs, représentée par la trajectoire bleue, correspondant à une **augmentation des douleurs au cours du temps**, de 0 à 8 sur 10. Enfin, la trajectoire verte se caractérisait par une **évolution très légère** des douleurs, allant de 0 à 2 sur 10 et représentait 23% de la population.

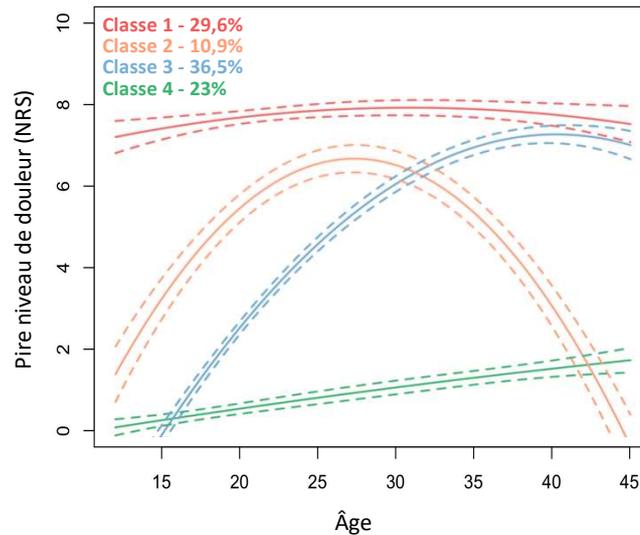


Figure 44. Trajectoires d'évolution des dyspareunies

Dans l'étude des facteurs associés, la **trajectoire verte** a été choisie comme **référence** (Tableau 17). Elle a également servi de référence pour tous les autres types de douleur, à l'exception des dysménorrhées en raison d'une population insuffisante dans cette classe. Cette approche nous a permis de faciliter les comparaisons, en utilisant la trajectoire de douleur la plus favorable comme référence, tout en examinant les facteurs associés dans les trajectoires moins favorables.

Nous avons observé que l'âge aux premiers symptômes était un facteur inversement associé aux **trajectoires rouge** (OR=0,90 ; IC=0,88 ; 0,92) et **orange** (OR=0,95 ; IC=0,92 ; 0,97). De plus, les antécédents familiaux d'adénomyose étaient positivement associés aux **trois trajectoires** de dyspareunies : rouge (OR=3,23 ; IC=1,25 ; 8,35), orange (OR=3,80 ; IC=1,30 ; 11,05) et bleue (OR=3,73 ; IC=1,54 ; 9,07). Les trois trajectoires étaient également associées à un plus grand nombre de comorbidités, à un statut d'invalidité ou de longue maladie, ainsi qu'à des atteintes au niveau des ligaments utérosacrés (LUS), du vagin et de l'utérus. De plus, les participantes de ces trois trajectoires étaient moins susceptibles de présenter uniquement une endométriose ovarienne plutôt qu'une coexistence de plusieurs types d'endométriose. Enfin, la **trajectoire rouge** était positivement associée à des antécédents de chirurgie (OR=1,14 ; IC=1,03 ; 1,26) et en particulier à l'hystérectomie (OR=2,35 ; IC=1,30 ; 4,23). Enfin, les **trajectoires rouge et orange** étaient inversement associées à la résection des LUS (OR=0,52 ; IC=0,30 ; 0,89 et OR=0,50 ; IC=0,25 ; 1,01, respectivement).

Tableau 17. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dyspareunies

Facteurs*	Trajectoire rouge (intensité élevée et stable)	Trajectoire orange (évolution en cloche)	Trajectoire bleue (augmentation des douleurs)	Trajectoire verte (intensité faible et stable)
N (%)	29,6%	10,9%	36,5%	23,0%
Âge à l'inclusion				
Variable continue	0,90 (0,88 ; 0,91)	0,91 (0,89 ; 0,94)	0,96 (0,94 ; 0,97)	<i>ref</i>
<30	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
30-34	0,23 (0,16 ; 0,34)	0,36 (0,23 ; 0,58)	0,53 (0,36 ; 0,77)	<i>ref</i>
34-40	0,19 (0,13 ; 0,29)	0,31 (0,19 ; 0,51)	0,50 (0,34 ; 0,74)	<i>ref</i>
>40	0,12 (0,08 ; 0,17)	0,17 (0,10 ; 0,27)	0,34 (0,24 ; 0,50)	<i>ref</i>
Ptend	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Âge aux 1ers symptômes				
Variable continue	0,90 (0,88 ; 0,92)	0,95 (0,92 ; 0,97)	0,99 (0,97 ; 1,01)	<i>ref</i>
< 15	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
16-20	0,84 (0,61 ; 1,17)	0,90 (0,59 ; 1,36)	1,04 (0,75 ; 1,44)	<i>ref</i>
21-25	0,37 (0,23 ; 0,59)	0,75 (0,43 ; 1,29)	1,32 (0,89 ; 1,94)	<i>ref</i>
> 25	0,17 (0,11 ; 0,28)	0,38 (0,21 ; 0,67)	0,77 (0,55 ; 1,06)	<i>ref</i>
Ptend	<0,0001	0,0002	0,1580	
Âge à la ménarche				
Variable continue	0,95 (0,87 ; 1,04)	1,01 (0,90 ; 1,13)	1,04 (0,96 ; 1,13)	<i>ref</i>
< 11 ans	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
12-13 ans	1,01 (0,72 ; 1,40)	1,24 (0,81 ; 1,92)	0,96 (0,70 ; 1,32)	<i>ref</i>
>13 ans	0,82 (0,56 ; 1,21)	1,10 (0,67 ; 1,80)	1,18 (0,83 ; 1,67)	<i>ref</i>
Ptend	0,306	0,8820	0,3270	
IMC				
Variable continue	1,00 (0,96 ; 1,03)	1,00 (0,96 ; 1,03)	0,99 (0,97 ; 1,01)	<i>ref</i>
Insuffisance pondérale	1,16 (0,61 ; 2,21)	1,16 (0,61 ; 2,21)	1,12 (0,68 ; 1,84)	<i>ref</i>
Corpulence normale	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Surpoids	0,90 (0,56 ; 1,43)	0,90 (0,56 ; 1,43)	1,10 (0,80 ; 1,51)	<i>ref</i>
Obésité	1,23 (0,73 ; 2,07)	1,23 (0,73 ; 2,07)	0,84 (0,57 ; 1,24)	<i>ref</i>
Ptend	0,7488	0,7488	0,3584	

Antécédents familiaux				
<i>Douleurs pelviennes</i>				
1er degré	1.32 (1.00 ; 1.75)	1.35 (0.95 ; 1.93)	1.14 (0.88 ; 1.47)	<i>ref</i>
2nd degré	1.55 (1.06 ; 2.26)	1.48 (0.94 ; 2.34)	1.32 (0.93 ; 1.88)	<i>ref</i>
<i>Endométriose</i>				
1er degré	1.18 (0.80 ; 1.74)	0.92 (0.55 ; 1.56)	1.02 (0.71 ; 1.47)	<i>ref</i>
2nd degré	1.43 (0.95 ; 2.14)	0.95 (0.56 ; 1.62)	1.03 (0.70 ; 1.53)	<i>ref</i>
<i>Adénomyose</i>				
1er degré	3.23 (1.25 ; 8.35)	3.80 (1.30 ; 11.05)	3.73 (1.54 ; 9.07)	<i>ref</i>
2nd degré	1.24 (0.52 ; 2.93)	1.71 (0.65 ; 4.54)	1.43 (0.64 ; 3.17)	<i>ref</i>
Nombre de maladie(s)				
Variable continue	1,34 (1,22 ; 1,47)	1,26 (1,13 ; 1,40)	1,15 (1,06 ; 1,26)	<i>ref</i>
1	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
2	1,41 (1,01 ; 1,95)	1,40 (0,92 ; 2,12)	1,25 (0,93 ; 1,68)	<i>ref</i>
>2	2,61 (1,87 ; 3,65)	2,30 (1,51 ; 3,49)	1,40 (1,02 ; 1,93)	<i>ref</i>
Ptend	<0,001	0,0016	0,0075	
Perception de la situation financière				
Mauvaise	1,66 (1,20 ; 2,29)	1,15 (0,76 ; 1,74)	1,16 (0,85 ; 1,57)	<i>ref</i>
À l'équilibre	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Bonne	0,71 (0,50 ; 1,02)	0,93 (0,60 ; 1,45)	1,08 (0,79 ; 1,50)	<i>ref</i>
Ptend	<,0001	0,2962	0,2223	
Statut professionnel				
Avec emploi	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Éudiantes	1,08 (0,66 ; 1,79)	0,67 (0,35 ; 1,27)	0,46 (0,27 ; 0,80)	<i>ref</i>
En invalidité/longue maladie	9,50 (3,87 ; 23,32)	3,53 (1,05 ; 11,83)	3,22 (1,34 ; 7,78)	<i>ref</i>
Autre (sans emploi, retraitée, au foyer)	1,54 (0,98 ; 2,40)	1,92 (1,14 ; 3,25)	1,28 (0,85 ; 1,93)	<i>ref</i>
Santé reproductive				
<i>Grossesse (avec naissance)</i>				
Nullipare	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Primipare ou multipare	0,95 (0,73 ; 1,25)	1,45 (1,04 ; 2,03)	1,26 (1,01 ; 1,59)	<i>ref</i>
<i>Grossesses (avec ou sans naissance)</i>				
Jamais enceinte	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Enceinte ≥ 1 fois	1,17 (0,96 ; 1,43)	1,35 (1,08 ; 1,69)	1,28 (1,08 ; 1,52)	<i>ref</i>

Localisation des lésions				
Péritoine	1,30 (0,88 ; 1,93)	1,57 (0,94 ; 2,61)	1,07 (0,75 ; 1,53)	<i>ref</i>
Cul-de-sac de Douglas	1,41 (0,83 ; 2,40)	1,35 (0,68 ; 2,68)	1,02 (0,63 ; 1,66)	<i>ref</i>
Utérus	1,76 (1,29 ; 2,41)	1,42 (0,95 ; 2,12)	1,40 (1,05 ; 1,86)	<i>ref</i>
Ligaments utéro-sacrés (LUS)	2,07 (1,52 ; 2,80)	2,02 (1,39 ; 2,94)	1,80 (1,35 ; 2,39)	<i>ref</i>
Vagin	2,24 (1,37 ; 3,64)	1,94 (1,07 ; 3,53)	1,60 (0,99 ; 2,56)	<i>ref</i>
Vessie	1,31 (0,91 ; 1,89)	1,14 (0,71 ; 1,83)	1,27 (0,90 ; 1,79)	<i>ref</i>
Ovaire(s)	1,15 (0,81 ; 1,64)	1,03 (0,66 ; 1,60)	1,15 (0,81 ; 1,64)	<i>ref</i>
Trompe(s)	1,03 (0,67 ; 1,57)	1,14 (0,67 ; 1,94)	1,03 (0,70 ; 1,52)	<i>ref</i>
Diaphragme	1,34 (0,71 ; 2,51)	1,13 (0,49 ; 2,59)	0,94 (0,51 ; 1,73)	<i>ref</i>
Organes digestifs	1,17 (0,87 ; 1,58)	1,21 (0,83 ; 1,76)	1,01 (0,77 ; 1,33)	<i>ref</i>
Reins	0,84 (0,26 ; 2,74)	0,32 (0,04 ; 2,76)	0,65 (0,20 ; 2,04)	<i>ref</i>
Uretères	1,48 (0,89 ; 2,43)	1,47 (0,79 ; 2,73)	1,19 (0,74 ; 1,91)	<i>ref</i>
Adhérences	1,23 (0,64 ; 2,36)	0,36 (0,13 ; 1,01)	1,15 (0,62 ; 2,14)	<i>ref</i>
Diagnostic				
Endométriose	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Adénomyose	1,10 (0,57 ; 2,11)	0,86 (0,35 ; 2,09)	0,94 (0,55 ; 1,62)	<i>ref</i>
Les deux	1,38 (1,03 ; 1,84)	0,98 (0,67 ; 1,43)	1,20 (0,92 ; 1,58)	<i>ref</i>
Caractéristiques de la maladie				
Stade				
I - II	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
III - IV	0,88 (0,50 ; 1,55)	0,94 (0,48 ; 1,83)	0,99 (0,57 ; 1,73)	<i>ref</i>
Type (en non-exclusif)				
SPE (vs. no SPE)	0,80 (0,55 ; 1,16)	0,83 (0,52 ; 1,32)	0,88 (0,61 ; 1,26)	<i>ref</i>
OMA (vs. no OMA)	1,30 (0,98 ; 1,73)	1,13 (0,79 ; 1,62)	1,14 (0,88 ; 1,47)	<i>ref</i>
DE (vs. no DE)	0,74 (0,57 ; 0,97)	0,84 (0,60 ; 1,18)	0,72 (0,56 ; 0,93)	<i>ref</i>
Type exclusif vs. multiple				
SPE	0,80 (0,42 ; 1,51)	0,91 (0,41 ; 2,01)	1,05 (0,57 ; 1,93)	<i>ref</i>
OMA	0,35 (0,22 ; 0,54)	0,53 (0,30 ; 0,93)	0,66 (0,45 ; 0,96)	<i>ref</i>
DE	0,77 (0,54 ; 1,11)	0,91 (0,57 ; 1,46)	0,98 (0,70 ; 1,38)	<i>ref</i>
Multiple	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	
Ablation chirurgicale				
Hystérectomie (vs. pas d'hystérectomie)	2,35 (1,30 ; 4,23)	1,46 (0,64 ; 3,31)	1,54 (0,91 ; 2,60)	<i>ref</i>
Ovariectomie unilatérale (vs. pas d'ovariectomie unilatérale)	1,23 (0,66 ; 2,32)	0,85 (0,35 ; 2,08)	1,06 (0,60 ; 1,88)	<i>ref</i>
Ovariectomie bilatérale (vs. pas d'ovariectomie)	1,49 (0,56 ; 3,94)	0,66 (0,14 ; 3,22)	1,03 (0,42 ; 2,55)	<i>ref</i>

Résection du LUS (vs. pas de résection)	0,52 (0,30 ; 0,89)	0,50 (0,25 ; 1,01)	0,88 (0,58 ; 1,32)	<i>ref</i>
Salpingectomie unilatérale (vs. pas de salpingectomie)	1,42 (0,67 ; 3,02)	0,58 (0,16 ; 2,09)	0,99 (0,47 ; 2,06)	<i>ref</i>
Salpingectomie bilatérale (vs. pas de salpingectomie)	1,34 (0,72 ; 2,51)	0,83 (0,33 ; 2,13)	1,10 (0,63 ; 1,89)	<i>ref</i>
Résection de l'intestin (vs. pas de résection)	1,00 (0,62 ; 1,61)	1,02 (0,55 ; 1,89)	1,07 (0,69 ; 1,66)	<i>ref</i>
Cystectomie (vs. pas de cystectomie)	0,81 (0,34 ; 1,93)	0,19 (0,02 ; 1,46)	0,93 (0,43 ; 2,01)	<i>ref</i>
Néphrectomie (vs. pas de néphrectomie)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	1,26 (0,11 ; 13,97)	<i>ref</i>
Urétérectomie (vs. pas d'urétérectomie)	1,16 (0,34 ; 3,99)	0,43 (0,05 ; 3,84)	0,38 (0,09 ; 1,61)	<i>ref</i>
Antécédents chirurgicaux				
Nombre d'interventions chirurgicales pour la maladie	1,14 (1,03 ; 1,26)	1,01 (0,88 ; 1,16)	1,06 (0,96 ; 1,17)	<i>ref</i>

* Ajusté sur âge et année du diagnostic

Trajectoires des dysuries et facteurs associés

Les dysuries se déclinaient en trois trajectoires distinctes (**Figure 45**). Seules 5,3% des participantes appartenaient à la trajectoire rouge, caractérisée par une sévérité des douleurs **en forme de cloche** avec des scores de 4 au début et à la fin de la période, et un pic de 7 à 8 au milieu. Environ 15% des participantes étaient incluses dans la trajectoire orange, avec une **douleur croissante** au cours de la période allant de 0 à 7. La majorité (80%) des femmes faisaient partie de la trajectoire verte, **sans dysuries** tout au long de leur vie.

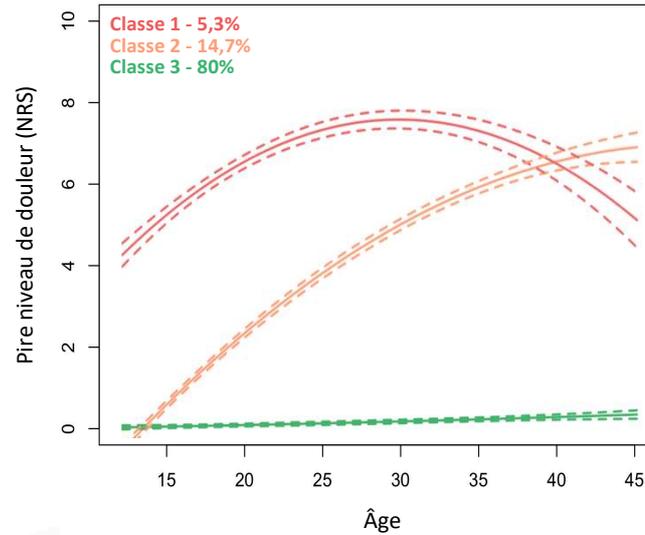


Figure 45. Trajectoires d'évolution des dysuries

Par rapport à la trajectoire verte, la **trajectoire rouge** était associée à plusieurs facteurs, notamment un âge de ménarche précoce (OR=0,87 ; IC=0,75 ; 1,00), une insuffisance pondérale (OR=2,14 ; IC=1,25 ; 3,65), des antécédents familiaux de douleurs pelviennes (OR=1,57 ; IC=1,04 ; 2,38), et elle était inversement associée au fait d'être primipare ou multipare, c'est-à-dire à d'avoir accouché d'au moins un enfant (OR=0,46 ; IC=0,27 ; 0,79) (Tableau 18). Les **trajectoires rouge et orange** étaient associées à des symptômes apparaissant plus tôt dans la vie (tous symptômes confondus en lien avec l'endométriose ou l'adénomyose), à un plus grand nombre de comorbidités et de chirurgies, à une perception de la situation financière défavorable, à un statut d'invalidité ou de longue maladie, ainsi qu'au fait de ne pas avoir une endométriose ovarienne seule par rapport à une coexistence de plusieurs types d'endométriose. Par ailleurs, ces trajectoires étaient également associées à de nombreuses atteintes anatomiques, telles que le péritoine, l'utérus, le vagin, la vessie, les organes digestifs et les uretères. La **trajectoire rouge** présentait également des odds-ratios élevés pour les atteintes du diaphragme (OR=3,39 ; IC=1,59 ; 7,21) et des reins (OR=4,72 ; IC=1,44 ; 15,47), tandis que la **trajectoire orange** était associée à des interventions telles que l'ovariectomie (OR=2,96 ; IC=1,26 ; 6,94) et la salpingectomie bilatérales (OR=1,78 ; IC=1,00 ; 3,18), ainsi que la résection des LUS (OR=1,73 ; IC=1,12 ; 2,65).

Tableau 18. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dysuries

Facteurs*	Trajectoire rouge (intensité élevée en cloche)	Trajectoire orange (augmentation des douleurs)	Trajectoire verte (aucune douleur)
N (%)	116 (5,3%)	322 (14,7%)	1 750 (80,0%)
Âge à l'inclusion			
Variable continue	0,88 (0,85 ; 0,91)	0,97 (0,95 ; 0,99)	<i>ref</i>
<30	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
30-34	0,41 (0,25 ; 0,68)	0,81 (0,59 ; 1,11)	<i>ref</i>
34-40	0,26 (0,14 ; 0,50)	0,69 (0,48 ; 0,99)	<i>ref</i>
>40	0,19 (0,09 ; 0,41)	0,50 (0,33 ; 0,76)	<i>ref</i>
Ptend	<0,0001	0,0033	
Âge aux 1ers symptômes			
Variable continue	0,91 (0,89 ; 0,96)	0,97 (0,95 ; 0,99)	<i>ref</i>
< 15	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
16-20	0,39 (0,23 ; 0,67)	0,95 (0,70 ; 1,27)	<i>ref</i>
21-25	0,28 (0,11 ; 0,69)	0,74 (0,48 ; 1,12)	<i>ref</i>
> 25	0,34 (0,13 ; 0,88)	0,69 (0,46 ; 1,04)	<i>ref</i>
Ptend	0,0004	0,0086	
Âge à la ménarche			
Variable continue	0,87 (0,75 ; 1,00)	0,95 (0,87 ; 1,03)	<i>ref</i>
< 11 ans	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
12-13 ans	0,78 (0,48 ; 1,27)	0,86 (0,63 ; 1,16)	<i>ref</i>
>13 ans	0,64 (0,36 ; 1,16)	0,76 (0,53 ; 1,08)	<i>ref</i>
Ptend	0,0528	0,1991	
IMC			
Variable continue	0,95 (0,91 ; 1,00)	1,02 (1,00 ; 1,04)	<i>ref</i>
Insuffisance pondérale	2,14 (1,25 ; 3,65)	1,31 (0,85 ; 2,02)	<i>ref</i>
Corpulence normale	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Surpoids	1,02 (0,49 ; 2,11)	1,55 (1,06 ; 2,29)	<i>ref</i>
Obésité	0,61 (0,31 ; 1,22)	1,39 (1,01 ; 1,91)	<i>ref</i>
Ptend	0,0522	0,1116	

Antécédents familiaux			
<i>Douleurs pelviennes</i>			
1er degré	1,57 (1,04 ; 2,38)	1,01 (0,78 ; 1,30)	<i>ref</i>
2nd degré	1,30 (0,79 ; 2,17)	1,27 (0,92 ; 1,76)	<i>ref</i>
<i>Endométriose</i>			
1er degré	1,01 (0,55 ; 1,85)	0,83 (0,56 ; 1,23)	<i>ref</i>
2nd degré	1,29 (0,77 ; 2,19)	0,77 (0,52 ; 1,13)	<i>ref</i>
<i>Adénomyose</i>			
1er degré	1,93 (0,74 ; 5,09)	1,69 (0,93 ; 3,07)	<i>ref</i>
2nd degré	0,79 (0,23 ; 2,63)	1,00 (0,49 ; 2,02)	<i>ref</i>
Nombre de maladie(s)			
Variable continue	1,25 (1,15 ; 1,35)	1,17 (1,11 ; 1,24)	<i>ref</i>
1			<i>ref</i>
2	1,09 (0,65 ; 1,82)	1,16 (0,85 ; 1,58)	<i>ref</i>
>2	1,90 (1,20 ; 3,00)	1,65 (1,23 ; 2,20)	<i>ref</i>
Ptend	<0,0001	<0,0001	
Perception de la situation financière			
Mauvaise	1,83 (1,11 ; 3,01)	1,46 (1,09 ; 1,97)	<i>ref</i>
À l'équilibre	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Bonne	0,61 (0,31 ; 1,2)	0,68 (0,47 ; 0,98)	<i>ref</i>
Ptend	<0,0001	< 0,0001	
Statut professionnel			
Avec emploi	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Étudiantes	1,14 (0,64 ; 2,03)	0,57 (0,36 ; 0,89)	<i>ref</i>
En invalidité / longue maladie	3,11 (1,15 ; 8,41)	2,56 (1,42 ; 4,62)	<i>ref</i>
Autre (sans emploi, retraitée, au foyer)	1,04 (0,52 ; 2,09)	0,76 (0,49 ; 1,17)	<i>ref</i>
Santé reproductive			
<i>Grossesse (avec naissance)</i>			
Nullipare	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Primipare ou multipare	0,46 (0,27 ; 0,79)	0,86 (0,70 ; 1,12)	<i>ref</i>
<i>Grossesses (avec ou sans naissance)</i>			
Jamais enceinte	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Enceinte ≥ 1 fois	0,77 (0,51 ; 1,15)	1,05 (0,90 ; 1,22)	<i>ref</i>

Localisation des lésions			
Péritoine	2,88 (1,43 ; 5,77)	1,56 (1,08 ; 2,24)	<i>ref</i>
Cul-de-sac de Douglas	1,55 (0,83 ; 2,92)	1,65 (1,13 ; 2,39)	<i>ref</i>
Utérus	2,27 (1,45 ; 3,58)	1,64 (1,23 ; 2,17)	<i>ref</i>
Ligaments utéro-sacrés (LUS)	1,52 (0,98 ; 2,34)	1,78 (1,37 ; 2,31)	<i>ref</i>
Vagin	1,96 (1,07 ; 3,59)	1,69 (1,15 ; 2,49)	<i>ref</i>
Vessie	4,26 (2,68 ; 6,78)	3,63 (2,70 ; 4,88)	<i>ref</i>
Ovaire(s)	0,63 (0,39 ; 1,03)	0,69 (0,51 ; 0,95)	<i>ref</i>
Trompe(s)	0,95 (0,44 ; 2,05)	1,72 (1,18 ; 2,51)	<i>ref</i>
Diaphragme	3,39 (1,59 ; 7,21)	1,38 (0,76 ; 2,51)	<i>ref</i>
Organes digestifs	1,78 (1,13 ; 2,80)	1,34 (1,01 ; 1,77)	<i>ref</i>
Reins	4,72 (1,44 ; 15,47)	1,21 (0,34 ; 4,22)	<i>ref</i>
Uretères	2,67 (1,44 ; 4,94)	2,27 (1,53 ; 3,39)	<i>ref</i>
Adhérences	1,11 (0,43 ; 2,87)	0,88 (0,45 ; 1,73)	<i>ref</i>
Diagnostic			
Endométriose	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Adénomyose	0,47 (0,11 ; 2,00)	0,73 (0,37 ; 1,44)	<i>ref</i>
Les deux	1,05 (0,67 ; 1,62)	1,38 (1,06 ; 1,79)	<i>ref</i>
Caractéristiques de la maladie			
<i>Stade</i>			
I - II	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
III - IV	0,76 (0,36 ; 1,60)	1,45 (0,83 ; 2,55)	<i>ref</i>
<i>Type (en non-exclusif)</i>			
SPE (vs. no SPE)	0,57 (0,37 ; 0,90)	0,73 (0,54 ; 1,00)	<i>ref</i>
OMA (vs. no OMA)	1,03 (0,66 ; 1,61)	1,03 (0,79 ; 1,35)	<i>ref</i>
DE (vs. no DE)	0,95 (0,63 ; 1,42)	0,95 (0,63 ; 1,42)	<i>ref</i>
<i>Type exclusif vs. multiple</i>			
SPE	1,06 (0,52 ; 2,17)	1,04 (0,63 ; 1,71)	<i>ref</i>
OMA	0,30 (0,12 ; 0,77)	0,45 (0,28 ; 0,73)	<i>ref</i>
DE	0,60 (0,33 ; 1,07)	0,72 (0,52 ; 1,01)	<i>ref</i>
Multiple	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Ablation chirurgicale			
Hystérectomie (vs. pas d'hystérectomie)	1,93 (0,72 ; 5,17)	1,55 (0,89 ; 2,68)	<i>ref</i>
Ovariectomie unilatérale (vs. pas d'ovariectomie unilatérale)	0,29 (0,04 ; 2,15)	0,88 (0,44 ; 1,74)	<i>ref</i>
Ovariectomie bilatérale (vs. pas d'ovariectomie)	1,19 (0,15 ; 9,35)	2,96 (1,26 ; 6,94)	<i>ref</i>
Réséction du LUS (vs. pas de réséction)	1,34 (0,63 ; 2,88)	1,73 (1,12 ; 2,65)	<i>ref</i>

Salpingectomie unilatérale (vs. pas de salpingectomie)	0,46 (0,06 ; 3,39)	0,36 (0,11 ; 1,16)	<i>ref</i>
Salpingectomie bilatérale (vs. pas de salpingectomie)	2,53 (0,94 ; 6,77)	1,78 (1,00 ; 3,18)	<i>ref</i>
Résection de l'intestin (vs. pas de résection)	0,81 (0,32 ; 2,07)	1,5 (0,97 ; 2,31)	<i>ref</i>
Cystectomie (vs. pas de cystectomie)	5,88 (1,87 ; 18,42)	8,83 (4,47 ; 17,44)	<i>ref</i>
Néphrectomie (vs. pas de néphrectomie)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	2,92 (0,26 ; 32,43)	<i>ref</i>
Urétérectomie (vs. pas d'urétérectomie)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	1,93 (0,62 ; 6,06)	<i>ref</i>
Antécédents chirurgicaux			
Nombre d'interventions chirurgicales pour la maladie	1.23 (1.09 ; 1.39)	1.13 (1.04 ; 1.24)	<i>ref</i>

* Ajusté sur âge et année du diagnostic

Trajectoires des dyschézies et facteurs associés

Les dyschézies se répartissaient en quatre trajectoires distinctes (**Figure 46**). La trajectoire rouge concernait 11,7% des participantes et se caractérisait par des **douleurs sévères** débutant à un niveau de 7 sur 10, avec une légère tendance à diminuer au fil de la vie (6 sur 10). La trajectoire orange englobait près de 30% de la population, avec une **courbe en forme de cloche** commençant sans douleur, atteignant un pic de 7 sur 10 aux alentours de 30-35 ans, suivi d'une régression. La trajectoire bleue représentait 16,3% des femmes et se caractérisait par une **aggravation progressive très marquée** des dyschézies tout au long de la vie, passant de 0 à 9 sur 10. Enfin, la trajectoire verte concernait près de 43% des femmes et se caractérisait par l'**absence totale de dyschézies** (0 sur 10).

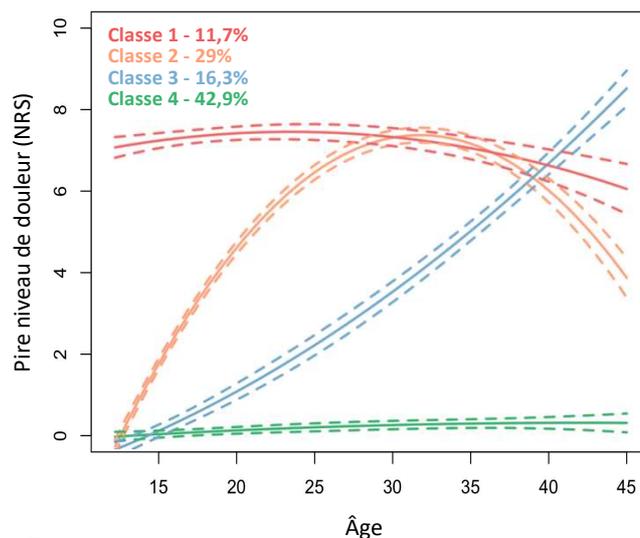


Figure 46. Trajectoires d'évolution des dyschézies

Par rapport à la trajectoire verte, les **trajectoires orange et rouge** étaient associées à un âge plus jeune au moment des premiers symptômes de la maladie, à des antécédents familiaux de douleurs pelviennes (1^{er} et 2^{ème} degré), à un plus grand nombre de comorbidités, et à une situation financière perçue comme précaire (**Tableau 19**). Elles étaient également inversement associées au fait d'avoir un endométriose seul par rapport à une coexistence de plusieurs types d'endométriose.

Les trois trajectoires étaient associées à un nombre important de localisations de lésions, notamment le cul-de-sac de Douglas, les LUS et les organes digestifs. De plus, les trajectoires orange et rouge impliquaient également le péritoine, le vagin et les uretères. Enfin, les trois trajectoires de dyschézies étaient associées à un stade plus avancé de la maladie (stade III-IV vs. stade I-II).

Tableau 19. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des dyschézies

Facteurs*	Trajectoire rouge (intensité sévère)	Trajectoire orange (évolution en cloche)	Trajectoire bleue (augmentation des douleurs)	Trajectoire verte (aucune douleur)
N (%)	11,7%	29,0%	16,3%	42,9%
Âge à l'inclusion				
Variable continue	0,91 (0,89 ; 0,94)	0,92 (0,90 ; 0,93)	1,05 (1,03 ; 1,07)	<i>ref</i>
<30	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
30-34	0,59 (0,40 ; 0,85)	0,64 (0,49 ; 0,85)	2,83 (1,83 ; 4,36)	<i>ref</i>
34-40	0,37 (0,23 ; 0,57)	0,41 (0,30 ; 0,56)	4,46 (2,90 ; 6,87)	<i>ref</i>
>40	0,31 (0,19 ; 0,51)	0,21 (0,14 ; 0,30)	3,64 (2,31 ; 5,74)	<i>ref</i>
Ptend	<0,0001	<0,0001	<,0001	
Âge aux 1ers symptômes				
Variable continue	0,89 (0,86 ; 0,92)	0,96 (0,95 ; 0,98)	0,99 (0,97 ; 1,01)	<i>ref</i>
< 15	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
16-20	0,62 (0,44 ; 0,87)	0,83 (0,64 ; 1,08)	0,85 (0,60 ; 1,20)	<i>ref</i>
21-25	0,16 (0,08 ; 0,33)	0,70 (0,50 ; 0,99)	1,09 (0,73 ; 1,62)	<i>ref</i>
> 25	0,22 (0,12 ; 0,41)	0,53 (0,37 ; 0,76)	0,93 (0,65 ; 1,31)	<i>ref</i>
Ptend	<,0001	0,0002	0,3437	
Âge à la ménarche				
Variable continue	0,87 (0,78 ; 0,96)	0,99 (0,92 ; 1,06)	1,01 (0,92 ; 1,09)	<i>ref</i>
< 11 ans	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
12-13 ans	0,84 (0,59 ; 1,20)	1,02 (0,78 ; 1,34)	1,23 (0,88 ; 1,73)	<i>ref</i>
>13 ans	0,59 (0,39 ; 0,91)	1,07 (0,78 ; 1,45)	1,23 (0,85 ; 1,80)	<i>ref</i>
Ptend	0,0051	0,7534	0,9159	
IMC				
Variable continue	1,02 (0,99 ; 1,05)	1,00 (0,98 ; 1,02)	1,00 (0,97 ; 1,02)	<i>ref</i>
Insuffisance pondérale	1,33 (0,81 ; 2,19)	1,24 (0,85 ; 1,81)	1,04 (0,63 ; 1,70)	<i>ref</i>
Corpulence normale	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Surpoids	1,55 (0,97 ; 2,48)	1,18 (0,83 ; 1,69)	0,85 (0,56 ; 1,31)	<i>ref</i>
Obésité	1,44 (0,99 ; 2,11)	1,08 (0,80 ; 1,44)	0,98 (0,70 ; 1,38)	<i>ref</i>
Ptend	0,2084	0,9527	0,8662	

Antécédents familiaux				
<i>Douleurs pelviennes</i>				
1er degré	1,72 (1,27 ; 2,33)	1,27 (1,01 ; 1,60)	1,03 (0,78 ; 1,35)	<i>ref</i>
2nd degré	1,77 (1,20 ; 2,60)	1,37 (1,03 ; 1,83)	1,49 (1,03 ; 2,15)	<i>ref</i>
<i>Endométriose</i>				
1er degré	1,07 (0,72 ; 1,61)	1,08 (0,73 ; 1,60)	1,36 (0,88 ; 2,09)	<i>ref</i>
2nd degré	0,84 (0,54 ; 1,31)	0,88 (0,61 ; 1,29)	1,30 (0,84 ; 2,01)	<i>ref</i>
<i>Adénomyose</i>				
1er degré	1,61 (0,72 ; 3,58)	1,55 (0,84 ; 2,85)	1,75 (0,90 ; 3,39)	<i>ref</i>
2nd degré	0,70 (0,30 ; 1,65)	0,56 (0,28 ; 1,10)	0,91 (0,43 ; 1,93)	<i>ref</i>
Nombre de maladie(s)				
Variable continue	1,17 (1,09 ; 1,25)	1,09 (1,03 ; 1,16)	0,98 (0,91 ; 1,06)	<i>ref</i>
1	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
2	1,28 (0,88 ; 1,85)	1,14 (0,87 ; 1,48)	1,05 (0,77 ; 1,44)	<i>ref</i>
>2	2,40 (1,70 ; 3,37)	1,44 (1,11 ; 1,88)	1,06 (0,77 ; 1,46)	<i>ref</i>
Ptend	<,0001	0,0052	0,6503	
Perception de la situation financière				
Mauvaise	1,47 (1,02 ; 2,11)	1,39 (1,06 ; 1,81)	0,89 (0,64 ; 1,22)	<i>ref</i>
À l'équilibre	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Bonne	1,14 (0,76 ; 1,71)	1,06 (0,79 ; 1,43)	0,93 (0,66 ; 1,30)	<i>ref</i>
Ptend	0,0538	0,0252	0,8780	
Statut professionnel				
Avec emploi	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Éudiantes	0,90 (0,57 ; 1,42)	0,72 (0,50 ; 1,03)	0,33 (0,17 ; 0,67)	<i>ref</i>
En invalidité / longue maladie	1,67 (0,76 ; 3,65)	0,96 (0,50 ; 1,83)	0,81 (0,41 ; 1,59)	<i>ref</i>
Autre (sans emploi, retraitée, au foyer)	1,05 (0,66 ; 1,69)	0,95 (0,67 ; 1,35)	0,67 (0,43 ; 1,04)	<i>ref</i>
Santé reproductive				
<i>Grossesse (avec naissance)</i>				
Nullipare	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Primipare ou multipare	0,99 (0,72 ; 1,36)	1,06 (0,85 ; 1,34)	0,97 (0,77 ; 1,22)	<i>ref</i>
<i>Grossesses (avec ou sans naissance)</i>				
Jamais enceinte	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Enceinte ≥ 1 fois	0,95 (0,75 ; 1,19)	1,08 (0,94 ; 1,25)	1,03 (0,89 ; 1,20)	<i>ref</i>

Localisation des lésions				
Péritoine	1,81 (1,12 ; 2,93)	1,40 (1,02 ; 1,93)	0,76 (0,45 ; 1,27)	<i>ref</i>
Cul-de-sac de Douglas	2,22 (1,35 ; 3,64)	1,57 (1,13 ; 2,18)	1,63 (1,10 ; 2,42)	<i>ref</i>
Utérus	1,58 (1,13 ; 2,22)	1,23 (0,95 ; 1,58)	1,11 (0,82 ; 1,50)	<i>ref</i>
Ligaments utéro-sacrés (LUS)	1,64 (1,18 ; 2,28)	2,03 (1,60 ; 2,58)	1,94 (1,46 ; 2,57)	<i>ref</i>
Vagin	2,02 (1,25 ; 3,25)	1,70 (1,16 ; 2,46)	1,43 (0,90 ; 2,25)	<i>ref</i>
Vessie	1,37 (0,92 ; 2,05)	1,45 (1,08 ; 1,95)	1,29 (0,90 ; 1,85)	<i>ref</i>
Ovaire(s)	1,11 (0,74 ; 1,67)	0,90 (0,67 ; 1,19)	1,11 (0,78 ; 1,59)	<i>ref</i>
Trompe(s)	0,75 (0,42 ; 1,35)	1,38 (0,97 ; 1,95)	1,40 (0,93 ; 2,09)	<i>ref</i>
Diaphragme	0,79 (0,32 ; 1,93)	1,52 (0,90 ; 2,56)	1,35 (0,73 ; 2,50)	<i>ref</i>
Organes digestifs	1,42 (1,01 ; 2,00)	1,56 (1,22 ; 1,99)	1,36 (1,01 ; 1,81)	<i>ref</i>
Reins	0,90 (0,19 ; 4,31)	1,37 (0,51 ; 3,68)	0,90 (0,24 ; 3,42)	<i>ref</i>
Uretères	1,75 (1,03 ; 2,98)	1,82 (1,22 ; 2,71)	1,09 (0,65 ; 1,84)	<i>ref</i>
Adhérences	1,08 (0,61 ; 1,89)	1,23 (0,81 ; 1,86)	1,31 (0,79 ; 2,17)	<i>ref</i>
Diagnostic				
Endométriose	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Adénomyose	1,23 (0,65 ; 2,34)	0,43 (0,23 ; 0,82)	0,45 (0,24 ; 0,83)	<i>ref</i>
Les deux	1,26 (0,92 ; 1,73)	0,99 (0,78 ; 1,26)	1,21 (0,91 ; 1,59)	<i>ref</i>
Caractéristiques de la maladie				
Stade				
I - II	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
III - IV	1,91 (1,04 ; 3,51)	2,18 (1,38 ; 3,44)	1,80 (0,99 ; 3,29)	<i>ref</i>
Type (en non-exclusif)				
SPE (vs. no SPE)	1,32 (0,88 ; 1,97)	0,92 (0,70 ; 1,23)	0,94 (0,66 ; 1,36)	<i>ref</i>
OMA (vs. no OMA)	1,11 (0,81 ; 1,53)	1,12 (0,89 ; 1,41)	0,91 (0,70 ; 1,20)	<i>ref</i>
DE (vs. no DE)	0,65 (0,48 ; 0,87)	0,73 (0,59 ; 0,91)	0,82 (0,63 ; 1,06)	<i>ref</i>
Type exclusif vs. multiple				
SPE	0,68 (0,35 ; 1,31)	1,29 (0,81 ; 2,07)	1,31 (0,72 ; 2,38)	<i>ref</i>
OMA	0,25 (0,13 ; 0,48)	0,69 (0,48 ; 0,99)	0,79 (0,52 ; 1,20)	<i>ref</i>
DE	0,87 (0,59 ; 1,28)	1,26 (0,94 ; 1,69)	1,00 (0,70 ; 1,44)	<i>ref</i>
Multiple	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>	
Ablation chirurgicale				
Hystérectomie (vs. pas d'hystérectomie)	1,30 (0,72 ; 2,38)	1,32 (0,80 ; 2,18)	0,92 (0,53 ; 1,59)	<i>ref</i>
Ovariectomie unilatérale (vs. pas d'ovariectomie unilatérale)	1,01 (0,44 ; 2,35)	1,49 (0,89 ; 2,50)	0,98 (0,51 ; 1,86)	<i>ref</i>
Ovariectomie bilatérale (vs. pas d'ovariectomie)	1,35 (0,37 ; 4,92)	1,12 (0,46 ; 2,74)	1,16 (0,43 ; 3,13)	<i>ref</i>
Réséction du LUS (vs. pas de réséction)	1,60 (0,92 ; 2,81)	1,68 (1,11 ; 2,55)	1,17 (0,69 ; 1,98)	<i>ref</i>

Salpingectomie unilatérale (vs. pas de salpingectomie)	1,33 (0,48 ; 3,68)	1,98 (1,01 ; 3,86)	1,72 (0,79 ; 3,73)	<i>ref</i>
Salpingectomie bilatérale (vs. pas de salpingectomie)	1,50 (0,72 ; 3,11)	0,80 (0,44 ; 1,46)	0,97 (0,54 ; 1,74)	<i>ref</i>
Résection de l'intestin (vs. pas de résection)	0,82 (0,41 ; 1,65)	2,14 (1,45 ; 3,16)	1,52 (0,94 ; 2,47)	<i>ref</i>
Cystectomie (vs. pas de cystectomie)	0,21 (0,03 ; 1,61)	0,92 (0,43 ; 2,00)	1,31 (0,58 ; 2,94)	<i>ref</i>
Néphrectomie (vs. pas de néphrectomie)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	<i>ref</i>
Urétérectomie (vs. pas d'urétérectomie)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	1,5 (0,53 ; 4,60)	0,72 (0,15 ; 3,55)	<i>ref</i>
Antécédents chirurgicaux				
Nombre d'interventions chirurgicales pour la maladie	1,04 (0,92 ; 1,16)	1,05 (0,97 ; 1,14)	1,01 (0,91 ; 1,12)	<i>ref</i>

* Ajusté sur âge et année du diagnostic

Trajectoires des douleurs abdominales et facteurs associés

Les participantes étaient assez également réparties entre trois trajectoires distinctes d'évolution des douleurs abdominales au cours de la vie (**Figure 47**). La trajectoire rouge, représentant environ 32% des participantes, se caractérisait par une courbe de **douleurs abdominales sévères**, de 6 à 7 sur une échelle de 10, qui ont persisté tout au long de la période. La trajectoire orange, qui incluait environ 38,5% des participantes, se distinguait par une **progression** des douleurs abdominales tout au long de la vie, passant de 0 à 7 sur une échelle de 10. Cette courbe avait tendance à se **stabiliser voire à réduire très légèrement** en intensité après 35-40 ans. Enfin, les patientes représentées par la trajectoire verte (38,5%) ont rapporté ne ressentir **aucune ou de très faibles douleurs abdominales** tout au long de la période.

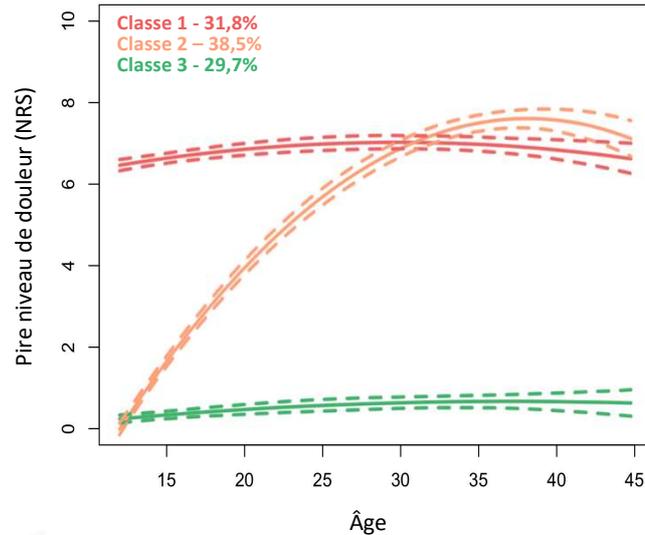


Figure 47. Trajectoires d'évolution des douleurs abdominales

Par rapport à la trajectoire verte, la **trajectoire rouge** était caractérisée par plusieurs associations significatives (**Tableau 20**). Tout d'abord, elle était associée à un âge plus jeune aux premiers symptômes, à des antécédents familiaux de douleurs pelviennes et d'adénomyose, à des atteintes au niveau des uretères, à la présence conjointe d'endométriose et d'adénomyose, ainsi qu'à des antécédents de chirurgie des LUS. Par ailleurs, une association inverse a été identifiée entre cette trajectoire et le fait d'avoir une endométriose profonde seule ou une endométriose ovarienne seule par rapport à la coexistence de plusieurs types d'endométriose. En d'autres termes, les patientes de cette trajectoire étaient moins susceptibles de présenter uniquement une endométriose profonde ou uniquement une endométriose ovarienne, mais plutôt une combinaison de différents types d'endométriose. De plus, nous avons noté une association inverse entre cette trajectoire et une situation financière perçue comme bonne, ce qui suggère que les patientes de cette trajectoire avaient tendance à déclarer une situation financière moins favorable.

Les **trajectoires rouge et orange** étaient associées à un plus grand nombre de maladies coexistantes (comorbidités), à un statut d'invalidité/longue maladie, à des antécédents d'hystérectomie, et à une atteinte du péritoine. Enfin, elles étaient inversement associées à la présence d'une endométriose profonde par rapport à l'absence de ce type d'endométriose. Les résultats semblent suggérer que les douleurs abdominales sont moins associées aux atteintes profondes de l'endométriose et davantage liées aux lésions péritonéales.

Tableau 20. Facteurs associés aux trajectoires d'évolution des douleurs abdominales

Facteurs*	Trajectoire rouge (intensité élevée et stable)	Trajectoire orange (augmentation des douleurs)	Trajectoire verte (aucune ou très faibles douleurs)
N (%)	703 (31.8%)	655 (29.7%)	850 (38.5%)
Âge à l'inclusion			
Variable continue	0,97 (0,96 ; 0,99)	0,99 (0,98 ; 1,01)	<i>ref</i>
<30	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
30-34	0,60 (0,45 ; 0,80)	0,74 (0,55 ; 1,00)	<i>ref</i>
34-40	0,45 (0,33 ; 0,61)	0,69 (0,50 ; 0,94)	<i>ref</i>
>40	0,67 (0,48 ; 0,93)	0,87 (0,62 ; 1,23)	<i>ref</i>
Ptend	0,0004	0,4435	
Âge aux 1ers symptômes			
Variable continue	0,95 (0,93 ; 0,97)	1,00 (0,98 ; 1,01)	<i>ref</i>
< 15	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
16-20	0,72 (0,56 ; 0,94)	1,08 (0,82 ; 1,41)	<i>ref</i>
21-25	0,41 (0,29 ; 0,59)	0,94 (0,67 ; 1,31)	<i>ref</i>
> 25	0,37 (0,26 ; 0,52)	0,99 (0,73 ; 1,36)	<i>ref</i>
Ptend	<,0001	0,5307	
Âge à la ménarche			
Variable continue	1,01 (0,94 ; 1,08)	1,06 (0,98 ; 1,13)	<i>ref</i>
< 11 ans	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
12-13 ans	1,02 (0,78 ; 1,33)	1,08 (0,82 ; 1,43)	<i>ref</i>
>13 ans	1,10 (0,81 ; 1,50)	1,38 (1,02 ; 1,88)	<i>ref</i>
Ptend	0,8199	0,1434	
IMC			
Variable continue	0,98 (0,96 ; 1,00)	1,00 (0,98 ; 1,02)	<i>ref</i>
Insuffisance pondérale	1,38 (0,95 ; 1,99)	0,93 (0,62 ; 1,40)	<i>ref</i>
Corpulence normale	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Surpoids	0,90 (0,68 ; 1,18)	0,81 (0,61 ; 1,08)	<i>ref</i>
Obésité	0,83 (0,58 ; 1,19)	1,07 (0,76 ; 1,51)	<i>ref</i>
Ptend	0,1053	0,9855	

Antécédents familiaux			
<i>Douleurs pelviennes</i>			
1er degré	1,63 (1,31 ; 2,04)	1,18 (0,94 ; 1,48)	<i>ref</i>
2nd degré	1,42 (1,06 ; 1,88)	1,32 (0,98 ; 1,77)	<i>ref</i>
<i>Endométriose</i>			
1er degré	1,20 (0,88 ; 1,65)	0,95 (0,68 ; 1,33)	<i>ref</i>
2nd degré	1,08 (0,79 ; 1,48)	0,94 (0,68 ; 1,31)	<i>ref</i>
<i>Adénomyose</i>			
1er degré	2,06 (1,16 ; 3,66)	1,22 (0,64 ; 2,31)	<i>ref</i>
2nd degré	1,53 (0,84 ; 2,79)	1,12 (0,58 ; 2,16)	<i>ref</i>
Nombre de maladie(s)			
Variable continue	1,36 (1,26 ; 1,47)	1,23 (1,14 ; 1,33)	<i>ref</i>
1	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
2	1,66 (1,28 ; 2,16)	1,32 (1,01 ; 1,71)	<i>ref</i>
>2	2,93 (2,25 ; 3,82)	1,67 (1,27 ; 2,20)	<i>ref</i>
Ptend	<,0001	<,0001	
Perception de la situation financière			
Mauvaise	1,21 (0,93 ; 1,58)	1,08 (0,82 ; 1,41)	<i>ref</i>
À l'équilibre	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Bonne	0,70 (0,52 ; 0,94)	0,81 (0,60 ; 1,07)	<i>ref</i>
Ptend			
Statut professionnel			
Avec emploi	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Éudiantes	1,33 (0,92 ; 1,94)	1,11 (0,74 ; 1,65)	<i>ref</i>
En invalidité / longue maladie	4,81 (2,40 ; 9,66)	2,45 (1,15 ; 5,23)	<i>ref</i>
Autre (sans emploi, retraitée, au foyer)	0,96 (0,69 ; 1,35)	0,84 (0,60 ; 1,19)	<i>ref</i>
Santé reproductive			
<i>Grossesse (avec naissance)</i>			
Nullipare	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Primipare ou multipare	0,97 (0,78 ; 1,20)	1,07 (0,87 ; 1,32)	<i>ref</i>
<i>Grossesses (avec ou sans naissance)</i>			
Jamais enceinte	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Enceinte ≥ 1 fois	1,08 (0,94 ; 1,23)	0,96 (0,83 ; 1,11)	<i>ref</i>

Localisation des lésions			
Péritoine	1,64 (1,19 ; 2,28)	1,52 (1,10 ; 2,10)	<i>ref</i>
Cul-de-sac de Douglas	1,11 (0,80 ; 1,54)	1,15 (0,83 ; 1,59)	<i>ref</i>
Utérus	1,07 (0,84 ; 1,37)	0,96 (0,74 ; 1,24)	<i>ref</i>
Ligaments utéro-sacrés (LUS)	1,56 (1,23 ; 1,97)	1,43 (1,12 ; 1,83)	<i>ref</i>
Vagin	1,19 (0,83 ; 1,72)	0,99 (0,67 ; 1,47)	<i>ref</i>
Vessie	1,15 (0,85 ; 1,55)	1,24 (0,91 ; 1,68)	<i>ref</i>
Ovaire(s)	0,92 (0,69 ; 1,23)	0,81 (0,60 ; 1,08)	<i>ref</i>
Trompe(s)	1,03 (0,72 ; 1,47)	1,03 (0,72 ; 1,48)	<i>ref</i>
Diaphragme	1,36 (0,78 ; 2,34)	1,55 (0,90 ; 2,65)	<i>ref</i>
Organes digestifs	1,05 (0,82 ; 1,34)	1,07 (0,83 ; 1,36)	<i>ref</i>
Reins	1,09 (0,42 ; 2,85)	0,73 (0,24 ; 2,21)	<i>ref</i>
Uretères	1,59 (1,06 ; 2,37)	1,23 (0,80 ; 1,88)	<i>ref</i>
Adhérences	1,24 (0,83 ; 1,87)	1,15 (0,76 ; 1,72)	<i>ref</i>
Diagnostic			
Endométriose	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Adénomyose	0,67 (0,39 ; 1,15)	0,58 (0,34 ; 0,99)	<i>ref</i>
Les deux	1,58 (1,25 ; 1,99)	1,21 (0,95 ; 1,54)	<i>ref</i>
Caractéristiques de la maladie			
Stade			
I - II	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
III - IV	0,78 (0,50 ; 1,20)	1,16 (0,72 ; 1,86)	<i>ref</i>
Type (en non-exclusif)			
SPE (vs. no SPE)	0,85 (0,64 ; 1,12)	1,25 (0,92 ; 1,69)	<i>ref</i>
OMA (vs. no OMA)	1,03 (0,82 ; 1,29)	1,07 (0,85 ; 1,34)	<i>ref</i>
DE (vs. no DE)	0,80 (0,65 ; 0,99)	0,73 (0,59 ; 0,90)	<i>ref</i>
Type exclusif vs. multiple			
SPE	0,72 (0,45 ; 1,14)	0,81 (0,50 ; 1,32)	<i>ref</i>
OMA	0,44 (0,30 ; 0,63)	0,78 (0,55 ; 1,11)	<i>ref</i>
DE	0,57 (0,43 ; 0,77)	0,91 (0,68 ; 1,21)	<i>ref</i>
Multiple	<i>ref</i>	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Ablation chirurgicale			
Hystérectomie (vs. pas d'hystérectomie)	1,68 (1,03 ; 2,74)	1,65 (1,02 ; 2,69)	<i>ref</i>
Ovariectomie unilatérale (vs. pas d'ovariectomie unilatérale)	1,02 (0,60 ; 1,73)	1,06 (0,62 ; 1,80)	<i>ref</i>
Ovariectomie bilatérale (vs. pas d'ovariectomie)	1,95 (0,81 ; 4,67)	1,30 (0,50 ; 3,40)	<i>ref</i>
Réséction du LUS (vs. pas de réséction)	1,51 (1,00 ; 2,28)	1,11 (0,71 ; 1,73)	<i>ref</i>

Salpingectomie unilatérale (vs. pas de salpingectomie)	0,64 (0,33 ; 1,22)	0,52 (0,26 ; 1,06)	<i>ref</i>
Salpingectomie bilatérale (vs. pas de salpingectomie)	1,63 (0,94 ; 2,82)	1,46 (0,84 ; 2,55)	<i>ref</i>
Résection de l'intestin (vs. pas de résection)	0,84 (0,57 ; 1,25)	0,78 (0,52 ; 1,18)	<i>ref</i>
Cystectomie (vs. pas de cystectomie)	0,70 (0,32 ; 1,53)	0,83 (0,38 ; 1,78)	<i>ref</i>
Néphrectomie (vs. pas de néphrectomie)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	<0,001 (<0,001 ; >999,999)	<i>ref</i>
Urétérectomie (vs. pas d'urétérectomie)	0,86 (0,27 ; 2,75)	1,13 (0,38 ; 3,39)	<i>ref</i>
Antécédents chirurgicaux			
Nombre d'interventions chirurgicales pour la maladie	1,05 (0,97 ; 1,14)	1,02 (0,94 ; 1,11)	<i>ref</i>

* Ajusté sur âge et année du diagnostic

4. Discussion

4.1. Résumé et discussion des résultats

Les résultats de cette étude ont permis d'identifier trois trajectoires distinctes d'évolution des dysménorrhées, dysuries et douleurs abdominales, ainsi que quatre trajectoires distinctes pour celle des dyspareunies et dyschézies. Pour chaque type de douleur, deux trajectoires stables étaient systématiquement retrouvées (une sans douleur, et une avec des douleurs d'intensité stable et élevée au cours de la période) et une ou deux autres trajectoires de douleurs dont l'intensité variait au cours du temps, dont une trajectoire d'aggravation tout au long de la vie pour les dysuries et dyschézies, une trajectoire d'aggravation finissant par diminuer sur la fin de la période pour les dyspareunies et les douleurs abdominales, et des trajectoires en cloche pour les dyspareunies et dyschézies.

Pour les **dysménorrhées**, une trajectoire avec des douleurs faibles n'a été observée que pour 3% des participantes. Néanmoins, pour les autres types de douleurs, nous avons observé un nombre plus important de participantes (23% à 80%) dans cette catégorie de trajectoires. Ce résultat suggère qu'il existe potentiellement une proportion importante de patientes ne souffrant pas de ces douleurs. Une autre façon d'interpréter ces résultats est de noter que les

participantes ont généralement eu des symptômes sévères de dysménorrhées tout au long de leur vie. En revanche, les trajectoires sévères de dysuries et de dyschézies étaient moins fréquentes, avec seulement 5,3% et 11,7% des participantes présentant les trajectoires les plus défavorables, et pourraient marquer une forme sévère particulière de la maladie.

Par ailleurs, nous avons observé que les facteurs associés aux **trajectoires de douleurs sévères** incluaient souvent des **antécédents familiaux de douleurs pelviennes**, quel que soit le type de douleurs étudiées. Cette observation pourrait suggérer l'existence d'une prédisposition familiale aux douleurs pelviennes dans ces trajectoires spécifiques, que ce soit via l'influence de facteurs génétiques, ou via celle de facteurs sociétaux liés à la banalisation des douleurs des jeunes femmes au sein d'individus d'une même famille, qui pourrait mener à un défaut de prise en charge précoce et une évolution plus défavorable des symptômes ensuite au cours de la vie. Les trajectoires caractérisées par les douleurs les plus intenses étaient également associées à un **âge de ménarche précoce**. La littérature existante met en évidence une association inverse entre âge à la ménarche et risque d'endométriose (325,326). Les résultats de notre étude suggèrent qu'un âge précoce à la ménarche pourrait également constituer un facteur de progression des douleurs au cours de la vie. Enfin, les trajectoires avec des douleurs sévères étaient également associées à un **statut de longue maladie ou d'invalidité**, soulignant l'impact substantiel des symptômes invalidants de l'endométriose sur la capacité de travail des patientes.

En accord avec la littérature, cette étude a révélé des **associations cohérentes entre les localisations des lésions et les formes de douleurs ressenties** (38,41). Par exemple, les trajectoires sévères des dyspareunies étaient associées à des lésions au niveau de l'utérus, des ligaments utéro-sacrés et du vagin, ainsi qu'à des antécédents familiaux d'adénomyose, caractérisée par des lésions localisées dans le muscle utérin. De même, les trajectoires sévères de dysuries étaient associées à des lésions localisées au niveau de la vessie, des reins et des uretères, avec une tendance élevée à avoir subi une cystectomie (probabilité 5,88 à 8,83 fois plus élevée). Enfin, les trajectoires défavorables des dyschézies étaient associées à des lésions affectant les organes digestifs. Par ailleurs, nous avons observé une association inverse entre la présence d'une endométriose ovarienne seule et la probabilité d'appartenir aux trajectoires de douleurs les plus sévères, par rapport au fait d'avoir une coexistence de plusieurs types

d'endométriase. Cette association suggère que l'endométriase ovarienne seule pourrait être associée à une forme potentiellement moins sévère des trajectoires de douleurs.

La modélisation des **dyspareunies** et des **dyschézies** a mis en évidence 4 trajectoires, dont les trajectoires orange et bleues qui présentaient des similitudes dans l'évolution progressive des douleurs en début de période. Cependant, ces trajectoires se distinguaient par leur évolution ultérieure : les trajectoires orange tendaient à montrer une régression des douleurs à partir du milieu de période, tandis que les douleurs des trajectoires bleues avaient tendance à continuer de progresser, bien qu'une stabilisation voire une légère diminution soit observée en fin de période pour les dyspareunies. Il est donc intéressant de procéder à une comparaison approfondie de ces trajectoires.

Les **trajectoires bleues** de dyspareunies et dyschézies étaient caractérisées par un groupe de patientes plus âgées et comprenant moins d'étudiantes, tandis que les **trajectoires orange** semblaient présenter des âges plus jeunes, similaires aux trajectoires rouges. Dans l'ensemble, les trajectoires orange, en comparaison avec les trajectoires bleues, présentaient plus de similitudes avec les trajectoires rouges en ce qui concerne les facteurs associés, notamment sur les localisations des lésions, sur les types d'endométriase, ainsi que sur l'apparition précoce des premiers symptômes. Cette observation soulève la question de savoir si les différences dans les facteurs associés entre les trajectoires bleues et orange sont réellement différentes ou si elles reflètent simplement une meilleure connaissance de la maladie de la part des patientes dans la trajectoire orange, ou encore une variation dans la prise en charge, telle qu'une meilleure cartographie des lésions. De plus, il est également possible que cela soit influencé par un biais de mémoire, puisque les patientes plus âgées pourraient avoir un biais de mémoire plus important concernant les événements passés.

Une autre observation intéressante concerne les patientes dans les **trajectoires rouges**, caractérisées par des douleurs sévères constantes avec une intensité de 7 sur 10 dès le début de la période. Ces patientes étaient moins susceptibles de subir une intervention chirurgicale impliquant la résection d'un organe par rapport aux patientes des trajectoires orange, où les douleurs apparaissaient progressivement. Autrement dit, lorsque les symptômes de douleurs étaient sévères dès le début, il y avait moins de cas d'ablation/résection d'organe, tandis que

lorsque les douleurs apparaissaient progressivement et devenaient extrêmement sévères, une intervention chirurgicale avec ablation était plus fréquente. Ces observations suggèrent que le processus graduel de développement des douleurs pourrait influencer le choix du traitement chirurgical.

4.2. Comparaison avec la littérature existante

Très peu d'études ont entrepris un travail similaire à celui de notre étude. Cependant, une étude antérieure a réalisé un suivi de l'évolution des douleurs liées à l'endométriose sur une période de 36 mois (195). Cette étude, menée auprès de 962 patientes en France, offre un contexte de référence pour notre recherche, malgré les différences qui peuvent exister entre les deux études. Ce travail s'intéressait principalement à l'évolution des douleurs pré et post-chirurgicales avec un suivi sur les douleurs moyennes, tandis que notre étude se concentrait sur l'évaluation des pires niveaux de douleurs tout au long de la vie.

Cependant, cette étude adoptait une méthodologie similaire à la nôtre en identifiant différentes trajectoires d'évolution des douleurs, notamment pour les dysménorrhées et les dyspareunies. Les chercheurs ont identifié trois trajectoires pour chacune de ces douleurs. La première trajectoire correspondait aux patientes ne signalant aucune douleur avant la chirurgie et maintenant une absence de douleur à long terme après l'opération. La deuxième trajectoire concernait les patientes souffrant de douleurs préopératoires qui ont connu une forte diminution à long terme après l'intervention. La troisième trajectoire concernait les patientes présentant une douleur préopératoire sévère avec des niveaux de douleur réduits mais persistants à long terme après l'opération.

Tout d'abord, de façon similaire à notre étude, cette recherche a mis en évidence l'existence de différentes trajectoires d'évolution des douleurs associées à l'endométriose. Elle a également souligné la présence de trajectoires sans douleur, avec un nombre plus élevé de patientes appartenant à ces trajectoires, notamment pour les dysménorrhées qui représentaient 35,3% de la population étudiée. Il convient de noter que cette étude portait sur des personnes ayant subi une intervention chirurgicale ; l'étude indique notamment que

certaines des patientes étaient orientées vers une prise en charge chirurgicale de l'infertilité. Il est possible que cette population soit moins représentée dans la cohorte ComPaRe-Endométriose. La trajectoire caractérisée par une douleur préopératoire sévère et des douleurs persistantes à long terme pourrait correspondre aux trajectoires rouges identifiées dans notre étude. Cependant, il est important de souligner que cette comparaison reste hypothétique en raison des nombreuses différences entre les critères de ces deux études.

4.3. Forces et limites

La présente étude décrit, pour la première fois, des trajectoires d'évolution des douleurs vécues au cours de la vie par les patientes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose. Une particularité de cette étude est la prise en compte de cinq différentes formes de douleurs rapportées par les patientes. Comparé à ceux étudiés dans un cadre clinique, l'échantillon de participantes provenant de ComPaRe-Endométriose est plus varié, notamment en termes d'âge, de lieu de résidence, de parcours avec la maladie et d'antécédents chirurgicaux.

Avant de mener cette étude, nous avons effectué deux études préliminaires afin d'évaluer la qualité des données utilisées. La première étude visait à évaluer la qualité des diagnostics médicaux et des données auto-rapportées fournies par les participantes concernant les caractéristiques de leurs maladies. La deuxième étude avait pour but de mesurer la fiabilité des données rétrospectives concernant l'évaluation des douleurs d'endométriose vécues au cours de la vie. En menant ces deux études, nous avons veillé à nous assurer de la qualité et de la fiabilité des données utilisées dans notre étude principale sur les trajectoires de douleurs liées à l'endométriose et/ou à l'adénomyose.

Il est essentiel de souligner que lors de ces études préliminaires, certaines variables ont présenté des résultats de moins bonne qualité. En particulier, nous avons constaté que l'endométriose superficielle était le type rapporté avec le moins de fiabilité par les patientes parmi les différentes caractéristiques de la maladie. De même, les participantes ont eu plus de difficulté à se souvenir de leurs niveaux d'intensité de douleurs abdominales par rapport aux

autres types de douleurs. Il est donc probable que nos résultats concernant ce type et ces douleurs soient moins précis.

En outre, les participantes de ComPaRe-Endométriose pourraient présenter une sévérité particulière de la maladie. Peu d'informations sur les stades ont été rapportées, mais parmi ceux qui ont été déclarés, la majorité était des stades élevés. Par ailleurs, il convient de noter que la population de ComPaRe-Endométriose présente un niveau d'éducation élevé (316,317). Ces éléments mettent en évidence certaines spécificités de la population étudiée qui la rendent non représentative de l'ensemble des femmes souffrant d'endométriose et/ou d'adénomyose, bien qu'aucun échantillon représentatif des patientes ne soit disponible.

5. Conclusion

En conclusion, nous avons modélisé 3 à 4 trajectoires d'évolution de 5 types de symptômes douloureux au cours de la vie chez des personnes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose, et identifié plusieurs facteurs associés aux différentes trajectoires. Si ces résultats sont confirmés dans d'autres contextes, ils pourraient avoir des implications importantes dans la caractérisation des différents profils de patientes atteintes de ces maladies.

CHAPITRE VII : SYNTHÈSE ET CONCLUSION

1. Synthèse des résultats

Au total, cette thèse a présenté des résultats portant sur la qualité et la fiabilité des données de la cohorte ComPaRe-Endométriose, sur les aspirations des participantes pour une meilleure prise en charge, ainsi que sur les profils d'évolution des symptômes des participantes au cours du temps. Cette section résume les résultats de ces études brièvement ci-dessous.

Étude de validation des données de ComPaRe-Endométriose

Cette étude de validation a révélé que les participantes de ComPaRe-Endométriose ont déclaré leur diagnostic d'endométriose avec une très grande fiabilité, ainsi que pour l'adénomyose, les taux de validation étant particulièrement élevés. L'âge au moment du diagnostic et le stade de l'endométriose ont également été déclarés de manière très fiable.

Cependant, la fiabilité de l'auto-déclaration des types spécifiques d'endométriose variait. Elle était de modérée à bonne pour l'endométriose profonde et ovarienne, et de moyenne à modérée pour l'endométriose superficielle. Un des constats de cette étude est qu'il serait bénéfique d'harmoniser la manière dont la maladie est décrite par les praticiens dans les comptes rendus médicaux, afin d'informer plus précisément à la fois les patientes et les autres praticiens intervenant dans leur parcours, ainsi que la recherche basée sur ces données.

Étude qualitative sur la perspective des patientes sur leur prise en charge

Cette étude qualitative a été menée afin d'explorer la perspective de femmes atteintes d'endométriose sur leur prise en charge. Leurs idées et expériences partagées ont permis d'identifier 61 axes d'amélioration regroupés en 14 thèmes, dont les 3 principaux impliquaient d'améliorer la connaissance et reconnaissance de la maladie par les soignants, de mettre fin aux violences médicales, et d'améliorer les soins spécifiques à l'endométriose.

Ces résultats fournissent des indications précieuses pour une prise en charge améliorée de l'endométriose, en accord avec les attentes des patientes. Ils soulignent l'importance de l'implication des patientes dans ce processus, où leur vécu et leurs expériences fournissent des

idées inspirantes qui devraient guider les politiques publiques visant à améliorer les soins et l'accompagnement qui leur sont proposés.

Étude de répétabilité sur les douleurs passées liées à l'endométriose

Cette étude de répétabilité a montré une fiabilité modérée à bonne dans l'évaluation rétrospective des douleurs au cours de la vie chez les femmes atteintes d'endométriose, en utilisant une échelle NRS (échelle numérique de la douleur) pour mesurer le pire niveau d'intensité de 5 types de symptômes douloureux. La fiabilité était bonne pour les dysménorrhées et dyspareunies, tendait à atteindre un seuil de bonne fiabilité pour les dysuries, et était modérée pour les dyschézies et douleurs abdominales.

Les niveaux de fiabilité observés suggèrent que l'évaluation rétrospective des douleurs liées à l'endométriose au cours de la vie est pertinente pour estimer les trajectoires passées des douleurs liées à l'endométriose. Si les mesures collectées prospectivement au cours d'un suivi longitudinal restent indéniablement l'approche méthodologique la plus robuste, les données obtenues par cette évaluation rétrospective peuvent fournir un premier niveau de résultats intéressant, permettant éventuellement de considérer l'historique des douleurs des patientes incluses dans une étude prospective.

Trajectoires d'évolution des symptômes douloureux et facteurs associés

Cette étude a examiné différents profils d'évolution de 5 types de symptômes douloureux chez les patientes atteintes d'endométriose. Nous avons identifié entre trois et quatre trajectoires pour chaque type de douleurs, allant de l'absence constante de douleur à la présence de douleurs intenses et stables au cours de la vie, avec des trajectoires comportant des variations d'intensité au fil du temps. Les trajectoires caractérisées par des dysménorrhées sévères étaient fréquentes, tandis que les trajectoires sévères de dysuries et dyspareunies étaient moins courantes.

Les trajectoires de douleurs sévères au cours de la vie avaient tendance à être plus fréquemment associées à des antécédents familiaux de douleurs pelviennes et un âge de ménarche précoce par rapport aux trajectoires stables d'absence ou de faible intensité de

douleurs. Elles étaient également associées à un statut de longue maladie ou d'invalidité, soulignant l'impact potentiel d'une évolution sévère de la maladie sur la capacité de travail des patientes. Enfin, des associations cohérentes ont été trouvées entre le type de douleur et la localisation des lésions (c'est-à-dire les organes urinaires pour les dysuries, les organes reproducteurs pour les dyspareunies, etc.).

2. Forces et limites

2.1. Forces

Diversité de la population

L'une des forces majeures d'une cohorte de patientes en ligne comme ComPaRe-Endométriose comparée à des études cliniques est son accessibilité à toutes les patientes adultes francophones. Grâce à une plateforme en ligne, il est possible de recruter et d'inclure des participantes provenant de **différentes régions géographiques**, ce qui permet d'accroître la diversité et la représentativité de l'échantillon par rapport aux échantillons cliniques. La **Figure 29** montre en effet que les participants de ComPaRe se répartissent sur tout le territoire français et le **Tableau 6**, qui décrit les caractéristiques des femmes de ComPaRe-Endométriose, met en évidence un équilibre entre les habitantes des zones urbaines et rurales (respectivement, 53,4% et 46,6%).

La population étudiée est également variée en termes d'**âge à l'inclusion**, allant de 18 à 70 ans. Cette caractéristique permet d'avoir une représentation plus complète de la population touchée par l'endométriose, englobant à la fois des jeunes femmes récemment diagnostiquées et des femmes plus âgées qui vivent avec la maladie depuis un certain temps. Ces femmes se situent à différentes étapes de leur vie et de leur parcours avec la maladie, ce qui contribue à une diversité en termes d'**antécédents chirurgicaux** liés à la maladie, d'expérience de **grossesse(s)**, de **comorbidités**, etc. Cette diversité est précieuse pour mieux comprendre les variations dans les manifestations de l'endométriose à travers différentes périodes de la vie, ainsi que les besoins spécifiques des femmes selon leur âge et leur expérience personnelle avec la maladie.

Données nombreuses, variées et rapidement collectées

Les e-cohortes permettent également d'inclure un grand nombre de participants. En effet, la taille de l'échantillon est un point fort de ComPaRe-Endométriose avec actuellement un peu plus de 7 000 participantes actives dans la cohorte. Cette ampleur permet d'obtenir des données à grande échelle, ce qui renforce la puissance statistique des analyses menées. La

nature des données collectées au sein de la cohorte est également très riche, avec la collecte d'un panel varié d'échelles standardisées enregistrées régulièrement au cours du suivi, ainsi que des données variées sur le mode de vie et sur les caractéristiques et antécédents des patientes.

De plus, la dimension en ligne de la cohorte facilite le recueil rapide des données. Par exemple, l'envoi d'un questionnaire peut être suivi de réponses nombreuses dès le lendemain de son envoi sur la plateforme. Cette rapidité dans la collecte des données permet de disposer rapidement d'un volume important d'informations pour les analyses. Cette plateforme en ligne facilite également la communication avec les participants, ce qui permet des échanges rapides et faciles pour d'éventuelles clarifications ou des discussions supplémentaires. Cet aspect s'est avéré particulièrement utile pour l'étude sur la validation des diagnostics et autres données auto-déclarées par les participantes sur leur(s) maladie(s).

Évaluation de la qualité des données

Ce travail de thèse a fait l'objet de deux études importantes visant à évaluer la qualité des données présentes dans ComPaRe-Endométriose. La première étude a permis d'apporter des informations sur la qualité des données auto-rapportées par les participantes, y compris leur diagnostic, tandis que la deuxième a permis d'apprécier la fiabilité des données recueillies concernant les douleurs passées liées à l'endométriose.

Ces études étaient nécessaires pour obtenir une vision claire de la qualité de ces données. Elles fournissent des informations précieuses pour toutes les études qui utiliseront les données de ComPaRe-Endométriose à l'avenir, permettant une interprétation plus éclairée des résultats.

Par exemple, en ce qui concerne l'étude sur l'évolution des douleurs au cours de la vie, il est important de rappeler que les résultats obtenus à partir de cette étude doivent être interprétés avec prudence étant donné la nature rétrospective des données. Cependant, l'analyse de la qualité de ces données constitue un véritable atout en termes de visibilité sur le niveau de fiabilité des résultats. Les analyses indiquent notamment que les dysménorrhées et les dyspareunies sont des mesures plus fiables dans cette étude.

En outre, les résultats de ce travail montrent également que les participantes ont déclaré leur diagnostic d'endométriose et d'adénomyose avec une très bonne fiabilité, respectivement à 95,9% et 90,3%. Ces résultats renforcent la confiance dans les données utilisées et dans les résultats obtenus grâce à ces études. Ils contribuent également à consolider la validité des conclusions, améliorant ainsi la solidité et la crédibilité des résultats obtenus.

Une autre force de ce projet est l'utilisation des outils recommandés par la Fondation mondiale pour la recherche sur l'endométriose (WERF) via le projet WERF-EPHect, dont ComPaRe-Endométriose était le premier centre participant français. L'utilisation de ces questionnaires standardisés a permis de réaliser une étude de répétabilité qui sera utile pour toutes les études menées sur ces données au niveau international, contribuant ainsi au projet global de la WERF, et elle permettra, à terme, de réaliser des comparaisons entre pays sur les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse.

Implication des patientes

Le concept de ComPaRe - visant à impliquer les patients dans la recherche, dans une démarche de recherche participative - offre de nombreux avantages. L'une des études de cette thèse reflète plus particulièrement cet aspect de ComPaRe ; il s'agit de l'étude recueillant les idées des femmes pour améliorer la prise en charge de l'endométriose. L'approche de ce projet de recherche est centrée sur la patiente, et cette étude a même bénéficié d'une collaboration étroite avec deux patientes qui sont également co-auteurs de l'article scientifique. Cette collaboration a permis d'intégrer différentes perspectives dans l'analyse des données, avec un impact direct sur les résultats.

L'établissement de liens avec les patientes ainsi qu'avec les associations de patientes est essentiel à la fois pour la pertinence des études menées et pour le succès global du projet. Ces partenaires jouent un rôle crucial dans ce projet, car ils apportent une expertise et une expérience directe de la maladie. Leur participation active garantit que les études prennent en compte les besoins réels des patientes et les défis auxquels elles sont confrontées. En outre, le succès de ComPaRe-Endométriose repose en partie sur l'implication active des associations de patientes dans la recherche sur l'endométriose et leur soutien au projet. Elles ont joué un rôle

prépondérant dans la création de la cohorte et dans sa promotion auprès des participantes. À ce jour, leur engagement se poursuit en communiquant les résultats des études, en informant sur les nouvelles études en cours ainsi que sur les nouveaux questionnaires utilisés.

2.2. Limites

Biais de sélection

Les études de cohorte en ligne telles que ComPaRe-Endométriose comportent certaines limites, notamment un biais de sélection qui implique que la population d'étude comporte des caractéristiques particulières par rapport à la population source dont elle est issue.

Au sein des différentes études menées dans ce travail de thèse, nous avons observé des proportions de 52,7% et 64,7% de participantes ayant un niveau d'éducation correspondant à un bac +3 ou plus. En comparaison, une enquête de l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) réalisée en 2019 auprès de la population française âgée de 25 à 64 ans (hors Mayotte) a recensé les niveaux de diplôme les plus élevés obtenus ; les résultats sont présentés par tranche d'âge et selon le sexe dans le **Tableau 21**. Dans la catégorie correspondant à un niveau équivalent à bac +3 ou plus (supérieur à bac + 2), la proportion des femmes variait de 12,4% à 37,9% selon la tranche d'âge, ce qui est nettement inférieur aux proportions observées dans notre population d'étude, dont **le niveau d'étude est donc en moyenne plus élevé que celui de la population générale.**

	25-34 ans		35-44 ans		45-54 ans		55-64 ans	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Aucun diplôme ou certificat d'études primaires	7,7	9,9	10,4	11,9	15,2	16,7	23,9	21,9
Brevet des collèges	3,5	4,3	3,3	3,4	4,3	4,1	8,9	6,3
CAP, BEP ou équivalent	16,2	19,6	16,3	22,3	26,2	32,2	27,1	36,2
Baccalauréat, brevet professionnel ou équivalent	20,4	22,7	20,3	20,5	17,4	15,0	15,1	11,8
Diplôme du supérieur court (niveau bac + 2)	14,3	13,2	20,3	16,3	16,9	13,4	12,6	9,6
Diplôme du supérieur long (supérieur à bac + 2)	37,9	30,3	29,4	25,6	20,0	18,6	12,4	14,2
Ensemble	100,0							
Part de bacheliers ou plus	72,6	66,2	70,0	62,4	54,3	47,0	40,1	35,6
Part de diplômés du supérieur	52,2	43,5	49,7	41,9	36,9	32,0	25,0	23,8

Tableau 21. Diplôme le plus élevé obtenu par la population française âgée de 25 à 64 ans (hors Mayotte) selon l'âge et le sexe en 2019

Source : Insee, enquête Emploi 2019

Par ailleurs, les participantes de ComPaRe-Endométriose pourraient présenter **une forme plus sévère de la maladie**, puisqu'entre 70,8% et 84,1% des patientes opérées connaissant leur stade ont rapporté un stade III ou IV, indiquant donc un niveau de sévérité élevé. Cependant, plus de la moitié des participantes opérées n'ont pas renseigné leur stade d'endométriose. De plus, **il n'existe pas de population de référence des cas d'endométriose en France ou à l'étranger**, la plupart des études menées sur la maladie provenant d'**échantillons sélectionnés** - soit dans des études cliniques, soit dans des études cas-témoin hospitalières ou des cohortes en population qui comportent également des biais de sélection. Il est également important de noter que la sévérité de la maladie ne peut être pleinement reflétée par le seul stade et/ou le fait d'avoir été opérée. D'autres caractéristiques devraient être prises en compte, telles que la présence ou non d'une endométriose profonde, la coexistence de plusieurs types d'endométriose et la sévérité des symptômes, mais cela nécessiterait un travail spécifique pour en tenir compte de manière approfondie.

Par ailleurs, il est important de considérer que chaque personne peut avoir des motivations différentes pour participer à un projet de recherche, ce qui peut à nouveau différencier les participantes de ComPaRe-Endométriose de la population générale des patientes. Outre la sévérité de la maladie déjà mentionnée, des expériences personnelles et des attentes spécifiques peuvent être des motivations particulières pour les participantes. Par exemple, les expériences difficiles vécues pourraient renforcer leur volonté de participer, car elles pourraient nourrir l'espoir que leur participation contribuera à trouver de meilleures options de traitement et de prise en charge, tout en sensibilisant davantage les professionnels de la santé et le grand public à cette problématique. De plus, le partage de leurs expériences à travers les questionnaires pourrait être vécu comme une source d'*empowerment* pour les patientes. Elles pourraient se sentir entendues et ressentir un certain soulagement en exprimant leurs difficultés. A l'inverse, des symptômes trop douloureux ou un quotidien trop lourd pourraient freiner la participation de certaines patientes. Enfin, il est possible que les participantes de ComPaRe-Endométriose soient également plus conscientes de leur santé et mieux informées sur leur(s) maladie(s) par rapport à d'autres.

Il faut également prendre en compte le fait que les e-cohortes peuvent exclure certains individus, tels que les personnes ne disposant pas d'une connexion Internet ou qui ne sont pas familières avec les technologies, ce qui pourrait expliquer le niveau socioéconomique généralement plus élevé que la population générale en moyenne dans les e-cohortes, ou encore les personnes soucieuses de la confidentialité de leurs données.

Face à cette limite inhérente au design de la cohorte, certains moyens ont été mis en œuvre pour tenter de réduire ce biais de sélection. Tout d'abord, le projet est accessible du fait du caractère électronique de la cohorte, qui permet aux participantes de s'inscrire depuis n'importe où en France et même au-delà. De plus, les méthodes de recrutement utilisées sont très diverses, avec différentes approches pour toucher un public varié, notamment via la presse grand public (y compris la presse féminine), la télévision, les réseaux sociaux, la communication lors d'événements publics, les affiches dans des lieux de soins, ainsi que la collaboration avec des médecins lors des consultations (ceux du comité scientifique de la cohorte notamment).

Il est à noter qu'il est aussi essentiel que la plus grande partie des inscrites répondent aux questionnaires. Afin de maintenir la motivation des participantes et de les encourager à répondre, l'équipe de recherche déploie des efforts particuliers pour informer les participantes sur les projets de recherche à venir, les études en cours, les résultats, etc. Enfin, lorsque le taux de réponse est faible, cela peut potentiellement introduire un biais de sélection. Dans de telles situations, une possibilité pour explorer ce biais consiste à comparer les caractéristiques des répondantes à celles des non-répondantes afin d'évaluer son ampleur. Cependant, malgré tous les efforts mis en œuvre pour limiter au maximum ce biais, il ne peut être complètement éliminé et reste connu pour les e-cohortes.

Attrition

Lorsqu'une étude de cohorte prospective est mise en place, l'objectif est de suivre les participants sur une période prolongée, généralement plusieurs années. Cela permet de recueillir des données longitudinales et d'observer l'évolution des caractéristiques et des événements étudiés au fil du temps. Cependant, au cours de cette période, il est courant de constater que certains participants se retirent de l'étude ou cessent de participer, ce qui peut

entraîner une perte d'informations importantes. De plus, cette perte de suivi peut introduire un biais si les non-participants diffèrent des participants en termes de caractéristiques ou d'événements étudiés. Dans le cadre de ComPaRe-Endométriose, un peu plus de 7 000 participantes ont répondu au questionnaire initial de la sous-cohorte. Cependant, comme indiqué dans la **Figure 35**, un peu plus de 10 000 personnes étaient inscrites en janvier 2022, ce qui montre qu'environ 3 000 personnes n'ont pas répondu à ce questionnaire sur l'endométriose, constituant une perte importante qui contribue également à un biais de participation.

La cohorte ComPaRe-Endométriose, tout comme d'autres études de cohorte, se confronte donc à un défi important lié au suivi des participantes sur une longue période. Participer à un projet de recherche au long cours nécessite en effet un investissement en temps que certaines personnes ne peuvent pas maintenir sur le long terme (perte de motivation, charge trop importante...), *a fortiori* lorsqu'il s'agit de personnes atteintes de maladie(s) chronique(s). Les participantes de ComPaRe-Endométriose sont des patientes qui, en raison de leurs problèmes de santé, pourraient déjà avoir des difficultés à gérer leur quotidien. La participation à une recherche peut ajouter une charge supplémentaire à ces femmes, ce qui peut conduire à un abandon, d'autant plus lorsqu'elles rencontrent des périodes où la gestion de leur maladie devient particulièrement difficile.

À l'inverse, certaines femmes peuvent être tentées d'abandonner lorsque leurs symptômes s'atténuent, voire disparaissent, car elles ont le sentiment que leur participation n'est plus nécessaire. Ce qui est tout à fait faux car comprendre les raisons derrière l'amélioration de leurs symptômes est d'une importance cruciale. Pour cette raison, il est essentiel de les informer que leur sentiment est erroné et que leur participation est extrêmement précieuse.

L'équipe ComPaRe et l'équipe ComPaRe-Endométriose mettent en place de nombreux efforts pour réduire au maximum l'attrition dans la cohorte en maintenant une communication régulière avec les participantes (via les réseaux sociaux, newsletters, e-mails, participation à des événements publics, messages individuels sur la plateforme sécurisée). Des rappels sont également prévus de manière mesurée afin d'encourager une participation continue sans pour autant envahir les participantes. L'objectif est de maintenir un lien régulier avec elles, de les

tenir informées des avancées de la recherche et de les impliquer activement dans le processus. En veillant à maintenir une communication ouverte et bien dosée, l'équipe ComPaRe et l'équipe ComPaRe-Endométriose s'efforcent de favoriser la participation durable des femmes dans la cohorte ComPaRe-Endométriose.

Biais de mesure

Il est important de reconnaître la possibilité de biais de mesure associés aux mesures autodéclarées dans ComPaRe-Endométriose. Cela signifie que les informations fournies par les participantes elles-mêmes peuvent ne pas être entièrement précises ou objectives. Par exemple, les symptômes ou l'expérience de la maladie peuvent être interprétés subjectivement, ce qui peut entraîner des variations dans les données recueillies. Étant donné que la douleur constitue une part importante de cette thèse, il est essentiel de noter que la douleur est une expérience subjective et que son évaluation peut varier en fonction des différentes expériences individuelles. D'autres variables de ComPaRe peuvent également être subjectives, comme la perception de la situation financière, qui est utilisée dans plusieurs des travaux présentés.

Des erreurs peuvent également se produire lorsque les informations sont de nature médicale, par exemple en ce qui concerne la chirurgie. Malgré les efforts déployés pour vulgariser le vocabulaire et rendre les questions aussi compréhensibles que possible, certaines questions peuvent demeurer complexes pour les participantes moins informées. Dans cette thèse, plusieurs données auto-rapportées ont été vérifiées, telles que le diagnostic, l'âge au moment du diagnostic, le type et le stade d'endométriose, ou encore la répétabilité des questions sur les douleurs passées. Bien que des efforts aient été déployés pour vérifier ces données, il n'est pas possible d'éliminer complètement les biais associés. Néanmoins, les questionnaires de cette cohorte ont reposé principalement sur des outils validés et standardisés dans le but de limiter ces biais le plus significativement possible.

Biais de confusion

Les analyses présentées dans ces travaux ont également pu être sujettes à des biais de confusion, où des facteurs non mesurés ou mal ajustés ont pu altérer les associations observées. Si la plupart des analyses ont été ajustées sur l'âge, l'année de diagnostic et les

caractéristiques socio-économiques, des biais de confusion résiduels ne peuvent être exclus. Cependant, les connaissances limitées sur les facteurs de risque ou de progression de l'endométriose rendent difficile l'identification d'autres facteurs de confusion potentiels. De plus, étant donné que la collecte de données dans la cohorte ComPaRe-Endométriose en est encore à ses débuts, toutes les informations nécessaires ne sont pas encore disponibles – comme par exemple sur le statut vis-à-vis de l'infertilité des patientes, ou leur historique de traitements. Enfin, si certaines mesures peuvent être recueillies rétrospectivement pour mener des premières études plus rapidement, d'autres nécessitent d'attendre un certain recul sur la collecte prospective de données.

3. Implications en termes de santé publique

Ces travaux de thèse ont plusieurs implications en termes de santé publique. Premièrement, l'étude sur la validation du diagnostic d'endométriose et/ou d'adénomyose dans la cohorte a mis en évidence une difficulté majeure à clairement identifier les caractéristiques de la maladie, notamment les différents types d'endométriose, dans les comptes rendus médicaux. Il a par ailleurs été constaté que les conclusions des comptes rendus médicaux pouvaient être contradictoires pour une même patiente, révélant ainsi la complexité de la maladie mais aussi les pratiques divergentes et les niveaux de connaissances potentiellement variables des professionnels de santé.

Cette réalité souligne également les parcours erratiques que les femmes atteintes d'endométriose doivent traverser pour obtenir un diagnostic, avec une multiplication des examens médicaux et des consultations, tout en étant confrontées à des discours contradictoires. Cette situation entraîne une perte de temps considérable pour les patientes et prolonge l'attente d'une prise en charge appropriée, qui s'ajoute à des dépenses inutiles pour la sécurité sociale.

Deuxièmement, les résultats de l'étude basée sur la science citoyenne offrent des indications précieuses pour améliorer la prise en charge de l'endométriose. Les 61 axes d'amélioration identifiés, regroupés en 14 thèmes, peuvent guider la conception d'approches de prise en charge plus adaptées aux attentes et aux besoins des patientes.

Cette recherche, tout comme d'autres études similaires, fournit des preuves tangibles des besoins et des défis auxquels les patientes sont confrontées, ce qui la rend pertinente pour les décideurs en matière de santé. Elle met en évidence la problématique bien connue mais persistante du manque de connaissances et de reconnaissance de la maladie au sein de la communauté médicale. Il est crucial de continuer à renforcer la formation des professionnels de la santé, en mettant l'accent sur les connaissances médicales et les compétences humaines.

L'étude met aussi en évidence les violences médicales auxquelles les patientes sont confrontées, révélant ainsi des problèmes préoccupants tels que les jugements, l'infantilisation et le non-respect de dignité dont elles font l'objet. Cet article, tout comme d'autres visant à mettre en lumière ces problèmes, doit également servir d'alerte quant à la situation de maltraitance que subissent ces patientes. Les décideurs en matière de soins devraient se saisir sérieusement de cette problématique.

Troisièmement, l'étude sur les trajectoires d'évolution des symptômes douloureux a le potentiel de contribuer à la compréhension de la progression de l'endométriose. Elle permet d'observer l'évolution des symptômes au cours du temps et d'identifier les facteurs qui influencent cette évolution. Ces informations ouvrent la voie à des stratégies de prévention secondaire de la maladie.

L'objectif ultime de ces recherches est en effet d'utiliser les profils des patientes pour identifier les facteurs associés à l'aggravation des symptômes et mettre en place des mesures préventives appropriées. Une meilleure compréhension des facteurs associés à la progression de la maladie rendrait en effet possible le ciblage d'éléments et profils spécifiques dans le cadre de programmes de prévention. Par exemple, si certaines habitudes de vie sont identifiées comme étant liées à une évolution négative des symptômes, des interventions préventives pourraient être mises en place pour les réduire ou les éliminer.

4. Perspectives de recherche

En lien avec les implications potentielles en santé publique mentionnées précédemment, ces travaux de thèse offrent de nombreuses perspectives de recherche. En particulier, l'étude rétrospective sur les trajectoires d'évolution des symptômes de l'endométriose demande à être poursuivie dans un futur proche afin d'évaluer les associations avec d'autres variables qui sont ou seront collectées dans la cohorte, telles que le statut vis-à-vis de l'infertilité, l'histoire reproductive et menstruelle, ou encore l'historique de traitements des participantes. Au-delà de l'évaluation rétrospective de l'évolution des symptômes douloureux au cours du temps, une perspective naturelle de ce travail exploratoire est d'étudier ces profils d'évolution de manière prospective, ce qui sera possible au cours du suivi dans la cohorte, le questionnaire de suivi ayant collecté des données sur les niveaux d'intensité de différents symptômes annuellement. De plus, l'enrichissement envisagé des données prospectives par la collecte d'informations sur les stratégies d'adaptation des patientes pour contrôler leurs symptômes, telles que l'alimentation, l'utilisation d'appareils de stimulation électrique ou encore de dérivés cannabinoïdes, permettra d'élargir le spectre des facteurs de progression potentiels en fournissant des informations clés ayant un impact clinique potentiellement important.

Ces travaux de thèse étaient basés sur l'hypothèse selon laquelle il existe différents profils d'évolution possibles de la maladie, ce qui suggère l'existence de plusieurs formes d'endométriose sous-jacentes au-delà des formes et types déjà décrits. Comme il existe plusieurs cancers, il existe certainement plusieurs endométrioses. Dans le cas du cancer, il est crucial de connaître précisément le type de cancer dont souffre un patient afin de pouvoir le traiter de manière appropriée, la stratégie thérapeutique variant considérablement en fonction du sous-type de cancer. De même, il est essentiel de continuer à mettre des efforts dans cette direction concernant l'endométriose, afin de considérer la maladie non pas comme une entité unique, mais comme une maladie plurielle qui peut représenter différentes sous-catégories dont il est important de déterminer les contours. L'identification de ces différentes formes pourraient être la clé de notre compréhension de la maladie et du développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques plus précises.

Enfin, les perspectives de recherche dans ComPaRe-Endométriose sont larges. Avec plusieurs questionnaires en place et d'autres à venir, ainsi que plusieurs études en cours, cette cohorte ouvre de nombreuses opportunités pour améliorer notre compréhension de l'endométriose et de sa progression.

Au-delà de perspectives spécifiques à mon travail de thèse, et donc plus largement dans le domaine de la recherche en épidémiologie de l'endométriose, il paraît important de consacrer des efforts à l'harmonisation de la description des formes déjà identifiées de l'endométriose, en particulier les différents types de la maladie, dans les comptes rendus cliniques. Réduire les disparités dans la terminologie et la classification permettrait aux chercheurs de distinguer clairement les caractéristiques de la maladie. La recherche pourra alors avancer de manière plus efficace et précise pour explorer l'hétérogénéité de la maladie.

La poursuite des efforts en matière de diagnostic de l'endométriose est aussi cruciale. Étant donné le risque de sous-diagnostic de cette maladie, cet effort est nécessaire pour avoir une meilleure estimation de sa prévalence réelle. De plus, il est légitime de remettre en question la manière dont on définit les cas d'endométriose ; il existe des variations dans les pratiques de diagnostic d'un pays à l'autre qui font varier la prévalence dans les études en fonction des cas considérés comme diagnostiqués (confirmés par échographie, IRM, chirurgie ou encore examen anatomopathologique des lésions). Étant donné que la définition de l'endométriose repose sur des critères histologiques, certains praticiens insistent sur la nécessité d'une preuve histologique, ce qui peut entraîner une multiplication d'exams douloureux et invasifs. Il serait opportun d'explorer la possibilité de réviser cette définition, de déterminer quelle alternative de définition serait pertinente, et de parvenir à un consensus international à ce sujet.

5. Conclusion

En conclusion, cette thèse a inclus quatre études qui ont rapporté la qualité des données de ComPaRe-Endométriose et mis en évidence les attentes et besoins des participantes pour une meilleure prise en charge. Une étude rétrospective a également identifié des trajectoires d'évolution des symptômes douloureux de la maladie au cours du temps, qui pourraient contribuer à terme à une meilleure compréhension de l'hétérogénéité de l'endométriose en identifiant les facteurs associés à des progressions défavorables de la maladie. Ces travaux marquent le début d'un travail prometteur au sein de la cohorte ComPaRe-Endométriose.

REFERENCES

1. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jul 19;4(1):9.
2. Maruyama S, Imanaka S, Nagayasu M, Kimura M, Kobayashi H. Relationship between adenomyosis and endometriosis; Different phenotypes of a single disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct;253:191–7.
3. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig*. 2006 Oct;13(7):467–76.
4. Fonseca MAS, Haro M, Wright KN, Lin X, Abbasi F, Sun J, et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. *Nat Genet*. 2023 Jan 9;1–13.
5. Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Apr 15;133(8):859–67.
6. Finn CA. Implantation, menstruation and inflammation. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1986 Nov;61(4):313–28.
7. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:179515.
8. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1925 Nov 1;10(5):649–64.
9. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984 Aug;64(2):151–4.
10. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Sep;7(5):611–26.
11. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1942 Sep 1;44(3):470–4.
12. Levander G, Normann P. The Pathogenesis of Endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1955;34(4):366–98.
13. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, Viceconte R, Bulzomi P, D'Armiento M, et al. Embryologic origin of endometriosis: Analysis of 101 human female fetuses. *Journal of Cellular Physiology*. 2012;227(4):1653–6.
14. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022 Nov 14;379:e070750.
15. Exacoustos C, De Felice G, Pizzo A, Morosetti G, Lazzeri L, Centini G, et al. Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(5):884–91.
16. Hoyle AT, Puckett Y. Endometrioma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559230/>

17. Endometrioma: From Pathogenesis to Clinical Management - Stefano Luisi, Stefan P. Renner, Pietro Santulli, 2013 [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://journals-sagepub-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.5301/je.5000163>
18. Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, et al. Endometriosis Classification, Staging and Reporting Systems: A Review on the Road to a Universally Accepted Endometriosis Classification. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Nov;28(11):1822–48.
19. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and Sterility*. 1997 May 1;67(5):817–21.
20. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Aug 7;38(1):10–8.
21. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Jan;92(1):3–7.
22. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):266–71.
23. Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:111–8.
24. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 May;10(5):261–75.
25. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):538–45.
26. Agarwal SK, Antunez-Flores O, Foster WG, Hermes A, Golshan S, Soliman AM, et al. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program. *BMC Womens Health*. 2021 Jan 7;21:19.
27. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, et al. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2020 Jul 1;42(7):829–38.
28. Kotowska M, Urbaniak J, Fałęcki WJ, Łazarewicz P, Masiak M, Szymusik I. Awareness of Endometriosis Symptoms—A Cross Sectional Survey among Polish Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 21;18(18):9919.
29. Soliman AM, Coyne KS, Zaiser E, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ. The burden of endometriosis symptoms on health-related quality of life in women in the United States: a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017 Dec;38(4):238–48.
30. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M, et al. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. *Adv Med*. 2018 Sep 26;2018:3461209.

31. Chronic shoulder pain and diaphragmatic endometriosis | Rheumatology | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/12/1533/2255866>
32. Kotowska M, Urbaniak J, Fałęcki WJ, Łazarewicz P, Masiak M, Szymusik I. Awareness of Endometriosis Symptoms—A Cross Sectional Survey among Polish Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 21;18(18):9919.
33. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2002 Jul;17(7):1895–900.
34. Zheng P, Zhang W, Leng J, Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res*. 2019 May 8;12:1447–56.
35. Whitaker LHR, Reid J, Choa A, McFee S, Seretny M, Wilson J, et al. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. *PLoS One*. 2016 Apr 5;11(4).
36. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:8–13.
37. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):266–71.
38. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002 Oct 1;78(4):719–26.
39. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frascà C, et al. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(6):695–9.
40. Moawad NS, Caplin A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. *Int J Womens Health*. 2013 Nov 8;5:753–63.
41. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019 Nov 1;39(5):845–51.
42. Dai Y, Leng JH, Lang JH, Li XY, Zhang JJ. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan;125(2):209–13.
43. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*. 2003 Apr;18(4):760–6.
44. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):878–84.
45. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1994 Oct;62(4):696–700.

46. Abd El-Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of Endometriosis-Related Adhesions on Quality of Life among Infertile Women. *Int J Fertil Steril*. 2019 Apr;13(1):72–6.
47. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011 Oct;152(10):2399–404.
48. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:163–82.
49. Ferrero S, Vellone VG, Barra F. Pathophysiology of pain in patients with peritoneal endometriosis. *Ann Transl Med*. 2019 Mar;7(Suppl 1):S8.
50. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod*. 2000 Aug;15(8):1744–50.
51. Sherrington CS. Observations on the scratch-reflex in the spinal dog. *J Physiol*. 1906 Mar 13;34(1–2):1–50.
52. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):353–64.
53. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895–926.
54. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):243–54.
55. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1127:92–100.
56. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril*. 1982 Dec;38(6):667–72.
57. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*. 2016 Jul;31(7):1475–82.
58. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 Aug 1;51:1–15.
59. D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril*. 1997 Oct;68(4):613–25.
60. D'Hooghe TM, Bambra CS, Koninckx PR. Cycle fecundity in baboons of proven fertility with minimal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37:63–5.
61. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535–49.
62. Maroun P, Cooper MJW, Reid GD, Keirse MJNC. Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009 Aug;49(4):411–4.

63. Raimondo D, Cocchi L, Raffone A, Del Forno S, Iodice R, Maletta M, et al. Pelvic floor dysfunction at transperineal ultrasound and chronic constipation in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Nov;159(2):505–12.
64. Roman H, Ness J, Suciú N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study†. *Human Reproduction*. 2012 Dec 1;27(12):3440–9.
65. Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients--A case-cohort study. *BMC Womens Health*. 2015 Aug 13;15:59.
66. Habib N, Centini G, Lazzeri L, Amoruso N, El Khoury L, Zupi E, et al. Bowel Endometriosis: Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Int J Womens Health*. 2020 Jan 29;12:35–47.
67. DiBenedetti D, Soliman AM, Gupta C, Surrey ES. Patients' perspectives of endometriosis-related fatigue: qualitative interviews. *J Patient Rep Outcomes*. 2020 May 6;4(1):33.
68. Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, Leyland N, et al. Impact of Endometriosis on Fatigue and Productivity Impairment in a Cross-Sectional Survey of Canadian Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021 Jan;43(1):10–8.
69. Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Haeberlin F, et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum Reprod*. 2018 Aug 1;33(8):1459–65.
70. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244–56.
71. Shafrir AL, Wise LA, Palmer JR, Shuaib ZO, Katuska LM, Vinayak P, et al. Validity of self-reported endometriosis: a comparison across four cohorts. *Hum Reprod*. 2021 Feb 17;
72. Haute Autorité de Santé. *Prise en charge de l'endométriose - Méthode Recommandations pour la pratique clinique*. 2017.
73. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022 Jan 1;2022(2):hoac009.
74. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(3):121–30.
75. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1996 Aug;9(3):125–8.
76. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997 Nov;10(4):199–202.
77. Goldstein DP, De Cholnoky C, Emans SJ. Adolescent endometriosis. *J Adolesc Health Care*. 1980 Sep;1(1):37–41.
78. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):243–54.
79. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:11–22; discussion 34–36, 396–406.
80. Houston DE, Noller KL, Melton LJ, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol*. 1987 Jun;125(6):959–69.

81. von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, Quantin C. Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3260952.
82. As-Sanie S, Black R, Giudice LC, Gray Valbrun T, Gupta J, Jones B, et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Aug;221(2):86–94.
83. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366-373.e8.
84. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021 Mar;154(3):446–54.
85. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):360–5.
86. Rowlands I, Abbott J, Montgomery G, Hockey R, Rogers P, Mishra G. Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a data linkage cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2021;128(4):657–65.
87. Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, Yawn BP, O’Fallon WM, et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril*. 2004 Aug;82(2):314–21.
88. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004 Oct 15;160(8):784–96.
89. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol*. 2010 Aug 1;172(3):237–43.
90. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG*. 2008 Oct;115(11):1382–91.
91. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4):e0154227.
92. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Feb;27(2):452–61.
93. Gao M, Allebeck P, Mishra GD, Koupil I. Developmental origins of endometriosis: a Swedish cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2019 Apr;73(4):353–9.
94. Saavalainen L, Tikka T, But A, Gissler M, Haukka J, Tiitinen A, et al. Trends in the incidence rate, type and treatment of surgically verified endometriosis - a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Jan;97(1):59–67.
95. Gao M, Allebeck P, Mishra GD, Koupil I. Developmental origins of endometriosis: a Swedish cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2019 Apr;73(4):353–9.

96. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018 Jan;125(1):55–62.
97. Le Moal J, Gorla S, Chesneau J, Fauconnier A, Kvaskoff M, De Crouy-Chanel P, et al. Increasing incidence and spatial hotspots of hospitalized endometriosis in France from 2011 to 2017. *Sci Rep*. 2022 Apr 28;12(1):6966.
98. Olšarová K, Mishra GD. Early life factors for endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):412–22.
99. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1501–8.
100. Wolff EF, Sun L, Hediger ML, Sundaram R, Peterson CM, Chen Z, et al. In utero exposures and endometriosis: the Endometriosis, Natural History, Disease, Outcome (ENDO) Study. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):790–5.
101. Borghese B, Sibiude J, Santulli P, Lafay Pillet MC, Marcellin L, Brosens I, et al. Low birth weight is strongly associated with the risk of deep infiltrating endometriosis: results of a 743 case-control study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117387.
102. Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, Tosti C, Clifton VL, Petraglia F. Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016 Apr;105(4):997–1002.
103. Buck Louis GM, Hediger ML, Peña JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2007 Dec;22(12):3232–6.
104. Exposure in utero to diethylstilbestrol and related synthetic hormones. Association with vaginal and cervical cancers and other abnormalities. *JAMA*. 1976 Sep 6;236(10):1107–9.
105. Benagiano G, Brosens I. In utero exposure and endometriosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Feb;27(3):303–8.
106. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):964–971.e5.
107. Brosens I, Brosens J, Benagiano G. Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Nov;28(11):2893–7.
108. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:27–38.
109. Brosens I, Benagiano G. The endometrium from the neonate to the adolescent. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(8):1195–9.
110. Liu S, Cui H, Zhang Q, Hua K. Influence of early-life factors on the development of endometriosis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Jun;24(3):216–21.
111. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May;277(5):389–93.
112. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004 Nov;104(5 Pt 1):965–74.

113. Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. *Epidemiology*. 2013 Mar;24(2):261–9.
114. Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, Laufer MR, Missmer SA. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod*. 2010 May;25(5):1325–34.
115. Kvaskoff M, Han J, Qureshi AA, Missmer SA. Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: a cohort study of US women. *Int J Epidemiol*. 2014 Feb;43(1):255–63.
116. Vitonis AF, Maruti SS, Hankinson SE, Hornstein MD, Missmer SA. Adolescent physical activity and endometriosis risk. *J Endometr*. 2009 Jul 1;1(3–4):157–63.
117. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004 Oct 15;160(8):784–96.
118. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum Reprod*. 2017 Aug 1;32(8):1732–42.
119. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The Relation of Endometriosis to Menstrual Characteristics, Smoking, and Exercise. *JAMA*. 1986 Apr 11;255(14):1904–8.
120. Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 18;8(29):46928–36.
121. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May 1;277(5):389–93.
122. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2922.
123. Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L, Bocciolone L, Rubessa S, Riccardi A. Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy. *J Epidemiol Community Health*. 1995 Feb;49(1):61–4.
124. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):451.e1-11.
125. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol*. 1995 Jun;85(6):983–92.
126. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Aug;209(2):106.e1-10.
127. Li Piani L, Chiaffarino F, Cipriani S, Viganò P, Somigliana E, Parazzini F. A systematic review and meta-analysis on alcohol consumption and risk of endometriosis: an update from 2012. *Sci Rep*. 2022 Nov 9;12:19122.

128. Kechagias KS, Katsikas Triantafyllidis K, Kyriakidou M, Giannos P, Kalliala I, Veroniki AA, et al. The Relation between Caffeine Consumption and Endometriosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Sep 29;13(10):3457.
129. Hoffman CS, Small CM, Blanck HM, Tolbert P, Rubin C, Marcus M. Endometriosis among women exposed to polybrominated biphenyls. *Ann Epidemiol*. 2007 Jul;17(7):503–10.
130. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect*. 2002 Jul;110(7):629–34.
131. Ploteau S, Cano-Sancho G, Volteau C, Legrand A, Vénisseau A, Vacher V, et al. Associations between internal exposure levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and deep infiltrating endometriosis with or without concurrent ovarian endometrioma. *Environ Int*. 2017 Nov;108:195–203.
132. Breton Z. Endometriosis diagnostic delay and its correlates: The ComPaRe-Endometriosis cohort. *Journée d'études "Endometriose et inégalités"*; 2021 Oct; Paris, France.
133. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG*. 2008 Oct;115(11):1392–6.
134. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Feb;27(2):452–61.
135. Butrick CW. Patients with chronic pelvic pain: endometriosis or interstitial cystitis/painful bladder syndrome? *JSL*. 2007;11(2):182–9.
136. Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology*. 2001 Mar;57(3):428–32; discussion 432-433.
137. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):20–7.
138. Becker K, Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Moehner S, Gerlinger C, et al. Real world data on symptomology and diagnostic approaches of 27,840 women living with endometriosis. *Sci Rep*. 2021 Oct 14;11(1):20404.
139. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Women's Health*. 2021 Nov 29;21(1):397.
140. Zuber M, Shoaib M, Kumari S. Magnetic resonance imaging of endometriosis: a common but often hidden, missed, and misdiagnosed entity. *Pol J Radiol*. 2022;87:e448–61.
141. Berker B, Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015 Aug;11(5):597–601.
142. MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION. Arrêté du 2 septembre 2020 portant modification de diverses dispositions relatives au régime des études en vue du premier et du deuxième cycle des études médicales et à l'organisation des épreuves classantes nationales - Légifrance. 2021 Jan 22 [cited 2021 Jan 22]; Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042320018>

143. Strange JM. Menstrual fictions: languages of medicine and menstruation, c. 1850–1930. *Women's History Review*. 2000 Sep 1;9(3):607–28.
144. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Apr 1;220(4):354.e1-354.e12.
145. Swallow J. Constructing classification boundaries in the memory clinic: negotiating risk and uncertainty in constituting mild cognitive impairment. *Sociol Health Illn*. 2020 Aug;42 Suppl 1:99–113.
146. Putting a name to it: diagnosis in contemporary society Annemarie Jutel Putting a name to it: diagnosis in contemporary society Johns Hopkins University £23.50 200pp 9781421400679 1421400677 [Formula: see text]. *Emerg Nurse*. 2011 Dec 7;19(8):11.
147. Brown P, Lyson M, Jenkins T. From diagnosis to social diagnosis. *Soc Sci Med*. 2011 Sep;73(6):939–43.
148. Pettersson A, Berterö CM. How Women with Endometriosis Experience Health Care Encounters. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2020 Dec 7;1(1):529–42.
149. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 30;(7):CD001751.
150. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jul;292(1):37–43.
151. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):125–36.
152. Gezer A, Oral E. Progestin therapy in endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015 Aug;11(5):643–52.
153. Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH, Omar MH, Abdul Ghani NA, Lim PS, et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jan;35(1):10–6.
154. Prentice A, Deary A, Goldbeck-Wood S, Farquhar CM, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 1999 [cited 2023 Mar 13];(2). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.cd000346/full>
155. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Sep;60(3):485–96.
156. Peters A, Tadi P. Aromatase Inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557856/>
157. Garzon S, Laganà AS, Barra F, Casarin J, Cromi A, Raffaelli R, et al. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis: a systematic review about efficacy, safety and early clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Dec;29(12):1377–88.

158. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, Wolf J, Patel R, Orhurhu V, et al. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Jul 29;23(9):66.
159. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21;18(11):2483.
160. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs.* 2000 Nov;60(5):1029–52.
161. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920089/>
162. As-Sanie S, Soliman AM, Evans K, Erpelding N, Lanier RK, Katz NP. Short-acting and Long-acting Opioids Utilization among Women Diagnosed with Endometriosis in the United States: A Population-based Claims Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Feb;28(2):297–306.e2.
163. Chiuve SE, Kilpatrick RD, Hornstein MD, Petruski-Ivleva N, Wegrzyn LR, Dabrowski EC, et al. Chronic opioid use and complication risks in women with endometriosis: A cohort study in US administrative claims. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021 Jun;30(6):787–96.
164. International Association for the Study of Pain. IASP statement on opioids. February 2018 [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/>
165. Márki G, Vásárhelyi D, Rigó A, Kaló Z, Ács N, Bokor A. Challenges of and possible solutions for living with endometriosis: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2022 Jan 26;22:20.
166. Eardley S, Bishop FL, Prescott P, Cardini F, Brinkhaus B, Santos-Rey K, et al. A systematic literature review of complementary and alternative medicine prevalence in EU. *Forsch Komplementmed.* 2012;19 Suppl 2:18–28.
167. Nissen N, Schunder-Tatzber S, Weidenhammer W, Johannessen H. What attitudes and needs do citizens in Europe have in relation to complementary and alternative medicine? *Forsch Komplementmed.* 2012;19 Suppl 2:9–17.
168. Gale N. The Sociology of Traditional, Complementary and Alternative Medicine. *Social Compass.* 2014 Jun;8(6):805–22.
169. Kempainen LM, Kempainen TT, Reippainen JA, Salmenniemi ST, Vuolanto PH. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scand J Public Health.* 2018 Jun;46(4):448–55.
170. Adamietz A, Boosz A, Mueller A, Hornung D, Trunk K, Beckmann MW, et al. Complementary and alternative medicine (CAM) in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jul;262:7–12.
171. Fisher C, Adams J, Hickman L, Sibbritt D. The use of complementary and alternative medicine by 7427 Australian women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med.* 2016 May 18;16:129.
172. Schwartz ASK, Gross E, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Häberlin F, et al. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2019 Feb;38(2):260–71.

173. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J Altern Complement Med*. 2017 Jan;23(1):45–52.
174. Li AW, Goldsmith CAW. The effects of yoga on anxiety and stress. *Altern Med Rev*. 2012 Mar;17(1):21–35.
175. Yan Q, Li J, Zeng J. The role of acupuncture in the treatment of women with pain in endometriosis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine [Internet]*. 2021 Dec 12 [cited 2023 Mar 15];100(49). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8663820/>
176. Li PS, Peng XM, Niu XX, Xu L, Hung-Yu Ng E, Wang CC, et al. Efficacy of acupuncture for endometriosis-associated pain: A multicenter randomized single-blind placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2023 Jan 27;S0015-0282(23)00072-9.
177. Myers SP, Cheras PA. The other side of the coin: safety of complementary and alternative medicine. *Med J Aust*. 2004 Aug 16;181(4):222–5.
178. Rapport d'activité | MIVILUDES [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 16]. Available from: <https://www.miviludes.interieur.gouv.fr/publications-de-la-miviludes/rapports-annuels/rapport-dactivit%C3%A9-2021>
179. ici, par France Bleu et France 3 [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 15]. ENQUÊTE - Endométriose : comment des pseudo thérapeutes exploitent la souffrance des femmes. Available from: <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/enquete-endometrioise-comment-des-pseudo-therapeutes-exploitent-la-souffrance-des-femmes-1667501898>
180. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(6):999–1004.
181. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2536–40.
182. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1830–6.
183. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2017 Jul 1;24(5):747–56.
184. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2008 [cited 2023 Mar 14];(2). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004992.pub3/information>
185. Jin X, Ruiz Beguerie J. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;53(3):303–8.
186. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):374-382.e2.
187. Author N. Chapitre 4 : Prise en charge chirurgicale de l'endométriose. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019 Jun 1;41:S140–5.

188. EEL. "Endometriosis – a progressive disease?" Discussion opposing S. Mechsner (pro) to D. Hornung (contra). 5th European Endometriosis Congress (Dec 6, 2019) Available: <https://www.eec2019.com/detailed-programme/>. Accessed 04/04/2020, 2020.
189. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. [Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018 Mar;46(3):156–67.
190. Unger CA, Laufer MR. Progression of endometriosis in non-medically managed adolescents: a case series. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Apr;24(2):e21–23.
191. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2026–31.
192. Savaris RF, Nichols C, Lessey BA. Endometriosis and the Enigmatic Question of Progression. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2014 Jul 1;6(3):121–6.
193. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Nov;191(5):1539–42.
194. O DF, Flores I, Waelkens E, D'Hooghe T. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul 1;50:72–83.
195. Comptour A, Lambert C, Chauvet P, Figuier C, Gremeau AS, Canis M, et al. Long-Term Evolution of Quality of Life and Symptoms Following Surgical Treatment for Endometriosis: Different Trajectories for Which Patients? *J Clin Med*. 2020 Jul 31;9(8):2461.
196. Long Q, Liu X, Guo SW. Surgery accelerates the development of endometriosis in mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Sep;215(3):320.e1–320.e15.
197. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):709–17.
198. Selçuk İ, Bozdağ G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013 Jun 1;14(2):98–103.
199. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010 Aug;21(2):259–65.
200. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*. 2006 Aug;21(8):2171–4.
201. Ballweg ML. Big Picture of Endometriosis Helps Provide Guidance on Approach to Teens: Comparative Historical Data Show Endo Starting Younger, Is More Severe. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2003 Jun 1;16(3, Supplement):S21–6.
202. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jan;208:81–5.
203. Tang Y, Zhao M, Lin L, Gao Y, Chen GQ, Chen S, et al. Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case-control study in China? *BMJ Open*. 2020 Sep 6;10(9):e037095.

204. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, Abdellah MS, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):760.e1-760.e14.
205. Byun J, Peterson CM, Backonja U, Taylor RN, Stanford JB, Allen-Brady KL, et al. Adiposity and Endometriosis Severity and Typology. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Dec;27(7):1516–23.
206. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012 May;27(5):1292–9.
207. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertility and Sterility*. 2012 Dec 1;98(6, Supplement):S1–62.
208. Endometriosis Association | International Organization [Internet]. Endometriosis Association. [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://endometriosisassn.org/about/>
209. Association EndoFrance [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Endofrance : Association Française de lutte contre l'Endométriose. Available from: <https://www.endofrance.org/>
210. Association ENDOMind [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Association ENDOMind. Available from: <https://www.endomind.org/>
211. Site de endoaction ! [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Association EndoAction. Available from: <https://endoaction.jimdofree.com/>
212. Milot L. Le Bébé, c'est pour quand ? [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.livredepoche.com/livre/le-bebe-cest-pour-quand-9782253186304>
213. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1). 2021-1017 Aug 2, 2021.
214. Macaulay AC. Participatory research: What is the history? Has the purpose changed? *Family Practice*. 2017 Jun 1;34(3):256–8.
215. Kitzman H, Dodgen L, Mamun A, Slater JL, King G, Slater D, et al. Community-based participatory research to design a faith-enhanced diabetes prevention program: The Better Me Within randomized trial. *Contemp Clin Trials*. 2017 Nov;62:77–90.
216. Rhodes SD, Malow RM, Jolly C. Community-based participatory research (CBPR): A new and not-so-new approach to HIV/AIDS prevention, care, and treatment. *AIDS Educ Prev*. 2010 Jun;22(3):173–83.
217. Corburn J. Combining community-based research and local knowledge to confront asthma and subsistence-fishing hazards in Greenpoint/Williamsburg, Brooklyn, New York. *Environ Health Perspect*. 2002 Apr;110(Suppl 2):241–8.
218. Ortiz K, Nash J, Shea L, Oetzel J, Garoutte J, Sanchez-Youngman S, et al. Partnerships, Processes, and Outcomes: A Health Equity-Focused Scoping Meta-Review of Community-Engaged Scholarship. *Annu Rev Public Health*. 2020 Apr 2;41:177–99.
219. Barbee L, Kobetz E, Menard J, Cook N, Blanco J, Barton B, et al. Assessing the acceptability of self-sampling for HPV among Haitian immigrant women: CBPR in action. *Cancer Causes Control*. 2010 Mar 1;21(3):421–31.
220. Wieland ML, Njeru JW, Alahdab F, Doubeni CA, Sia IG. Community-Engaged Approaches for Minority Recruitment Into Clinical Research: A Scoping Review of the Literature. *Mayo Clin Proc*. 2021 Mar;96(3):733–43.

221. Duela SR, Zimmerman EB, Vaughn LM, Dias S, Harris J. A Guide to Selecting Participatory Research Methods Based on Project and Partnership Goals. *J Particip Res Methods*. 2022;3(1):10.35844/001c.32605.
222. Houllier F, Joly PB, Merilhou-Goudard JB. Les sciences participatives : une dynamique à conforter. *Natures Sciences Sociétés*. 2017;25(4):418–23.
223. Cornwall A, Jewkes R. What is participatory research? *Social Science & Medicine*. 1995 Dec 1;41(12):1667–76.
224. Doucet M, Pratt H, Dzhenganin M, Read J. Nothing About Us Without Us: Using Participatory Action Research (PAR) and arts-based methods as empowerment and social justice tools in doing research with youth “aging out” of care. *Child Abuse Negl*. 2022 Aug;130(Pt 3):105358.
225. L'étude Nutrinet-Santé [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://etude-nutrinet-sante.fr/link/zone/43-Publications>
226. ComPaRe - Communauté de Patients pour la Recherche [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 28]. ComPaRe - Une communauté de patients pour la recherche. Available from: <https://compare.aphp.fr/>
227. Tran VT, Montori VM, Ravaud P. Is My Patient Overwhelmed?: Determining Thresholds for Acceptable Burden of Treatment Using Data From the ComPaRe e-Cohort. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020 Mar 1;95(3):504–12.
228. Kaye J, Curren L, Anderson N, Edwards K, Fullerton SM, Kanellopoulou N, et al. From patients to partners: participant-centric initiatives in biomedical research. *Nat Rev Genet*. 2012 Apr 3;13(5):371–6.
229. Wicks P, Vaughan TE, Massagli MP, Heywood J. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. *Nat Biotechnol*. 2011 May;29(5):411–4.
230. Tran VT, Ravaud P. Collaborative open platform E-cohorts for research acceleration in trials and epidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020 Aug 1;124:139–48.
231. Tran VT, Ravaud P. COVID-19–related perceptions, context and attitudes of adults with chronic conditions: Results from a cross-sectional survey nested in the ComPaRe e-cohort. *PLOS ONE*. 2020 Aug 6;15(8):e0237296.
232. Tenny S, Brannan JM, Brannan GD. Qualitative Study. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470395/>
233. Huston P, Rowan M. Qualitative studies. Their role in medical research. *Can Fam Physician*. 1998 Nov;44:2453–8.
234. Castleberry A, Nolen A. Thematic analysis of qualitative research data: Is it as easy as it sounds? *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*. 2018 Jun 1;10(6):807–15.
235. Kiger ME, Varpio L. Thematic analysis of qualitative data: AMEE Guide No. 131. *Medical Teacher*. 2020 Aug 2;42(8):846–54.
236. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005 Mar;85(3):257–68.

237. Cohen J. Weighted kappa: Nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological Bulletin*. 1968;70(4):213–20.
238. Black CJ, Craig O, Gracie DJ, Ford AC. Comparison of the Rome IV criteria with the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gut*. 2021 Jun 1;70(6):1110–6.
239. van den Broek AG, Kloek CJJ, Pisters MF, Veenhof C. Validity and reliability of the Dutch STarT MSK tool in patients with musculoskeletal pain in primary care physiotherapy. *PLoS One*. 2021 Mar 18;16(3):e0248616.
240. De Ridder WA, van Kooij YE, Vermeulen GM, Slijper HP, Selles RW, Wouters RM. Test-retest Reliability and Construct Validity of the Satisfaction with Treatment Result Questionnaire in Patients with Hand and Wrist Conditions: A Prospective Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2021 Sep;479(9):2022–32.
241. Selçuk H, Roos EM, Grønne DT, Ernst MT, Skou ST. Agreement Between Self-Reported Information and Administrative Data on Comorbidities, Imaging and Treatment in Denmark – A Validation Study of 38,745 Patients with Knee or Hip Osteoarthritis. *Clin Epidemiol*. 2021 Aug 30;13:779–90.
242. Climie RED, Schultz MG, Nikolic SB, Ahuja KDK, Fell JW, Sharman JE. Validity and reliability of central blood pressure estimated by upper arm oscillometric cuff pressure. *Am J Hypertens*. 2012 Apr;25(4):414–20.
243. Oleksy Ł, Skiba A, Sulowska I, Trębowicz M, Rukasz B, Stolarczyk A, et al. Assessment of Measurement Reliability for the IPN Test in Cardiac Patients. *J Clin Med*. 2020 May 21;9(5):1552.
244. Fleiss JL. *Design and Analysis of Clinical Experiments*. John Wiley & Sons; 2011. 459 p.
245. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2016 Jun 1;15(2):155–63.
246. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*. 1982 Dec;38(4):963–74.
247. McCulloch CE, Lin H, Slate EH, Turnbull BW. Discovering subpopulation structure with latent class mixed models. *Stat Med*. 2002 Feb 15;21(3):417–29.
248. Ferrer-Quintero M, Fernández D, López-Carrilero R, Díaz-Cutraro L, Verdaguer-Rodríguez M, García-Mieres H, et al. Heterogeneity in Response to MCT and Psychoeducation: A Feasibility Study Using Latent Class Mixed Models in First-Episode Psychosis. *Healthcare (Basel)*. 2022 Oct 28;10(11):2155.
249. Jung T, Wickrama K a. S. *An Introduction to Latent Class Growth Analysis and Growth Mixture Modeling*. *Social and Personality Psychology Compass*. 2008;2(1):302–17.
250. Brusco MJ, Shireman E, Steinley D. A comparison of latent class, K-means, and K-median methods for clustering dichotomous data. *Psychol Methods*. 2017 Sep;22(3):563–80.
251. Nick TG, Campbell KM. Logistic regression. *Methods Mol Biol*. 2007;404:273–301.
252. Park HA. *An Introduction to Logistic Regression: From Basic Concepts to Interpretation with Particular Attention to Nursing Domain*. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2013 Apr 1;43(2):154–64.

253. Becker CM, Laufer MR, Stratton P, Hummelshoj L, Missmer SA, Zondervan KT, et al. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project: I. Surgical phenotype data collection in endometriosis research. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1213–22.
254. Vitonis AF, Vincent K, Rahmioglu N, Fassbender A, Buck Louis GM, Hummelshoj L, et al. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1223–32.
255. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.
256. Saha R, Marions L, Tornvall P. Validity of self-reported endometriosis and endometriosis-related questions in a Swedish female twin cohort. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):174-178.e2.
257. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):947–52.
258. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertility and Sterility*. 1999 Apr 1;71(4):701–10.
259. Endometriosis Foundation Website [Internet]. Available from: <https://endometriosisfoundation.org/ephect/>
260. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018 Dec;63(6):766–72.
261. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, Nardone F de C, Nardone C de C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366-373.e8.
262. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 29;17(13):E4683.
263. Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiuve S, et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:9–25.
264. Facchin F, Barbara G, Saita E, Mosconi P, Roberto A, Fedele L, et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015;36(4):135–41.
265. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012 Dec;27(12):3412–6.
266. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1296–301.
267. Ng N, Wahl K, Orr NL, Noga H, Williams C, Allaire C, et al. Endometriosis and Negative Perception of the Medical Profession. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Mar;42(3):248–55.

268. Lukas I, Kohl-Schwartz A, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Häberlin F, et al. Satisfaction with medical support in women with endometriosis. *PLOS ONE*. 2018 Nov 29;13(11):e0208023.
269. Denny E, Mann CH. Endometriosis and the primary care consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jul;139(1):111–5.
270. Agarwal SK, Foster WG, Groessl EJ. Rethinking endometriosis care: applying the chronic care model via a multidisciplinary program for the care of women with endometriosis. *Int J Womens Health*. 2019;11:405–10.
271. Sandelowski M. Sample size in qualitative research. *Research in Nursing & Health*. 1995;18(2):179–83.
272. Tran VT, Porcher R, Falissard B, Ravaud P. Point of data saturation was assessed using resampling methods in a survey with open-ended questions. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016 Dec 1;80:88–96.
273. O’Hara JK, Reynolds C, Moore S, Armitage G, Sheard L, Marsh C, et al. What can patients tell us about the quality and safety of hospital care? Findings from a UK multicentre survey study. *BMJ Qual Saf*. 2018 Sep 1;27(9):673–82.
274. Tran VT, Messou E, Mama Djima M, Ravaud P, Ekouevi DK. Patients’ perspectives on how to decrease the burden of treatment: a qualitative study of HIV care in sub-Saharan Africa. *BMJ Qual Saf*. 2019;28(4):266–75.
275. Yin RK. *Qualitative Research from Start to Finish, Second Edition*. Guilford Publications; 2015. 417 p.
276. Tran VT, Riveros C, Péan C, Czarnobroda A, Ravaud P. Patients’ perspective on how to improve the care of people with chronic conditions in France: a citizen science study within the ComPaRe e-cohort. *BMJ Qual Saf*. 2019 Nov;28(11):875–86.
277. Marks DF, Yardley L. *Research Methods for Clinical and Health Psychology*. SAGE; 2004. 268 p.
278. d’Oliveira AFPL, Diniz SG, Schraiber LB. Violence against women in health-care institutions: an emerging problem. *The Lancet*. 2002 May 11;359(9318):1681–5.
279. Kundu S, Wildgrube J, Schippert C, Hillemanns P, Brandes I. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients’ Perspective. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 May;75(5):462–9.
280. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2009 Jan;91(1):32–9.
281. Horne AW, Saunders PTK, Abokhrais IM, Hogg L. Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10085):2191–2.
282. Omtvedt M, Bean E, Hald K, Larby ER, Majak GB, Tellum T. Patients’ and relatives’ perspectives on best possible care in the context of developing a multidisciplinary center for endometriosis and adenomyosis: findings from a national survey. *BMC Womens Health*. 2022 Jun 10;22(1):219.

283. Malterud K. Qualitative research: standards, challenges, and guidelines. *Lancet*. 2001 Aug 11;358(9280):483–8.
284. Harrison JD, Auerbach AD, Anderson W, Fagan M, Carnie M, Hanson C, et al. Patient stakeholder engagement in research: A narrative review to describe foundational principles and best practice activities. *Health Expect*. 2019 Jun;22(3):307–16.
285. Bergerum C, Thor J, Josefsson K, Wolmesjö M. How might patient involvement in healthcare quality improvement efforts work—A realist literature review. *Health Expect*. 2019 Oct;22(5):952–64.
286. Nay O, Béjean S, Benamouzig D, Bergeron H, Castel P, Ventelou B. Achieving universal health coverage in France: policy reforms and the challenge of inequalities. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2236–49.
287. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Sep;69(9):893–8.
288. Vitonis AF, Vincent K, Rahmioglu N, Fassbender A, Buck Louis GM, Hummelshoj L, et al. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1223–32.
289. Larroy C. Comparing Visual-Analog and Numeric Scales for Assessing Menstrual Pain. *Behavioral Medicine*. 2002 Jan 1;27(4):179–81.
290. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*. 2005;14(7):798–804.
291. Talari K, Goyal M. Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020 Dec;50(4):398–402.
292. Coughlin SS. Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(1):87–91.
293. Munnangi S, Boktor SW. Epidemiology Of Study Design. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470342/>
294. Brauer C, Thomsen JF, Loft IP, Mikkelsen S. Can we rely on retrospective pain assessments? *Am J Epidemiol*. 2003 Mar 15;157(6):552–7.
295. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, McHugo GJ, Baird JC. Pain assessment in patients with low back pain: comparison of weekly recall and momentary electronic data. *J Pain*. 2006 Mar;7(3):192–9.
296. Nunnink S, Meana M. Remembering the pain: Accuracy of pain recall in endometriosis. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2007 Jan 1;28(4):201–8.
297. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1092–7.
298. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001 Sep;16(9):606–13.

299. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological Methods*. 1996;1(1):30–46.
300. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979 Mar;86(2):420–8.
301. Coughlin SS. Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(1):87–91.
302. Glazier BL, Alden LE. Social Anxiety and Biased Recall of Positive Information: It's Not the Content, It's the Valence. *Behav Ther*. 2017 Jul;48(4):533–43.
303. Dillon DG, Pizzagalli DA. Mechanisms of Memory Disruption in Depression. *Trends Neurosci*. 2018 Mar;41(3):137–49.
304. Previtali D, Boffa A, Di Martino A, Deabate L, Delcogliano M, Filardo G. Recall Bias Affects Pain Assessment in Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Cartilage*. 2022 Dec;13(4):50–8.
305. Gamer M, Lemon J, Singh IFP. irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=irr>
306. Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Statistics in Medicine*. 2012;31(29):3972–81.
307. Bujang MA, Baharum N. Guidelines of the minimum sample size requirements for Kappa agreement test. *Epidemiology, Biostatistics, and Public Health* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 8];14(2). Available from: <https://riviste.unimi.it/index.php/ebph/article/view/17614>
308. Van Liew C, Standridge K, Leon G, Cronan TA. A longitudinal analysis of pain experience and recall in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*. 2019 Mar;22(3):497–506.
309. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Marcattilj V, Baldi A. Endometriosis: A Retrospective Analysis of Clinical Data from a Cohort of 4,083 Patients, With Focus on Symptoms. *In Vivo*. 2022 Apr;36(2):874–83.
310. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, Chen Z, Johnstone EB, Sharp HT, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod*. 2015 Oct;30(10):2427–38.
311. Broderick JE, Stone AA, Calvanese P, Schwartz JE, Turk DC. Recalled pain ratings: a complex and poorly defined task. *J Pain*. 2006 Feb;7(2):142–9.
312. Stone AA, Broderick JE, Shiffman SS, Schwartz JE. Understanding recall of weekly pain from a momentary assessment perspective: absolute agreement, between- and within-person consistency, and judged change in weekly pain. *Pain*. 2004 Jan;107(1–2):61–9.
313. Stone AA, Broderick JE, Kaell AT, DelesPaul PA, Porter LE. Does the peak-end phenomenon observed in laboratory pain studies apply to real-world pain in rheumatoid arthritis? *J Pain*. 2000;1(3):212–7.
314. Redelmeier DA, Kahneman D. Patients' memories of painful medical treatments: real-time and retrospective evaluations of two minimally invasive procedures. *Pain*. 1996 Jul;66(1):3–8.
315. Jensen MP, Mardekian J, Lakshminarayanan M, Boye ME. Validity of 24-h recall ratings of pain severity: biasing effects of "Peak" and "End" pain. *Pain*. 2008 Jul 15;137(2):422–7.

316. Kesse-Guyot E, Andreeva V, Castetbon K, Vernay M, Touvier M, Méjean C, et al. Participant Profiles According to Recruitment Source in a Large Web-Based Prospective Study: Experience From the Nutrinet-Santé Study. *Journal of Medical Internet Research*. 2013 Sep 13;15(9):e2488.
317. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Sep 1;69(9):893–8.
318. Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, Mautone D, Mabrouk M. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2019 Nov 2;24(6):464–74.
319. Ju H, Jones M, Mishra GD. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: Symptom trajectories over 13 years in young adults. *Maturitas*. 2014 Jun 1;78(2):99–105.
320. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur AD and B. lamm: Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 28]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=lamm>
321. Pico-Espinosa OJ, Côté P, Hogg-Johnson S, Jensen I, Axén I, Holm LW, et al. Trajectories of Pain Intensity Over 1 Year in Adults With Disabling Subacute or Chronic Neck Pain. *Clin J Pain*. 2019 Aug;35(8):678–85.
322. Lövgren M, Gustavsson P, Melin B, Rudman A. Neck/shoulder and back pain in new graduate nurses: A growth mixture modeling analysis. *International Journal of Nursing Studies*. 2014 Apr 1;51(4):625–39.
323. Gjeilo KH, Oksholm T, Follestad T, Wahba A, Rustøen T. Trajectories of Pain in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Longitudinal Prospective Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020 Apr 1;59(4):818-828.e1.
324. Nguena Nguéfacq HL, Pagé MG, Katz J, Choinière M, Vanasse A, Dorais M, et al. Trajectory Modelling Techniques Useful to Epidemiological Research: A Comparative Narrative Review of Approaches. *Clin Epidemiol*. 2020 Oct 30;12:1205–22.
325. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):534.e1-6.
326. Lu MY, Niu JL, Liu B. The risk of endometriosis by early menarche is recently increased: a meta-analysis of literature published from 2000 to 2020. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Jan;307(1):59–69.