



Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2023

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement  
le 06, Octobre, 2023 à POITIERS  
par **Madame SOHM Océane**

Endométriose : l'espoir de l'Endotest

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, PU Toxicologie

**Membres** : Madame DUCLAUT Marion, Docteur en Pharmacie, AHU

**Directeur de thèse** : Madame PINET Caroline, MCU Physiologie



## LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

### SECTION PHARMACIE

#### **Professeurs des universités-praticiens hospitaliers**

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Johann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

#### **Professeurs des universités**

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

#### **Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers**

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

#### **Maîtres de conférences**

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

#### **Maîtres de conférences associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

#### **ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## Remerciements

À Madame PINET Caroline sans qui ce projet n'aurait pu aboutir. Merci pour votre gentillesse et votre implication tout au long de ma rédaction. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'aide et les connaissances que vous m'avez apportées.

À Monsieur FAUCONNEAU Bernard d'avoir accepté d'être président du jury. Merci pour le dévouement dont vous faites preuve depuis de nombreuses années pour la Faculté de Pharmacie de Poitiers et ses étudiants dont j'ai fait partie.

À Madame DUCLAUT Marion pour l'intérêt que vous portez à mon travail. Témoin de votre exemplarité depuis de nombreuses années tant sur le plan professionnel que personnel, je suis honorée de votre présence en tant que membre de mon jury.

Aux enseignants, confrères, consœurs, et collègues qui m'ont beaucoup appris. Merci pour les connaissances inculquées et les expériences vécues.

À Antoine pour son soutien indéfectible pendant toute la rédaction de cette thèse. Merci de partager mes épreuves, mes projets, mes échecs et mes réussites. Je suis convaincue que l'avenir nous réserve le meilleur.

À ma famille, mes amis et mes proches, qui ont répondu présent lors des hauts et des bas que j'ai pu traverser, qui m'ont encouragée et motivée. Merci également pour les souvenirs heureux que nous avons eu la chance de partager.

En somme, mille mercis.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>3</b>
<b>Table des abréviations</b> .....	<b>6</b>
<b>Table des tableaux :</b> .....	<b>8</b>
<b>Table des figures :</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction :</b> .....	<b>10</b>
<b>PARTIE A] L'Endométriose : état des lieux</b> .....	<b>11</b>
<b>I. L'endométriose : présentation de la maladie</b> .....	<b>11</b>
1. Épidémiologie .....	11
2. Définition .....	11
3. Formes d'endométriose .....	11
<b>II. Classification de la maladie :</b> .....	<b>12</b>
1. Score de l' <i>American Fertility Society</i> révisé (AFSr) .....	12
2. La classification FOATI .....	14
<b>III. Facteurs de susceptibilité et de risque</b> .....	<b>15</b>
1. Phénotype général associé à l'endométriose .....	15
2. Facteurs de risque menstruels et reproductifs .....	15
3. Facteurs de risque génétiques .....	15
4. Facteurs de risque liés à l'environnement .....	15
<b>IV. Physiopathologie</b> .....	<b>15</b>
1. Théorie des restes embryonnaires ( <i>von Recklinghausen &amp; Russel</i> , années 1890) .....	16
2. Théorie de la métaplasie coelomique ( <i>Ivanov &amp; Meyer</i> , 1898) .....	16
3. Théorie de l'implantation ( <i>Sampson</i> , années 1920) .....	16
4. Théorie de la métastase lymphatique et vasculaire ( <i>Halban &amp; Sampson</i> , années 1920) .....	17
<b>V. Signes cliniques</b> .....	<b>17</b>
<b>VI. Évaluation de la qualité de vie</b> .....	<b>18</b>
<b>VII. Stratégie diagnostique</b> .....	<b>22</b>
1. L'évaluation de la douleur : .....	25
2. Examens de première intention .....	25
3. Examens de seconde intention .....	31
4. Examens de troisième intention et cœlioscopie : .....	37
<b>VIII. Traitements</b> .....	<b>40</b>
1. Les traitements hormonaux .....	41
2. Les traitements antalgiques .....	41
3. La chirurgie .....	41
<b>IX. Impacts de l'endométriose</b> .....	<b>42</b>
1. Endométriose et impacts sur la vie professionnelle .....	42
2. Endométriose et impacts sur les relations de couple .....	42
3. Endométriose et Infertilité .....	42
<b>X. Évolution de l'endométriose</b> .....	<b>42</b>
1. Progression naturelle de la maladie .....	42

2.	Endométriose et cancer .....	43
3.	Endométriose et grossesse .....	43
<b>XI.</b>	<b>Endométriose et Fertilité .....</b>	<b>43</b>
1.	La conservation de gamète .....	43
2.	L'AMP .....	43
3.	La chirurgie.....	44
	<b><i>PARTIE B] Évaluation de l'intérêt du test par un questionnaire .....</i></b>	<b><i>46</i></b>
<b>I.</b>	<b>Objectifs de l'étude .....</b>	<b>46</b>
<b>II.</b>	<b>Méthodologie.....</b>	<b>46</b>
1.	Le questionnaire .....	46
2.	Diffusion du questionnaire.....	47
3.	Population cible .....	47
4.	Les données : collecte et analyse .....	48
<b>III.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>48</b>
1.	Échantillon .....	48
2.	Réponses relatives aux douleurs de règles et à l'endométriose.....	53
3.	Réponses relatives au test .....	66
<b>IV.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>71</b>
1.	Échantillon .....	71
2.	Réponses relatives aux douleurs de règles et à l'endométriose.....	72
3.	Réponses relatives au test .....	80
<b>V.</b>	<b>Conclusion de l'enquête .....</b>	<b>82</b>
	<b><i>PARTIE C] L'Endotest : Un nouveau test de diagnostic ? .....</i></b>	<b><i>84</i></b>
<b>I.</b>	<b>Présentation de Ziwig et de l'Endotest.....</b>	<b>84</b>
1.	Présentation de l'entreprise Ziwig.....	84
2.	Présentation du test .....	84
<b>II.</b>	<b>Intérêt des Micro-ARN.....</b>	<b>86</b>
1.	Définition :.....	86
2.	Rôle des microARN .....	86
3.	Mécanisme d'action des microARN.....	86
4.	Localisations des microARN .....	87
5.	Méthodes de dosage des microARN .....	88
6.	Stabilité des miARN circulants .....	88
7.	Lien entre les microARN et la physiopathologie .....	88
<b>III.</b>	<b>Développement de l'Endotest .....</b>	<b>91</b>
1.	Étude ENDO-miARN prospective monocentrique .....	91
2.	Étude de validation externe prospective multicentrique.....	97
	<b><i>Conclusion .....</i></b>	<b><i>101</i></b>
	<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b><i>103</i></b>
	<b><i>Webographie.....</i></b>	<b><i>106</i></b>
	<b><i>Annexes .....</i></b>	<b><i>109</i></b>
	<b><i>Résumé et mots-clés .....</i></b>	<b><i>126</i></b>

## Table des abréviations

AFS : *American Fertility Society*

AFSr : score de l'*American Fertility Society* révisé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMP : Aide Médicale à la Procréation

ARN : AcideRiboNucléique

ARNm : AcideRiboNucléique messenger

ARS : Agence Régionale de Santé

ASC : Aire Sous la Courbe

ASC ROC : Aire Sous la Courbe ROC

CI : Contre-Indication

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CRV : Cloison Recto Vaginale

CSP : Code de Santé Publique

CV : CardioVasculaire

DGCR8 : *Di George Critical Region 8*

EER : Echo-Endoscopie Rectale

EEV : Échographie EndoVaginale

ETV : Échographie TransVaginale

EHP30 : *Endometriosis Health Profile*

ENS : Échelle Numérique Subjective

EVA : Échelle Visuelle Analogique

FIV : Fécondation In Vitro

FOATI : Foyer Ovaire Adhérence Trompe Inflammation

GTP : Guanosine Tri Phosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

IA : Intelligence Artificielle

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LUS : Ligament Utero Sacré

LCR : Liquide CéphaloRachidien

Micro-ARN : micro-AcideRiboNucléique

MOS SF-36 : *Medical Outcome Study Short Form (36)*

MR : IRM pelvienne

NHP : *Nottingham Health Profile*

NGS : *Next-Generation Sequencing*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RISC : *Rna Induced Silencing Complex*

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

RT-PCR : *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*

SAS : Société par Actions Simplifiée

TRBP : *Transactivation reponse element RNA-Binding Proteine*

TECAR : *Transfert Energy Capacitif And Resistif*

TVUS : *TransVaginal UltraSound*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

WHOQOL : *World Health Organization Quality of Life Assessment*

## Table des tableaux :

Tableau 1 : Cotation de la lésion péritonéale la plus sévère (d'après le CNGOF (3)).....	12
Tableau 2 : Cotation des lésions ovariennes droites et gauches les plus sévères. Puis les scores obtenus pour l'ovaire droit et l'ovaire gauche doivent être additionnés pour obtenir le score final (d'après le CNGOF (3)). .....	13
Tableau 3 : Cotation des adhérences annexielles au niveau des ovaires droit et gauche et des trompes droite et gauche. Les scores obtenus doivent ensuite être additionnés pour obtenir le score final (d'après le CNGOF (3)).....	13
Tableau 4 : Cotation de l'oblitération du cul de sac de Douglas. Le score obtenu doit par la suite être additionné pour obtenir le score final (d'après le service gynécologique du GROUPE HOSPITALIER DE LA PITIÉ SALPÊTRIÈRE (4)) .....	13
Tableau 5: Le score final est obtenu par l'addition des scores précédemment obtenus grâce aux tableaux 1,2,3 et 4 (d'après le CNGOF (3)).....	14
Tableau 6 : Classification FOATI, (d'après le CNGOF (3)) .....	14
Tableau 7 : Comparatif des échelles génériques, en sachant que la lettre Q représente le nombre de questions présentes dans le questionnaire.....	21
Tableau 8 : Performances diagnostiques de l'échographie en fonction de la localisation de l'endométrieuse. Le tableau a été réalisé à partir de données extraites de l'argumentaire de l'HAS 2017 sur la prise en charge de l'endométrieuse (27).....	28
Tableau 9 : Evaluation de la précision de l'examen clinique de routine (per vaginam, PV) seul puis combiné avec échographie transvaginale (TVS) pour le diagnostic préchirurgical et non invasif de l'endométrieuse, extrait d'un tableau d'Hudelist et al.(29).....	30
Tableau 10 : Comparaison des performances globales de l'EEV et de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'endométrieuse pelvienne (32) .....	34
Tableau 11: Comparaison des performances de l'EEV et de l'IRM par localisation d'endométrieuse pelvienne profonde postérieure (27) .....	35
Tableau 12 : Synthèse des avantages & inconvénients de l'EEV et de l'IRM d'après des informations tirées de l'HAS (27), d'ameli.fr (36) (37), et d'endofrance.org (38)(39) .....	36
Tableau 13 : Performances diagnostiques de différentes techniques d'échographie et de l'EER dans le diagnostic de l'endométrieuse rectosigmoïdienne. Le tableau a été réalisé à partir des données extraites de l'argumentaire de l'HAS 2017 sur la prise en charge de l'endométrieuse, page 77, 78 et 80 (27).....	38
Tableau 14 : Synthèse des avantages et des inconvénients de la coelioscopie d'après ameli.fr (42) et la fiche « coelioscopie » du CNGOF (43) .....	40
Tableau 15 : Nombre de femmes par classe d'âge et proportion de cette tranche d'âge dans l'échantillon. ....	49
Tableau 16 : Effectifs et proportions de chaque classe d'âge de l'échantillon et de la population française selon l'INSEE.....	50
Tableau 17 : Effectifs observés et calculés obtenus. ....	50
Tableau 18 : Effectifs par classe d'âge de notre échantillon, ainsi que leur fréquence. ....	52
Tableau 19 : Effectifs de chaque catégorie d'âge selon leur réponse à la question n° 2 sans les personnes qui ont indiqué « je ne sais pas si c'est normal » à cette question. ....	54
Tableau 20 : Réponses croisées de notre échantillon à la question n° 5 et n° 7 .....	59
Tableau 21 : Réponses aux questions 5 et 7 des femmes symptomatiques qui ont répondu « je ne prends aucun médicament » .....	65
Tableau 22 : Comparaison de différentes méthodes de dosage des microRNA circulants (71)88	

Tableau 23 : Caractéristiques démographiques des cohortes de développement et de validation. ....	98
---	----

**Table des figures :**

Figure 1 : Examens de première intention à la recherche d’une endométriose (HAS & CNGOF décembre 2017) .....	23
Figure 2 : Examens de soins de deuxième intention à la recherche d'une endométriose (HAS & CNGOF décembre 2017) .....	23
Figure 3 : Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles). Démarche diagnostique (HAS & CNGOF décembre 2017) .....	24
Figure 4 : Échelle visuelle analogique, règlette avec un curseur au recto permettant au patient de situer sa douleur. Au verso le praticien peut lire le chiffre correspondant à la douleur du patient (situé entre 1 et 10) (28) .....	25
Figure 5 : Diagramme circulaire des pourcentages de femmes de l’enquête selon la catégorie d’âge (Q1). .....	49
Figure 6 : Diagramme circulaire représentant la fréquence des dysménorrhées supérieures ou égales à 8 sur 10 .....	55
Figure 7 : Histogramme des symptômes cochés parmi ceux proposés à la question 5.....	56
Figure 8 : Histogramme du nombre de femmes présentant 0,1,2,3,4 ou 5 symptômes évoqués à la question 5.....	57
Figure 9 : Diagramme circulaire représentant l’impact des symptômes de la question 5 au niveau personnel et professionnel .....	58
Figure 10 : Diagramme circulaire représentant la communication des femmes souffrantes ou non avec les professionnels de santé .....	59
Figure 11 : Histogramme des professionnels a qui se sont confiées les 152 femmes symptomatiques de notre panel.....	60
Figure 12 : Diagramme circulaire représentant les 295 réponses de la question n° 9 .....	63
Figure 13 : Histogramme des classes de médicaments utilisés pour soulager les symptômes évoqués à la question 5. ....	64
Figure 14 : Diagramme circulaire représentant l’intérêt perçu de l’échantillon pour le test (Q14).....	66
Figure 15 : Diagramme circulaire représentant les réponses indiquées à la question n° 15 par les personnes non diagnostiquées de notre échantillon (262 personnes sur 309). .....	68
Figure 16 : Diagramme circulaire représentant les réponses indiquées à la question n° 15 par les personnes non diagnostiquées et symptomatiques de notre échantillon (163 personnes sur 309).....	69
Figure 17 : Histogramme en bâton représentant les réponses des personnes non diagnostiquées à la question n°15, avec en rose les femmes symptomatiques et en bleu les femmes asymptomatiques. ....	69
Figure 18 : Diagramme circulaire représentant les 309 données issues de la question n° 17..	70
Figure 19 : Histogramme des 151 réponses à la Q17 des femmes symptomatiques (d’après Q5), sans diagnostic d’endométriose (d’après Q10), et volontaires (en violet foncé) ou demandant un avis médical (en rose), avec en gris le cumul des données en violet et en rose) .....	71
Figure 20 : Biogénèse des miARN (69).....	87

## **Introduction :**

Le 14 février 2022 a été publié un dossier de presse rédigé par le gouvernement afin de mettre en place une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose.

Dans ce dossier, les différents points à travailler étaient les suivants :

- Placer la France aux avant-postes de la recherche et de l'innovation sur l'endométriose
- Garantir un diagnostic rapide et l'accès à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire
- Communiquer, former et informer l'ensemble de la société sur cette pathologie

Un nouveau test de diagnostic non-invasif était également mentionné dans ce dossier : L'Endotest.

Après cette lecture, j'ai voulu en apprendre un peu plus sur ce test et ai effectué mes premières recherches.

D'après le site de l'entreprise française ZIWIG, à l'origine de l'Endotest, celui-ci permettrait un diagnostic facile, rapide et fiable de l'endométriose.

Cette innovation a suscité mon intérêt et c'est la raison pour laquelle j'ai choisi ce sujet. Cette thèse a donc pour but de faire un point sur les moyens actuels de diagnostic de l'endométriose, et d'évaluer l'intérêt de ce nouveau test de diagnostic.

Pour répondre au sujet « l'endométriose : l'espoir de l'endotest » , cette thèse s'articule autour de trois objectifs :

### 1/ Communiquer sur l'endométriose

Même si depuis quelques années, on entend de plus en plus parler de l'endométriose grâce à la médiatisation de cette pathologie, aux associations de lutte contre l'endométriose, et à la libération de la parole des femmes, il faut continuer de sensibiliser la population à cette maladie.

2/ Évaluer l'intérêt de ce test

Notamment auprès de la population générale.

3/ Présenter les avantages et les inconvénients de ce test

Afin de porter un regard objectif et scientifique sur ses bénéfices et d'évaluer s'il peut avoir sa place dans la stratégie du diagnostic de l'endométriose.

## **PARTIE A] L'Endométriose : état des lieux**

### **I. L'endométriose : présentation de la maladie**

#### **1. Épidémiologie**

A l'échelle mondiale : l'endométriose touche près de 10 % des femmes en âge de procréer, soit 190 millions de personnes d'après l'OMS (1).

En France : l'endométriose touche entre 1,5 et 2,5 millions de femmes en âge de procréer, soit une femme sur 10 (2).

#### **2. Définition**

Définition de l'OMS : l'endométriose est une maladie qui se caractérise par le développement de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus (1).

#### **3. Formes d'endométriose**

L'endométriose se définit par de l'endomètre en dehors de l'utérus.

On distingue 3 formes anatomo-cliniques d'endométriose :

L'endométriose superficielle : limitée à la surface du péritoine.

L'endométriose profonde : qui infiltre l'espace rétro-péritonéal (à plus de 5 mm sous la surface du péritoine) ou les viscères (rectum, vagin, utérus, vessie, uretère, intestin grêle, etc.).

L'endométriose ovarien : qui est un kyste endométriosique de l'ovaire.

On notera que ces formes peuvent être associées entre elles.

Il existe plus rarement des formes extra-pelviennes : l'endométriose diaphragmatique et thoracique.

L'adénomyose est un cas particulier qui se définit par la présence de muqueuse utérine (endomètre) à l'intérieur de la couche musculaire de l'utérus (myomètre).

L'adénomyose pourrait être appelée « endométriose interne », même si, à proprement parler ce n'est pas de l'endométriose. C'est une forme particulière dans laquelle la jonction entre l'endomètre et le myomètre présente des anomalies. On observe donc de l'endomètre dans le myomètre utérin. Ce n'est pas de l'endométriose selon la définition *stricto sensu*, car on reste dans la cavité utérine, mais elle peut cependant avoir des retentissements au niveau clinique.

## II. Classification de la maladie :

Il existe différents systèmes de classification de l'endométriose. Les deux principaux sont l'AFSr et le FOATI.

### 1. Score de l'*American Fertility Society* révisé (AFSr)

Ce score classe l'endométriose en quatre stades à partir d'une évaluation de certains paramètres (localisation des lésions, présence d'adhérences...), comme présenté dans les tableaux ci-dessous (Tableaux 1 à 4).

Tableau 1 : Cotation de la lésion péritonéale la plus sévère (d'après le CNGOF (3))

Péritoine	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6

Tableau 2 : Cotation des lésions ovariennes droites et gauches les plus sévères. Puis les scores obtenus pour l'ovaire droit et l'ovaire gauche doivent être additionnés pour obtenir le score final (d'après le CNGOF (3)).

Ovaire Droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire Gauche	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20

Tableau 3 : Cotation des adhérences annexielles au niveau des ovaires droit et gauche et des trompes droite et gauche. Les scores obtenus doivent ensuite être additionnés pour obtenir le score final (d'après le CNGOF (3))

Ovaire droit	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhérent sur toute la circonférence), compter 16		

Tableau 4 : Cotation de l'oblitération du cul de sac de Douglas. Le score obtenu doit par la suite être additionné pour obtenir le score final (d'après le service gynécologique du GROUPE HOSPITALIER DE LA PITIÉ SALPÊTRIÈRE (4))

<b>Partielle</b>	4
<b>Total</b>	40

### Résultat :

Le score obtenu permet, selon la grille ci-dessous (Tableau 5), d'avoir le stade de la maladie.

Tableau 5: Le score final est obtenu par l'addition des scores précédemment obtenus grâce aux tableaux 1,2,3 et 4 (d'après le CNGOF (3))

Stade I	Endométriose minime	Score entre 1 et 5
Stade II	Endométriose modérée	Score entre 6 et 15
Stade III	Endométriose moyenne	Score entre 16 et 40
Stade IV	Endométriose sévère	Score > 40

## 2. La classification FOATI

Même si l'AFSr est la classification la plus couramment utilisée, il en existe d'autres, notamment la classification FOATI (Tableau 6). Cette dernière permet de décrire et d'attribuer un score à des lésions endométriosiques, et prend également en compte le facteur inflammatoire.

Tableau 6 : Classification FOATI, (d'après le CNGOF (3))

Facteurs principaux	0	1	2	3
F ( foyer-péritoine) Diamètre cumulé	Sans lésion	< 1cm	1 à 5 cm	< 5 cm ou profond
O (endométriome ovarien) Mensuration par échographie ou autre imagerie*	Sans lésion	< 1 cm	1-5 cm	< 5 cm ou bilatéral
A (adhérence) avant toute lyse*	Sans lésion	Mobilité trompe et ovaire conservée	Conservation partielle mobilité trompe et/ou ovaire	Absence mobilité trompe et/ou ovaire
T (trompe = HSG ou autre)**	Sans lésion	Occlusion partielle (proximale ou distale)	Occlusion totale d'un côté + partielle de l'autre	Occlusion totale, bilatérale et permanente
I (inflammation)**	Hypervascularisation, Saignement au contact + si > 50 % de lésions rouges, sinon –			
C.D.S (cul-de-sac)	Sans lésion	Lésions superficielles des ligaments utérosacrés	Lésions profondes des ligaments utérosacrés	Septum recto-vaginal
Autres : E (intestins) U (urinaires)				
* Ajouter D, G si lésions unilatérales ou très asymétriques ** Facteurs additionnels				

### **III. Facteurs de susceptibilité et de risque**

#### **1. Phénotype général associé à l'endométriose**

Les femmes atteintes d'endométriose présenteraient plus de grains de beauté et de taches de rousseur que les femmes non malades (5)(6)(7) et auraient également un IMC plus bas (8)(9).

#### **2. Facteurs de risque menstruels et reproductifs**

La prévalence de cette pathologie serait augmentée chez les femmes présentant une ménarche précoce (10), des cycles courts (11), ou encore un volume menstruel important (12). Au contraire, chez les femmes multipares, elle serait plus faible (13).

#### **3. Facteurs de risque génétiques**

On observe que la probabilité d'être malade est également augmentée lorsqu'un membre de la famille est atteint (14).

Selon une revue systématique de 2020 (15), certains variants génétiques seraient associés à l'endométriose et pourraient expliquer la prédisposition familiale de cette pathologie.

#### **4. Facteurs de risque liés à l'environnement**

Des facteurs de risque environnementaux sont également suspectés. Une revue systématique de 2019 a retrouvé une association significative entre certains produits chimiques organochlorés (par exemple les dioxines, PCB, pesticides) et l'endométriose (16).

### **IV. Physiopathologie**

De très nombreuses théories ont été avancées pour tenter d'élucider la physiopathologie de l'endométriose (17) (18) (19) (20), nous allons présenter succinctement les plus connues d'entre elles.

### **1. Théorie des restes embryonnaires (*von Recklinghausen & Russel*, années 1890)**

Des cellules embryonnaires résiduelles d'origine mullérienne se développeraient sous l'influence de stimuli spécifiques.

### **2. Théorie de la métaplasie cœlomique (*Ivanov & Meyer*, 1898)**

Le revêtement épithélial de la cavité cœlomique (cavité péritonéale) posséderait un potentiel de transformation en tissu endométrial sous l'influence de divers facteurs déclenchants. Par extension, la théorie de l'induction avancée par *Levander* et *Normann* de 1955 (21) suppose que le tissu endométrial eutopique serait à l'origine de ce processus métaplasique en libérant des facteurs endogènes.

### **3. Théorie de l'implantation (*Sampson*, années 1920)**

Des fragments d'endomètre atteindraient le pelvis par un reflux menstruel rétrograde à travers les trompes de Fallope, s'implanteraient sur le péritoine et les organes génitaux, proliféreraient et formeraient des adhérences.

Cependant, ce reflux serait physiologique dans 90 % des cas (22) et les cellules d'endomètre ectopique sont normalement détruites. Par conséquent, d'autres éléments conditionneraient la greffe endométriale et la survenue de la maladie.

La dérégulation immunitaire et hormonale associée à un mécanisme de néoangiogenèse sont majoritairement incriminés (23).

Des variants génétiques (15), des modifications épigénétiques, le stress oxydatif, et la dérégulation de certains miARN pourraient également jouer un rôle dans le développement de la pathologie (19) (24).

#### **4. Théorie de la métastase lymphatique et vasculaire (Halban & Sampson, années 1920)**

L'endométriose pourrait résulter d'une dissémination par voie lymphatique et hématogène des cellules endométriales.

Aujourd'hui, la théorie de l'implantation est la plus plausible et la plus acceptée, cependant ni cette hypothèse, ni les autres théories décrites expliquent la physiopathologie complexe de l'endométriose et l'hétérogénéité de ses phénotypes.

Des études sont toujours en cours pour tenter d'élucider sa pathogenèse. Par exemple, un article publié en 2023 dans le journal Nature soutient l'idée qu'une bactérie, le *Fusobacterium nucleatum*, présente dans le vagin et l'utérus pourrait contribuer à l'apparition et à la multiplication des lésions d'endométriose.

Comprendre la pathogenèse de l'endométriose est essentiel, car cela pourrait permettre de définir des biomarqueurs utiles au diagnostic, d'améliorer la prise en charge des patientes voire de trouver un traitement curatif.

#### **V. Signes cliniques**

Les symptômes varient d'un individu à un autre. Certaines femmes sont asymptomatiques, d'autres au contraire peuvent avoir des symptômes ayant un réel impact sur leur qualité de vie, et cela quelle que soit la forme d'endométriose dont elles sont atteintes.

Les symptômes les plus fréquents sont les suivants :

- Des dysménorrhées : règles douloureuses (symptôme le plus précoce, le plus fréquent),
- Des douleurs pelviennes chroniques,
- Des dyspareunies : douleurs pendant et/ou après un rapport sexuel,
- Des douleurs lors de la défécation (à recrudescence cataméniale),
- Des troubles digestifs (ballonnements, nausées),
- Des troubles urinaires (pollakiurie, dysurie, douleurs per- ou post-mictionnelles),
- De l'infertilité est également retrouvée fréquemment,

- Autres : de la fatigue, une dépression, de l'angoisse, ...

On constate également que certains symptômes peuvent être liés à la localisation des lésions. Par exemple, une douleur à la défécation avec recrudescence menstruelle est associée à une atteinte vaginale postérieure avec infiltration de l'aire postérieure recto-vaginale par l'endométriose.

Une étude de 2008 (25) afférente au diagnostic de l'endométriose avait pour but de déterminer la valeur des symptômes signalés par les patientes afin de savoir si des symptômes spécifiques étaient fortement indicatifs de l'endométriose. D'après les résultats, par rapport aux témoins, les femmes atteintes d'endométriose présentaient des risques accrus de douleurs abdominopelviennes, de dysménorrhées, de ménorragies, d'hypofertilité, de dyspareunies et/ou saignements post-coïtaux. Il a également été constaté que ces femmes consultaient leur médecin plus fréquemment que les témoins et avaient un plus fort taux d'absentéisme.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques de cette maladie, en revanche il est nécessaire de les prendre en considération. D'une part, il faut soulager autant que possible les patientes et d'autre part, devant ce tableau clinique, il faudra dans certains cas effectuer une démarche diagnostique comme présentée sur les Figures 1-3.

Outre la recherche de ces symptômes lors d'un entretien avec la patiente, il est nécessaire d'utiliser des outils permettant d'évaluer sa qualité de vie, ce que nous détaillerons dans la partie suivante.

## **VI. Évaluation de la qualité de vie**

Il existe plusieurs questionnaires pour l'évaluation de la qualité de vie (26). On peut citer, entre autres : le MOS SF-36, le NHP et le WHOQOL qui sont des échelles génériques ou encore l'EHP30 qui est une échelle spécifique (EHP-5 dans sa version courte). Nous allons en présenter quelques-uns.

Le MOS SF-36 (Annexe 1) est un questionnaire généraliste destiné à permettre le recueil du point de vue des patientes sur leur propre état de santé. C'est une échelle de qualité de vie liée à la santé.

Il est composé de 36 questions, réparties en 8 dimensions :

- L'activité physique
- La vie et les relations avec les autres
- Les douleurs physiques
- La santé générale perçue
- La vitalité
- Les limitations dues à l'état psychique
- Les limitations dues à l'état physique
- La santé psychique

Chaque question est évaluée sur une échelle comportant 3, 5 ou 6 niveaux de réponses possibles (sauf pour la question 4 et la question 5). Les 8 dimensions permettent de calculer deux scores de la qualité de vie des individus : le score composite physique (SCP) et le score composite mental (SCM). Plus le score est élevé, plus la capacité du patient est importante.

Le SF-12 correspond à la version courte du SF-36, c'est une échelle de qualité de vie liée à la santé (comme le SF-36). Elle est composée de 12 questions, réparties dans les 8 mêmes dimensions que le SF-36. Plus le score est élevé, plus la capacité du patient est importante comme pour le SF-36.

Le NHP : (cf Annexe 2)

Cet indicateur, fournit un profil de « santé perçue » qui permet d'évaluer la qualité de vie en rapport avec la santé.

Il se présente sous la forme d'un questionnaire composé de 38 questions auxquelles le sujet est invité à répondre par oui ou par non.

Les réponses sont regroupées par rubriques : mobilité, isolement social, douleur, réactions émotionnelles, énergie et sommeil.

On note 1 point, pour une réponse positive, 0 point, pour une réponse négative.

Chaque item est affecté d'un coefficient.

On obtient ainsi, pour chaque patient, un score compris entre 0 et 100 pour chaque rubrique. Ce pourcentage correspond au degré de difficultés qu'il perçoit dans le domaine de chacune des rubriques.

### Le WHOQOL-BREF (cf Annexe 3)

L'objectif de ce questionnaire composé de 26 questions est d'évaluer quatre facteurs de qualité de vie :

- La santé physique : douleur, sommeil, énergie, mobilité, activité, dépendance aux traitements,
- La santé mentale : émotions, pensées, apprentissage, mémoire/concentration, estime de soi, ...
- Les relations sociales : relations personnelles, soutien social, activité sexuelle,
- L'environnement : liberté, sécurité, ressources, accessibilité et qualité des soins, accès aux informations, loisirs, logement, transport.

On calcule alors un score brut selon les réponses données aux questions dans chaque domaine puis on obtient un score transformé grâce à une grille.

NB : Il existe une forme plus longue de ce questionnaire.

Ces différents questionnaires et leurs objectifs sont résumés dans le tableau suivant (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Comparatif des échelles génériques, en sachant que la lettre Q représente le nombre de questions présentes dans le questionnaire

Questionnaires	Objectifs	Q
SF-36	Évalue la santé physique et mentale d'un individu. 8 dimensions de la santé (activités physiques/sociales, résistance morale, physique et émotionnelle pour accomplir les tâches quotidiennes, douleur physique, santé mentale générale, vitalité, perception de l'état de santé en général).	36
SF-12	Indice pour la santé physique et mentale (0-100).	12
NHP	Perception de la santé physique, psychique et émotionnelle. 6 dimensions : le sommeil, la mobilité physique, l'énergie, la douleur, les réactions émotionnelles, l'isolement social. Très simple à utiliser (réponse binaire)	38
WHOQOL 100	Intègre la dimension financière. 6 domaines : physique, psychologique, degré d'indépendance, relation sociale, environnement, spiritualité.	100
WHOQOL-BREF	4 échelles de réponse à 5 points : intensité, capacité, fréquence et évaluation d'états ou de comportements.	26

L'EHP30 est un questionnaire spécifique à l'endométriose, comportant 30 questions. Les patientes peuvent répondre par :

« jamais » ; « rarement » ; « parfois » ; « souvent » ; « toujours » aux questions posées.

L'EHP5 est la version courte du précédent (cf Annexe 4).

À l'heure actuelle, aucun questionnaire ne permet d'établir le diagnostic d'endométriose. Cependant, ils permettent de décrire l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patientes, et de mettre en place des mesures pour améliorer leur bien-être.

Cette évaluation est à réaliser en parallèle du diagnostic (qui comporte plusieurs étapes comme nous le verrons dans la partie suivante) mais également après la médication afin de mesurer la réponse aux traitements.

## **VII. Stratégie diagnostique**

L'errance diagnostique est en moyenne de 7 ans. Elle peut s'expliquer par une faible spécificité des symptômes, le tabou autour des règles, la banalisation des douleurs menstruelles ou la méconnaissance de la maladie (par les soignants, le grand public, ou les femmes elles-mêmes).

Pour réduire ce délai, une stratégie diagnostique a été mise en place. Elle est résumée dans les Figures 1-3 (27). En premier lieu, il s'agit d'évaluer la douleur de la patiente se plaignant de symptômes douloureux pelviens chroniques (intensité et retentissement).

Puis de rechercher des symptômes évocateurs d'endométriose telle qu'une dysménorrhée intense avec une résistance aux antalgiques de niveau I pouvant induire des absentéismes, ou une infertilité.

Au final, il faudra chercher des symptômes localisateurs d'endométriose profonde, comme par exemple des dyspareunies profondes, des douleurs à la défécation cycliques, ou encore des signes urinaires cycliques.

Après la recherche de ces différents symptômes, il est nécessaire de réaliser les examens de première intention tel qu'un examen clinique et pelvien (si possible) ainsi qu'une échographie pelvienne de première ligne.

Si les examens effectués en première intention révèlent des signes localisateurs d'endométriose profonde, un endométriome, ou que la patiente présente une infertilité, il faudra réaliser des examens de deuxième voire de troisième intention à la recherche d'endométriose profonde.

Les examens de deuxième intention sont l'examen pelvien orienté (effectué par un clinicien référent), l'IRM pelvienne (interprétée par un radiologue référent) et l'échographie endovaginale (faite par un échographiste référent).

Les examens de troisième intention quant à eux sont réalisés à la demande du spécialiste.

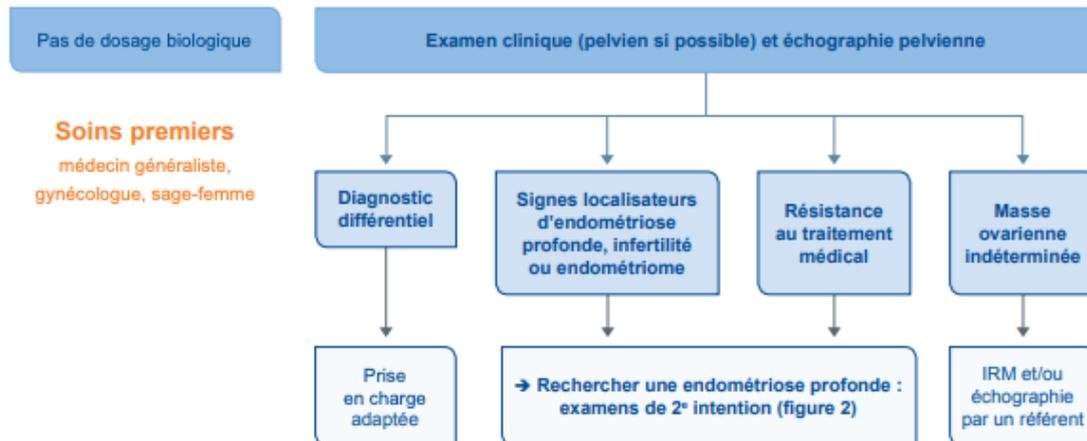


Figure 1 : Examens de première intention à la recherche d'une endométriose (HAS & CNGOF décembre 2017)

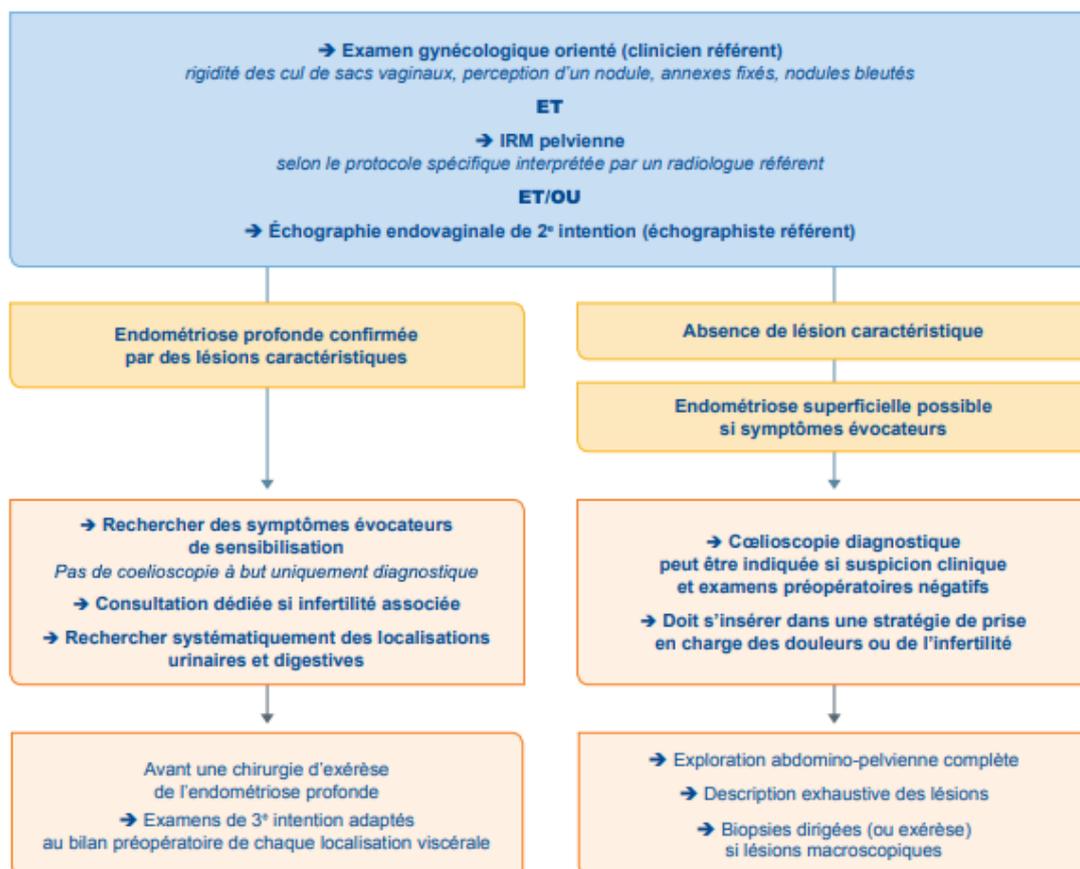


Figure 2 : Examens de soins de deuxième intention à la recherche d'une endométriose (HAS & CNGOF décembre 2017)

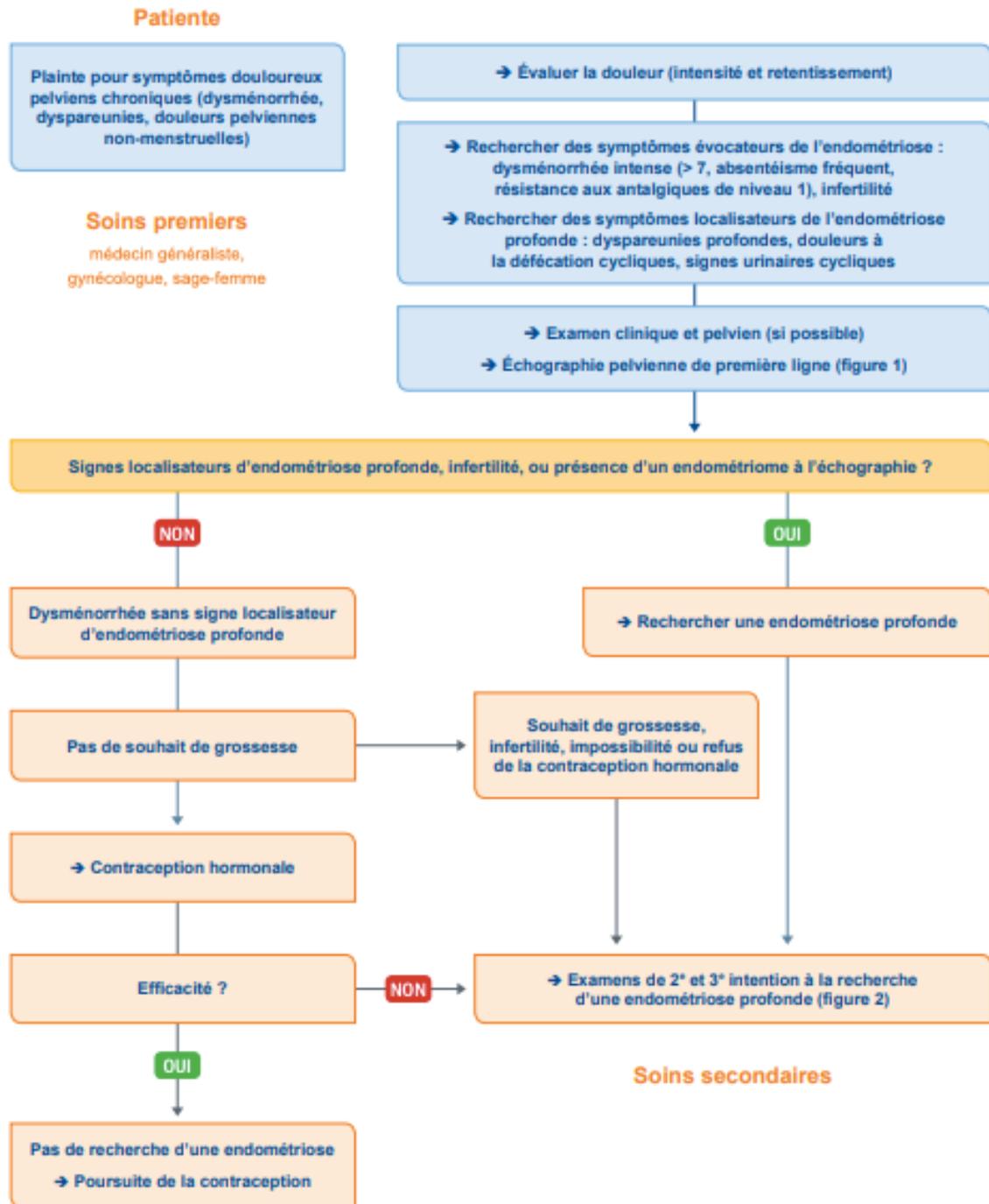


Figure 3 : Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles). Démarche diagnostique (HAS & CNGOF décembre 2017)

Nous allons présenter les différents outils ou méthodes disponibles à l'heure actuelle pour évaluer la douleur et diagnostiquer la maladie.

## 1. L'évaluation de la douleur :

Cette évaluation peut se faire selon deux échelles, soit l'échelle visuelle analogique, soit l'échelle numérique subjective.

L'échelle visuelle analogique (EVA) est fréquemment utilisée pour mesurer l'intensité de la douleur (voir Figure 4).

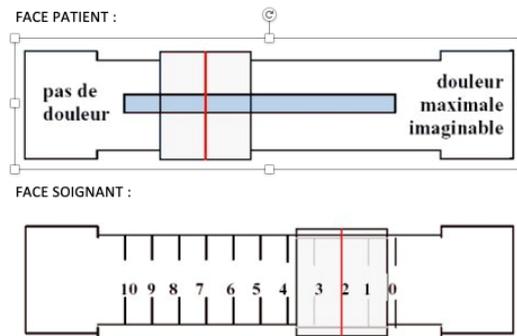


Figure 4 : Échelle visuelle analogique, réglette avec un curseur au recto permettant au patient de situer sa douleur. Au verso le praticien peut lire le chiffre correspondant à la douleur du patient (situé entre 1 et 10) (28)

L'échelle numérique subjective (ENS) peut aussi être utilisée pour l'évaluation de la douleur.

Le patient doit attribuer un chiffre à l'intensité de sa douleur :

0 étant l'absence de douleur et 10 la douleur maximale imaginable.

## 2. Examens de première intention

Dès lors que des symptômes évocateurs ou localisateurs d'endométriose sont exprimés par une patiente, il faut réaliser les examens de première intention qui sont l'examen gynécologique et l'échographie pelvienne, que nous allons détailler juste après. Ces examens permettent d'observer le pelvis, et donc de contribuer au diagnostic de l'endométriose. Ils permettent également le diagnostic différentiel d'autres maladies pouvant mimer des symptômes d'endométriose. Ils sont réalisés en premier lieu car ils sont normalement indolores et rapides.

a. *L'examen gynécologique*

Au cours d'un examen gynécologique, le professionnel de santé réalisera dans un premier temps un examen au spéculum (qui permet d'observer le vagin et le col de l'utérus). Dans un second temps, un toucher vaginal sera effectué pour apprécier la taille, la sensibilité et la mobilité de l'utérus et des ovaires.

Lors de cet examen gynécologique, les signes suivants sont recherchés :

- Des lésions bleutées vaginales à l'examen au spéculum (en particulier au niveau rétro-cervical et au niveau de la paroi vaginale postérieure) ;
- Des nodules au niveau des ligaments utérosacrés ou du cul-de-sac de Douglas lors de la palpation ;
- Une douleur à la mise en tension des ligaments utérosacrés ;
- Un utérus rétro versé ;
- Des annexes fixées au toucher vaginal.

Les lésions mamelonnées bleutées sont caractéristiques mais ne sont présentes que dans 5 à 17 % des cas d'endométriose.

Cet examen peut être complété par un toucher rectal lorsqu'est suspectée une atteinte postérieure.

Il n'existe pas de données sur l'examen clinique de première ligne pour le diagnostic d'endométriose profonde. À ce jour, nous n'avons pas d'étude permettant de donner les performances de l'examen gynécologique seul pour le diagnostic d'endométriose par un praticien non expert. En d'autres termes, si un examen gynécologique est pratiqué par un professionnel de santé non expert pour une suspicion d'endométriose, nous ne savons pas quelle est la probabilité que ce praticien diagnostique la maladie chez une femme endométriosique, car l'ensemble des études disponibles portent sur la réalisation des examens par des cliniciens expérimentés en endométriose.

À noter, cet examen gynécologique peut s'avérer normal même en présence d'endométriose.

b. *L'échographie pelvienne*

Une échographie pelvienne permet la détection de certaines lésions d'endométriose.

C'est une technique d'imagerie médicale qui utilise les propriétés des ultrasons émis par la sonde de l'échographe. Les tissus réfléchissent plus ou moins les ultrasons : ils sont plus ou moins échogènes.

Pour obtenir une meilleure détection de certaines lésions, l'échographie pelvienne peut être réalisée par voie endovaginale (sonde placée dans le vagin). On appelle alors cette échographie l'EEV pour échographie endovaginale. Cet examen peut être inconfortable mais l'introduction de la sonde n'est pas douloureuse. Cet examen est habituellement indolore.

Il permet de rechercher des lésions d'endométrioses, comme par exemple des kystes. La moitié des endométriomes se caractérisent par des kystes uniloculaires, liquidiens homogènes finement échogènes « en verre dépoli » dont l'aspect peut changer avec l'âge ou la grossesse. En présence de kyste, il faudra alors faire réaliser une EEV par un expert, ou une IRM.

Pour autant, l'EEV ne permet pas toujours de confirmer ou d'infirmer la présence d'une endométriose. Les performances de cette technique dépendent de plusieurs facteurs comme par exemple de la localisation de l'endométriose comme nous le verrons par la suite.

Pour comparer les performances des techniques de diagnostic nous utiliserons les deux paramètres suivants : la sensibilité et la spécificité.

- La sensibilité est la probabilité que le test soit positif si le sujet est atteint de la pathologie.
- La spécificité est la probabilité d'obtenir un test négatif chez les non malades.

Dans le cadre des performances de l'échographie : la sensibilité de celle-ci correspond à la détection de la maladie *via* l'échographie sachant que la patiente est réellement malade.

La spécificité est alors un diagnostic négatif établi par l'échographie sachant que la patiente est réellement non-malade.

Le tableau suivant (Tableau 8) répond à la question suivante : quelles sont les performances de l'échographie en fonction des localisations de l'endométriose ?

Tableau 8 : Performances diagnostiques de l'échographie en fonction de la localisation de l'endométriose.

Le tableau a été réalisé à partir de données extraites de l'argumentaire de l'HAS 2017 sur la prise en charge de l'endométriose (27).

Localisation endométriose	Examen	Sensibilité (Se)	Spécificité (Sp)
Endométriome	EEV	entre 81 et 84 %	entre 90 et 97%
Endométriose profonde postérieure extra-digestive	EEV	entre 49 et 58 %	93 et 98 %
Endométriose profonde antérieure (Cul-de-sac utéro-vaginal & vessie)	EEV	entre 15 et 100 %	entre 98 et 100 %
Endométriose rectosigmoïdienne	Échographie sans contraste	de 56 %	de 92 %
	EEV avec contraste intra-rectal (recto-sonographie)	entre 95 et 97 %	entre 98 et 100 %
	EEV avec préparation digestive	de 97 %	proche de 100%

Différentes études ont retrouvé pour une même localisation des performances différentes. C'est la raison pour laquelle les valeurs de sensibilité et de spécificité (dans le Tableau 8) sont sous forme d'intervalle.

Par exemple il est mentionné que « *Les performances de l'échographie pelvienne dans le diagnostic de l'endométriose profonde antérieure (CUV et vessie) montrent une sensibilité très variable comprise entre 15 et 100 %, avec une excellente spécificité comprise entre 98 et 100 % (NP4). La normalité de l'échographie endovaginale ne permet pas d'exclure une endométriose profonde antérieure* » bas de page 72 sur 399 pages de l'argumentaire de l'HAS (27).

Point supplémentaire, l'HAS mentionne également que la palpation abdominale couplée à l'échographie endovaginale permet d'augmenter la sensibilité diagnostique de l'échographie, notamment pour le diagnostic des oblitérations du cul-de-sac de Douglas.

En conclusion, d'après le tableau précédent, on peut déduire plusieurs choses :

- les résultats des performances de l'échographie sont variables selon la localisation de l'endométriose.
- pour une même localisation, les études peuvent obtenir des résultats différents en utilisant la même technique.
- une EEV avec contraste ou une EEV avec préparation présente de meilleures performances dans le diagnostic d'endométriose rectosigmoïdienne qu'une EEV sans contraste.

#### c. *Échographie pelvienne et Examen clinique*

Comme nous l'avons vu précédemment, l'EEV ne permet pas toujours de faire le diagnostic d'endométriose.

Concernant l'examen clinique, même s'il est pratiqué par un praticien expérimenté, ses performances ne sont pas suffisantes pour établir le diagnostic d'endométriose comme le démontre l'étude d'*Hudelist et al.* de 2009 (29).

Le but de cette étude était d'évaluer la précision de l'examen clinique de routine (*Per vaginam*, PV : toucher vaginal) combiné avec l'échographie transvaginale (TVS) pour le diagnostic préchirurgical et non invasif de l'endométriose.

Leur méthode a été de réaliser, par trois praticiens expérimentés en endométriose, un examen gynécologique puis un EEV chez 200 patientes symptomatiques d'endométriose. Les résultats de cette étude ont été répertoriés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Evaluation de la précision de l'examen clinique de routine (per vaginam, PV) seul puis combiné avec échographie transvaginale (TVS) pour le diagnostic préchirurgical et non invasif de l'endométriose, extrait d'un tableau d'Hudelist et al.(29)

Examens	Localisation	Sensibilité en %	Spécificité en %
<b>Examen gynécologique seul</b>	Ovaire droit	38	99
	Ovaire gauche	23	99
	LUS droit	52	97
	LUS gauche	74	89
	Cul-de-sac de Douglas	70	98
	Vagin	64	100
	Espace recto vaginal	88	99
	Vessie	25	100
	Rectum	46	99
<b>Examen gynécologique + EEV</b>	Ovaire droit	96	100
	Ovaire gauche	100	99
	LUS droit	67	97
	LUS gauche	84	86
	Cul-de-sac de Douglas	87	98
	Vagin	82	99
	Espace recto vaginal	88	99
	Vessie	75	98
	Rectum	96	98

Nous pouvons constater dans la partie haute du Tableau 9 que l'examen gynécologique seul, même effectué par un praticien expérimenté ne permet pas toujours d'obtenir des performances suffisantes pour le diagnostic d'endométriose. Par exemple, la sensibilité de l'examen gynécologique seul n'est que de 25 % pour le diagnostic d'endométriose vésicale dans cette étude.

Dans la deuxième partie de ce tableau, on peut voir que l'association des deux techniques permet l'obtention d'une sensibilité et d'une spécificité intéressantes pour le diagnostic d'endométriose. Par exemple, on peut espérer obtenir une sensibilité et une spécificité de plus de 95 % pour le diagnostic de d'endométriose au niveau des ovaires droit et gauche comme l'indique l'étude.

On comprend pourquoi l'HAS recommande de réaliser de façon concomitante en première intention l'EEV et l'examen gynécologique.

On notera également que la sensibilité et la spécificité peuvent varier d'une localisation à une autre.

Cependant, ces techniques de première intention ont leurs limites. En effet toutes les endométrioses ne sont pas diagnostiquées avec ces outils de diagnostic de première ligne même s'ils sont pratiqués par des praticiens experts. Nous verrons par la suite que d'autres examens peuvent être effectués.

### **3. Examens de seconde intention**

Selon la Figure 1-3, si la patiente symptomatique présente une infertilité ou bien des signes localisateurs d'endométriose profonde ou encore qu'un endométriome soit révélé lors d'un examen de première intention, il faudra rechercher une endométriose profonde. Pour cela, il faudra effectuer des examens de seconde intention qui sont l'examen gynécologique orienté, une IRM pelvienne et/ou une échographie de seconde intention (cf Figure 2).

#### *a. L'examen pelvien orienté*

L'examen pelvien orienté doit être fait par un clinicien référent, avec recherche d'une endométriose profonde en cas de douleur à la défécation pendant les règles, de signes urinaires cycliques, de dyspareunies profondes intenses, ou d'infertilité associée.

#### *b. L'IRM pelvienne*

Le but de l'IRM est de rechercher des lésions d'endométriose et de définir leur nombre et leur emplacement avant un éventuel traitement chirurgical.

L'IRM est un examen de radiologie qui utilise un appareil émettant des ondes électromagnétiques, grâce à un gros aimant (il est donc sans risque d'irradiation pour le patient). Soumis à ces ondes, les atomes d'hydrogène composant les tissus de l'organisme se mettent à vibrer. Ils émettent alors des signaux, captés par une caméra spécifique et retranscrits en images sur un écran d'ordinateur.

L'IRM est un examen indolore qui est prescrit notamment pour visualiser les « tissus mous ».

Cet examen doit être interprété par un radiologue référent.

Lors d'une étude de 2004 (30) dont le but était d'évaluer prospectivement la précision de l'IRM pour le diagnostic préopératoire de l'endométriose pelvienne profonde, 195 femmes suspectées d'avoir une endométriose pelvienne ont été recrutées. Parmi ce groupe de femmes, l'endométriose pelvienne a été confirmée à l'examen anatomopathologique chez 163 patientes.

La sensibilité et la spécificité de l'IRM pour le diagnostic de l'endométriose dans des sites spécifiques étaient les suivantes : LUS, 76 % et 83,3 % ; vagin, 76 % et 95,4 % ; septum recto-vaginal, 80 % et 97,8 % ; rectosigmoïde, 88 % et 97,8 % ; la vessie, 88 % et 98,9 %.

De plus, lors d'une méta analyse de 2015, vingt études qui comprenaient 1819 femmes ont été analysées (31). D'après cette dernière, la sensibilité globale de l'IRM serait de 83 % pour une spécificité de 90 %.

La méta analyse avait également obtenu des performances diagnostiques différentes selon la localisation de l'endométriose. La sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'endométriose étaient respectivement : pour la vessie, 64 % et 98 % ; pour l'intestin, 84 % et 97 %, cul-de-sac de Douglas, 89 % et 94 % ; pour le rectosigmoïde, 83 % et 88 % ; pour le septum rectovaginale, 77 % et 95 % ; pour LUS, 85 % et 80% ; et pour le vagin et le fornix vaginal postérieur, 82 % et 82 %.

Par ailleurs, dans une revue de la Cochrane (32), trois études prospectives incluant 179 patientes ont permis de calculer les performances de l'IRM pelvienne. Elle aurait une sensibilité de 0,95 environ (95 % IC 0,90-1,00), et une spécificité de 0,91 (95 % IC 0,86-0,97) pour le diagnostic d'endométriose ovarienne. Donc l'IRM a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour le diagnostic d'endométriose.

En conclusion, d'après les résultats de la première étude décrite, ceux de la méta analyse et ceux de la revue publiée par la Cochrane, on peut déduire que les performances de l'IRM pelvienne sont bonnes pour certaines localisations. Pour autant, comme sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas toujours supérieures ou égales à 95 %, on comprend qu'une femme puisse avoir une IRM normale même si elle est atteinte d'endométriose.

#### *c. L'échographie endovaginale de seconde intention*

C'est une échographie endovaginale, la différence réside dans le fait qu'elle est réalisée par un échographiste référent.

Certaines études ont démontré que la sensibilité de l'examen augmentait lorsqu'il était réalisé par un échographiste référent, notamment l'étude de *Fraser et al.* (33).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sensibilité de l'échographie transvaginale de routine par rapport à l'échographie transvaginale guidée par un expert pour le diagnostic de l'endométriose.

D'après les résultats de cette étude, la sensibilité d'une échographie transvaginale de routine serait de 25 % tandis que la sensibilité de l'échographie transvaginale guidée par un expert serait de 78 %.

En conclusion, une EEV réalisée par un expert est plus sensible qu'une EEV de routine et présente de bonnes performances pour certaines localisations.

#### *d. Échographie pelvienne versus IRM pelvienne*

Comme nous l'avons vu précédemment, l'EEV et l'IRM peuvent avoir de bonnes performances pour certaines localisations d'endométriose mais ne les détectent pas toutes.

Nous allons comparer leurs performances, leurs avantages et leurs inconvénients, afin de répondre à la question suivante : dans quel cas est-il préférable d'utiliser l'IRM plutôt que l'EEV, et inversement ?

- Diagnostic de l'endométriose superficielle par EEV et IRM

Aucun de ces examens ne permet un diagnostic satisfaisant des lésions d'endométriose superficielle d'après l'argumentaire de l'HAS 2017 (page 133) (27).

- Performances de l'IRM et de l'EEV dans les endométrioses ovariennes et profondes

On peut conclure d'après ce tableau (Tableau 10), que l'échographie pelvienne et l'IRM pelvienne ont des performances similaires pour le diagnostic d'endométriose ovarienne typique.

Tableau 10 : Comparaison des performances globales de l'EEV et de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'endométriose pelvienne (32)

	TVUS 8 études / 765 patientes		MR 3 études / 179 patientes	
	Se	Spe	Se	Spe
Atteinte ovarienne	0.93 (95% CI 0.87, 0.99)	0.96 (95% CI 0.92, 0.99)	0.95 (95% CI 0.90, 1.00)	0.91 (95% CI 0.86, 0.97)
Endométriose profonde	TVUS 9 études / 934 patientes		MR 3 études / 179 patientes	
	0.79 (95% CI 0.69, 0.89)	0.94 (95% CI 0.88, 1.00)	0.94 (95% CI 0.90, 0.97)	0.77 (95% CI 0.44, 1.00)

De plus, concernant les atteintes profondes, l'échographie pelvienne est moins sensible mais plus spécifique que l'IRM pelvienne. Inversement, l'IRM pelvienne est plus sensible mais moins spécifique que l'échographie pelvienne lors d'endométriose profonde.

- Performances de l'IRM et de l'EEV dans l'endométriose profonde postérieure

Selon la localisation de l'endométriose profonde, la sensibilité de l'IRM et de l'échographie pelvienne varient comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 11: Comparaison des performances de l'EEV et de l'IRM par localisation d'endométriose pelvienne profonde postérieure (27)

	TVUS		MR	
	Se	Performance	Se	Performance
Rectosigmoïde	0.94 (0.88–1.00)	0.96 (0.91–1.00)	0.87 (0.79–0.96)	0.96 (0.91–1.00)
Ligament utéro-sacré	0.78 (0.69–0.87)	0.77 (0.69–0.86)	0.84 (0.77–0.92)	0.85 (0.77–0.92)
Vagin	0.47 (0.29–0.65)	0.79 (0.71–0.88)	0.80 (0.66–0.94)	0.84 (0.76–0.91)
Cloison recto-vaginale	0.09 (0–0.26)	0.88 (0.81–0.95)	0.55 (0.16–0.75)	0.94 (0.87–0.98)

En effet, d'après les résultats de ce tableau, nous pouvons conclure que la sensibilité de l'IRM pelvienne est plus importante que celle de l'échographie pelvienne pour les localisations suivantes : LUS, Vagin, Cloison Recto-Vaginale car les valeurs de sensibilité et de spécificité de l'IRM puis de l'EEV sont respectivement : 84 % contre 78 % pour les LUS, 80 % contre 47 % pour le vagin, et 55 % contre 9 % pour la CRV. Inversement, l'échographie pelvienne est plus sensible que l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose du rectosigmoïde.

- Comparaison des performances de l'IRM et de l'EEV dans l'endométriose vésicale

*Guerriero et al.* retrouvent (34) pour l'échographie endovaginale, une sensibilité de 62 % (IC 95 % : [40-80] %) et une spécificité de 100 % (IC 95 % : [97-100] %) pour l'endométriose vésicale.

D'autre part, *Medeiros et al.* indiquent par leur article (35) que l'IRM pelvienne a une sensibilité de 64 % (IC 95 % : [48 ; 77] %) et une spécificité de 98 % (IC 95 % : [96 ; 99] %) pour la vessie.

D'après les résultats obtenus par ces études, on peut conclure que les performances de ces examens sont similaires dans le diagnostic des atteintes vésicales.

- Bilan de l'EEV et de l'IRM :

Pour faire le bilan des avantages et des inconvénients de l'EEV et de l'IRM qui sont évoqués dans l'argumentaire de l'HAS 2017 (27), sur ameli.fr (36) (37), et sur endofrance.org (38)(39), voici un tableau récapitulatif (Tableau 12)

Tableau 12 : Synthèse des avantages & inconvénients de l'EEV et de l'IRM d'après des informations tirées de l'HAS (27), d'ameli.fr (36) (37), et d'endofrance.org (38)(39)

	EEV	IRM
+	<p>+ sensible que l'IRM pelvienne pour le diagnostic de l'endométriose du rectosigmoïde.</p> <p>Normalement indolore</p>	<p>+ sensible que l'EEV lors d'endométriose profonde au niveau des LUS, du Vagin, de la Cloison Recto-Vaginal.</p> <p>Normalement indolore</p>
-	<p>- sensible pour l'endométriose profonde au niveau des LUS, du Vagin, de la Cloison Recto-Vaginal</p> <p>PAS de diagnostic d'endométriose superficielle</p> <p>On ne voit pas forcément les lésions de petites tailles et les adhérences</p> <p>Examen de 5 à 25 min</p> <p>Insertion d'une sonde au niveau vaginale</p>	<p>- sensible que l'EEV au niveau de l'endométriose du rectosigmoïde</p> <p>PAS de diagnostic d'endométriose superficielle</p> <p>On ne voit pas forcément les lésions de petites tailles et les adhérences</p> <p>Pose de cathéter pour injecter le produit de contraste possible</p> <p>Balilage possible (introduction avec une petite canule de gel échographique stérile dans le vagin et le rectum)</p> <p>Examen entre 20 et 30 min</p> <p>Bruyant</p> <p>Précautions et contre-indication à l'IRM</p> <p>Cout plus important que l'EEV</p>

L'échographie pelvienne et l'IRM apportent des informations différentes et complémentaires. La réalisation de ces deux examens est à discuter en fonction du type d'endométriose suspecté, de la stratégie thérapeutique envisagée et de l'information à donner à la patiente.

Dans des situations spécifiques, des examens de troisième intention peuvent être réalisés à la demande du spécialiste

#### **4. Examens de troisième intention et cœlioscopie :**

Les recommandations de bonne pratique selon l'HAS, indiquées Figure 2

=> Si l'endométriose profonde est confirmée par des lésions caractéristiques :

Il faut rechercher des localisations urinaires et digestives systématiquement et des examens de troisième intention adaptés sont à réaliser avant une chirurgie d'exérèse de l'endométriose profonde.

=> En l'absence de lésions caractéristiques, une endométriose superficielle est possible :

Une cœlioscopie diagnostique peut être indiquée s'il y a une suspicion clinique et que les examens préopératoires sont négatifs. Elle doit s'insérer dans une stratégie de prise en charge des douleurs ou de l'infertilité.

=> En cas d'endométriose pelvienne profonde, il est recommandé de rechercher une dilatation urétéropyélocalicielle. Le cas échéant, il est recommandé de prendre un avis spécialisé pour l'étude du retentissement rénal.

=> Pour explorer une endométriose rectosigmoïdienne : on peut réaliser un EER (echoendoscopie rectale) ou un colo-scanner lorsque les examens d'imagerie de deuxième intention (échographie endovaginale, IRM pelvienne) ne permettent pas de conclure sur l'envahissement du colon par l'endométriose profonde. Ces deux examens sont décrits ci-dessous.

##### *a. L'échoendoscopie rectale*

L'EER (40) est une technique qui combine l'échographie (fonctionnant grâce aux ultrasons comme l'EEV) et l'endoscopie (un tube flexible équipé d'une caméra). Pour effectuer cet examen, une préparation par lavements 2 heures avant celui-ci est nécessaire. Pour réaliser l'EER, un écho-endoscope est introduit dans l'anus. Il permet de visualiser des anomalies de

petites tailles, voire de réaliser des prélèvements (biopsies) si nécessaire. Pour améliorer la tolérance à l'examen, une anesthésie générale peut être proposée et programmée (elle est systématique en cas de prélèvement). Dans l'endométriose, l'EER met en évidence des lésions de localisations recto-sigmoïdiennes (jusqu'à 40 cm de l'anus). Ainsi, il complète les examens de deuxième intention.

Concernant le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne, différentes techniques ont été comparées : l'échographie sans contraste, l'EEV avec contraste intra-rectal, l'EEV avec préparation digestive et l'EER (Tableau 13).

*Tableau 13 : Performances diagnostiques de différentes techniques d'échographie et de l'EER dans le diagnostic de l'endométriose rectosigmoïdienne. Le tableau a été réalisé à partir des données extraites de l'argumentaire de l'HAS 2017 sur la prise en charge de l'endométriose, page 77, 78 et 80 (27)*

Localisation	Examen	Sensibilité	Spécificité
Endométriose rectosigmoïdienne	Échographie sans contraste	56 %	92%
	EEV avec contraste intra-rectal (recto-sonographie)	entre 95 et 97 %	entre 98 et 100 %
	EEV avec préparation digestive	97 %	proche de 100 %
	EER	entre 87 et 100 %	entre 85 et 100 %

Concernant les atteintes endométriosiques rectosigmoïdiennes, l'échographie endovaginale est donc performante voire plus performante que l'écho-endoscopie rectale, c'est la raison pour laquelle l'écho-endoscopie rectale sera faite en troisième intention si besoin.

#### *b. Le colo-scanner*

Cette technique d'imagerie (41) consiste à effectuer un scanner (au niveau abdomino-pelvien) en utilisant des rayons X. Pour réaliser celui-ci certaines étapes sont nécessaires :

- Le patient doit effectuer un régime sans résidu et une diète liquide
- Il faut injecter un produit de contraste par perfusion
- Il faut effectuer un remplissage du colon par de l'eau (elle est injectée grâce à une canule au niveau rectal). Le remplissage permet de distendre le colon et d'éviter de faux épaisissements pouvant conduire à des diagnostics erronés.

Le colo-scanner permet de faire l'inventaire des lésions de localisations coliques. Ainsi, il complète les examens de deuxième intention.

Après avoir présenté les examens de troisième intention, nous allons présenter l'examen de référence qui peut être pratiqué uniquement dans certains cas : la coelioscopie (42).

### *c. La coelioscopie*

C'est une technique chirurgicale invasive qui permet, par une petite ouverture de la paroi de l'abdomen, d'observer l'intérieur de la cavité abdominale ou pelvienne et d'intervenir sur les organes.

Elle est indiquée dans les cas suivants dans l'endométriose :

- En cas de suspicion clinique d'endométriose alors que les examens préopératoires n'en ont pas fait la preuve.
- Dans le cadre d'une stratégie de prise en charge des douleurs ou de l'infertilité.
- Afin d'éliminer une endométriose si elle ne met pas en évidence de lésions macroscopiques visibles et si celle-ci a comporté une exploration satisfaisante de la région abdomino-pelvienne.

Il n'y a pas lieu de pratiquer une coelioscopie pour confirmer le diagnostic d'endométriose dans le cas où des éléments caractéristiques ou spécifiques ont été obtenus par imagerie.

C'est l'examen diagnostique de référence permettant de visualiser l'atteinte endométriosique.

Elle permet une description exhaustive des lésions et de renseigner : leurs types, leurs étendues en surface, leurs infiltrations en profondeur et les adhérences.

2 types de lésions sont recherchés :

- Des lésions dites « typiques » : lésions pigmentées, se présentant sous la forme de petites granulations millimétriques ou de petits patchs de couleur bleue, marron ou noire

- Des lésions dites « atypiques » (plus fréquentes) : lésions en relief, papulaires, vésiculaires ou polypoïdes, de consistance molle, de couleur claire, framboisée, chamois, rouge ou bordeaux ou des lésions inflammatoires, pétéchiales, entourées d'une vascularisation visible très intense.

Des biopsies des lésions seront effectuées dans le but d'être analysées par des examens anatomopathologiques afin de confirmer le diagnostic d'endométriose.

La coelioscopie peut être envisagée à but thérapeutique (Tableau 14 pour les avantages et inconvénients), dans certains cas à la suite d'une concertation médico-chirurgicale et pluridisciplinaire (échec des traitements médicamenteux, atteinte d'un organe par exemple).

Tableau 14 : Synthèse des avantages et des inconvénients de la coelioscopie d'après ameli.fr (42) et la fiche « coelioscopie » du CNGOF (43)

Avantages	Inconvénient
Diagnostic de référence (Permet un diagnostic même si l'imagerie n'a pas pu le faire)	Invasif, laisse des petites cicatrices Hospitalisation, Anesthésie (effets secondaires) Nécessite convalescence
Exérèse des lésions possibles Chirurgie ambulatoire possible (pas systématiquement)	Complication post opératoire (hématome, abcès, phlébite, embolie pulmonaire) CI à la coelioscopie (maladie CV ou respiratoire)

En conclusion, cette pathologie est complexe et n'est pas toujours facile à diagnostiquer selon ses localisations. De plus, les techniques d'imageries dont nous disposons ne permettent pas toujours de poser le diagnostic. Par conséquent, certaines patientes endométriosiques peuvent avoir un examen pelvien ne révélant aucune anomalie, ainsi qu'une échographie et une IRM normales et être atteintes. Pourtant le diagnostic est une étape du parcours de soins nécessaire à la mise place d'une prise en charge adaptée.

## VIII. Traitements

L'endométriose nécessite une prise en charge lorsqu'elle a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité) ou lorsqu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe.

Il n'existe pas de traitement curatif définitif. Cependant, on dispose à l'heure actuelle de traitements permettant de limiter l'évolution de la maladie et de diminuer les symptômes selon les cas.

### **1. Les traitements hormonaux**

Les traitements hormonaux de première intention sont les oestroprogestatifs par voie orale et les dispositifs intra utérin au lévonorgestrel.

En deuxième intention, on utilisera la contraception orale microprogestative au desogestrel, l'implant à l'étonogestrel, les GnRHa en association à une *add-back* thérapie et le dienogest.

### **2. Les traitements antalgiques**

La douleur peut être traitée avec des antalgiques de pallier I, II, ou III.

Si une origine neuropathique de la douleur est suspectée, un traitement spécifique est recommandé (gabapentine et l'amitryptiline).

### **3. La chirurgie**

La chirurgie peut être proposée selon :

- Les attentes des patientes, leur projet de grossesse,
- L'effet et la tolérance des traitements médicamenteux,
- La sévérité et de la localisation de l'endométriose
- L'intensité de la douleur

En cas d'échec du traitement initial, de récurrence, ou d'atteintes de plusieurs organes par l'endométriose, une concertation médico-chirurgicale et pluridisciplinaire est recommandée. La prescription d'un traitement hormonal postopératoire est recommandée (en l'absence de contre-indication et de souhait de grossesse) pour réduire le risque de récurrence douloureuse de l'endométriose et d'améliorer la qualité de vie des patientes.

## **IX. Impacts de l'endométriose**

Les impacts de l'endométriose sont multiples comme le montrent les chiffres extraits de l'enquête EndoVie (44) menée en janvier 2020.

### **1. Endométriose et impacts sur la vie professionnelle**

Selon cette enquête, plus d'un tiers des femmes considèrent que la maladie pourrait avoir des conséquences sur leurs perspectives de carrière ou d'évolution professionnelle.

### **2. Endométriose et impacts sur les relations de couple**

L'endométriose peut nuire à diverses activités ou projets du couple. Elle peut causer également chez les femmes atteintes une baisse de libido ou encore une abstinence. De plus, selon l'étude 1 femme endométriosique sur 2 aurait des difficultés à être enceinte.

### **3. Endométriose et Infertilité**

Dans la population des femmes infertiles, la part de l'endométriose est difficile à évaluer et variable selon les études. Les mécanismes de l'infertilité dans l'endométriose sont nombreux et très souvent intriqués. Pour autant, une femme ayant de l'endométriose n'aura pas toujours des problèmes d'infertilité. Selon l'enquête EndoVie, 1 femme sur 3 ayant une endométriose aurait recours à la PMA (Procréation Médicalement Assistée). Ce risque d'infertilité doit être évalué et pris en charge si nécessaire. Nous allons évoquer ce qu'il est possible de faire en France dans la partie A] XI.

## **X. Évolution de l'endométriose**

### **1. Progression naturelle de la maladie**

Très peu d'études ont été menées pour évaluer la progression naturelle de la maladie, le peu de données publiées indique une stabilité globale des lésions endométriosiques, avec une tendance à la fibrose. Néanmoins, dans certains cas, une aggravation des symptômes et des lésions est possible. (27)

## **2. Endométriose et cancer**

Aucune relation causale entre l'endométriose et certains sous-types rares de cancer de l'ovaire n'a été établie, seule une association épidémiologique a été décrite. (27)

## **3. Endométriose et grossesse**

Il est reconnu que la grossesse est associée à une amélioration des symptômes, une « mise en sommeil » de la maladie même si aucune donnée de la littérature ne corrobore cet état de fait. (27)

# **XI. Endométriose et Fertilité**

Comme nous l'avons vu en partie A]V. et A]IX., l'endométriose peut altérer la fertilité des femmes qui en souffrent. Les femmes qui sont atteintes d'infertilité, peuvent dans certains cas bénéficier de la conservation de gamète, de l'AMP et/ou de la chirurgie.

## **1. La conservation de gamète**

En France, l'autoconservation des gamètes pour raison médicale est autorisée et prise en charge (45)(46). Dans l'endométriose, cela consiste à ponctionner des ovocytes chez les femmes atteintes et consentantes après une stimulation au cas où ces patientes auraient besoin d'une AMP ultérieurement. Cet acte médical doit avoir un rapport bénéfice/risque positif. Les ovocytes sont ensuite conservés dans des établissements de santé possédant une autorisation de l'ARS. Les personnes prélevées sont consultées chaque année et décident de la poursuite de cette conservation ou non. Dans le cas où la personne prélevée ne souhaite pas que ces gamètes soient conservés, elle peut décider d'en faire don (à la recherche ou à des personnes en attente) ou alors demander leur destruction.

## **2. L'AMP**

L'AMP (47) regroupe différentes techniques, l'insémination artificielle, la FIV et l'accueil d'embryon dont les définitions sont les suivantes :

- L'insémination artificielle consiste à « mettre en rapport un ou deux ovocytes obtenus par stimulation ovarienne et des spermatozoïdes introduits directement dans l'utérus » (48)
- La FIV consiste à « féconder un ovocyte avec un spermatozoïde *in vitro*, c'est-à-dire en dehors du corps de la femme, puis à implanter l'œuf fécondé dans l'utérus. » (48)
- L'accueil d'embryon est décrit par l'agence de biomédecine (49) comme la situation suivante : un embryon issu du don d'un couple (qui a suivi une démarche d'AMP et qui n'a plus de projet parental) peut être transféré à un autre couple ou une femme seule dans certaines conditions.

À l'heure de la rédaction de cette thèse en France, il existe des conditions d'âge pour bénéficier de l'AMP : une femme a jusqu'à son 43<sup>e</sup> anniversaire pour effectuer les prélèvements d'ovocytes et jusqu'à son 45<sup>e</sup> anniversaire pour effectuer une insémination artificielle, utiliser des gamètes recueillis à des fins d'AMP ou réaliser un transfert d'embryon.

L'AMP est menée par une équipe pluridisciplinaire dans des établissements autorisés (des médecins avec des spécialités différentes, des biologistes et techniciens pour les activités de laboratoire, un psychiatre ou psychologue ou infirmier avec de l'expérience en psychiatrie, une assistante sociale ..)

### **3. La chirurgie**

La chirurgie a parfois un rôle à jouer chez certaines femmes atteintes d'endométriose et infertiles. Elle est discutée en réunion pluridisciplinaire et doit être en accord avec les recommandations de l'HAS (50).

En définitive, il existe diverses solutions pour les femmes atteintes d'endométriose avec des problèmes de fertilité (38). Chaque prise en charge doit avoir une balance bénéfique/risque positive et être adaptée au cas par cas. Seulement, les femmes en errance diagnostique ne peuvent pas en bénéficier ou alors plus tardivement.

Or, la qualité et la quantité des ovocytes sont supérieures chez les femmes jeunes, et diminuent avec l'âge notamment. De plus, la progression et la sévérité de l'endométriose peuvent diminuer la fertilité de certaines femmes comme on a pu le voir précédemment. Ainsi, un prélèvement tardif d'ovocyte pourra potentiellement induire des conséquences.

Pour certaines femmes en errance diagnostique qui n'ont pas eu recours à une préservation de la fertilité, cela n'aura pas d'impact. Elles réussiront à avoir des enfants sans aide médicale. Pour d'autres, cela peut avoir comme conséquence une perte de chance pour avoir un enfant.

Concrètement, si on prend l'exemple d'une femme de 25 ans ayant connaissance de son endométriose, de sa sévérité et de la progression potentielle de la maladie, elle peut consentir à préserver ses ovocytes dans le but d'avoir une grossesse par AMP ultérieurement. Elle aura donc un pool d'ovocytes de bonne qualité disponible, ce qui maximisera la probabilité de grossesse par la suite.

En revanche, chez une femme de 35 ans ou plus, récemment ou non diagnostiquée, consultant dans le cadre de difficulté à la procréation, ses chances de grossesses seront inférieures. En effet, il sera plus difficile d'obtenir une quantité suffisante d'ovocyte de qualité en raison de l'âge et de la maladie. Il sera probablement nécessaire de réaliser plusieurs cycles de stimulation/ponction afin d'obtenir un pool d'ovocytes qualitatif.

Limiter la durée d'errance diagnostique permettrait de prendre des décisions adaptées pour préserver la fertilité plus précocement et ainsi optimiser les chances de ces femmes de concevoir un enfant.

Après avoir constaté qu'un diagnostic précoce d'endométriose non invasif serait d'une grande importance d'un point de vue médicale, nous avons mené et analysé une enquête auprès de femmes menstruées afin d'évaluer leur intérêt pour un test de diagnostic non invasif d'endométriose.

## **PARTIE B] Évaluation de l'intérêt du test par un questionnaire**

### **I. Objectifs de l'étude**

Dans un premier temps, le principal objectif de ce questionnaire était de mesurer l'intérêt d'un nouveau test de diagnostic d'endométriose.

Dans un second temps, il avait pour but d'évaluer comment le test pouvait être le plus accessible possible s'il était mis sur le marché, pour que la majorité de la population cible puisse l'effectuer en cas de besoin (lieu d'obtention du kit de prélèvement, lieu de dépôt de l'échantillon, intérêt du remboursement, communication des résultats..).

### **II. Méthodologie**

#### **1. Le questionnaire**

Le questionnaire nommé « Douleurs de règles, endométriose » dans un premier temps puis « Douleurs de règles » a été conçu sur Google Forms. Il comportait 20 questions qui sont listées en annexe n° 5 et il était obligatoire de répondre à toutes les questions pour valider une réponse.

Nous avons posé :

- Des questions fermées avec différentes propositions de réponses. Par exemple, on peut citer la question n° 13 : « *Y a-t-il dans votre famille des personnes atteintes d'endométriose ? Oui / Je ne sais pas / Non* »
- Des questions fermées à échelle. Par exemple la question n° 14 « *Si un test rapide fiable et non invasif pour détecter l'endométriose existait ... Je verrais un grand intérêt à ce test/je pense que ça aurait un intérêt/ je ne sais pas si ça aurait un intérêt / je ne pense pas que ça aurait un intérêt / je ne vois pas d'intérêt à ce test* »
- Des questions fermées avec différentes propositions de réponses et si la personne le souhaite, la possibilité de remplir un autre champ. Par exemple la question n° 7 : « *Vous avez parlé de vos symptômes (ceux de la question n° 5) à un ou plusieurs professionnels*

*de santé (cochez une ou plusieurs réponses)? Oui à un médecin/ Oui à une sage-femme/ Oui à un pharmacien/ Non car je n'ai pas ou peu de symptômes/ Non même si j'ai des symptômes/Autres : champ à remplir » .*

- Des questions ouvertes sans proposition de réponses (uniquement un champ à compléter). Par exemple la question n° 11 : « *Si vous avez été diagnostiquée, combien de temps cela a pris ? (mettre un X si vous n'êtes pas concernée)* » avec un champ à remplir.
- Des questions ouvertes avec des propositions de réponses et si la personne le souhaite, la possibilité de remplir un autre champ. Par exemple la question n° 20 : « *Pour recevoir les résultats, je souhaiterais (cochez une ou plusieurs réponses)... Les recevoir par mail/ chez moi par la poste/ chez mon médecin/au laboratoire de biologie médicale/champ à remplir* »
- Des questions ouvertes avec des propositions de réponses uniquement. Par exemple la question n° 1 : « *Quel âge avez-vous ? Moins de 15 ans/15-19/20-24/25-29/30-34/35-39/40-44/45 ans et plus* »

Au total, 309 personnes ont répondu à ce questionnaire.

## **2. Diffusion du questionnaire**

Il a été diffusé pendant 2 mois (entre le 03/05/23 et le 05/07/23) par du bouche-à-oreille, par le biais des réseaux sociaux (différents groupes et pages sur Facebook), et grâce à un QR code redirigeant vers celui-ci affiché dans une pharmacie du centre-ville de Nantes.

## **3. Population cible**

Ce sont les femmes menstruées qui étaient visées par cette enquête, de 13 ans à 50 ans environ.

#### **4. Les données : collecte et analyse**

Chaque participante devait compléter le questionnaire anonymement en intégralité pour valider sa réponse. Les 309 réponses brutes ont été transférées dans Microsoft Excel. Elles ont ensuite été catégorisées, puis classées quand cela était nécessaire.

De nombreuses fois, nous avons utilisé l'outil « filtre » de Microsoft Excel, pour connaître par exemple le nombre de personnes appartenant à une catégorie ou bien le nombre de personnes ayant répondu de telle manière à une réponse, etc.

Nous avons eu aussi recours à des formules statistiques pour analyser ces données. Précisément pour réaliser un  $\chi^2$  d'ajustement, une comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique, une comparaison de moyennes de deux grands échantillons, ou encore une comparaison de proportion observée à une proportion théorique. Tous les calculs ont été réalisés sur Microsoft Excel ou sur une calculatrice Fx-92 Casio. (en annexe 6 figurent toutes les formules statistiques utilisées, ainsi que le détail des calculs effectués.)

Concernant les résultats, ils sont organisés en deux parties : la première caractérise l'échantillon (âge, symptômes, les éventuels professionnels de santé consultés...), la seconde expose les réponses relatives au test.

### **III. Résultats**

#### **1. Échantillon**

##### *a) Proportion de l'échantillon selon l'âge*

La question n° 1 permet de classer la population étudiée par différentes classes d'âge : < 15 ans ; 15 - 19 ; 20 - 24 ; 25 - 29 ; 30 - 34 ; 35 - 39 ; 40 - 44 ou  $\geq$  45 ans.

Grâce aux réponses de ce questionnaire, un tableau du nombre de femmes par classe d'âge et la proportion qu'elles représentent dans l'échantillon a été obtenu (cf Tableau 15)

Tableau 15 : Nombre de femmes par classe d'âge et proportion de cette tranche d'âge dans l'échantillon.

Tranche d'âge en année	Nombre de femmes dans l'échantillon	Proportion de femmes dans l'échantillon (en %)
15 - 19	37	11,97
20 - 24	102	33,01
25 - 29	78	25,24
30 - 34	37	11,97
35 - 39	24	7,77
40 - 44	19	6,15
> 45	12	3,88
Total	309	100

Le nombre de femmes par tranche d'âge dans cette étude était respectivement : 0 % de femme âgée de moins de 15 ans ; 11,97 % de femmes entre 15 et 19 ans, 33,01 % entre 20 et 24 ans ; 25,24 % entre 25 et 29 ans ; 11,97 % entre 30 et 34 ans ; 7,77 % entre 35 et 39 ans ; 6,15 % entre 40 et 44 ans et 3,88 % chez les plus de 45 ans. Ainsi, les réponses à la première question ont permis d'obtenir un diagramme circulaire représentant la proportion des femmes par catégorie d'âge de cette enquête (Figure 5).

#### Question 1 : Quel âge avez-vous ?

309 réponses

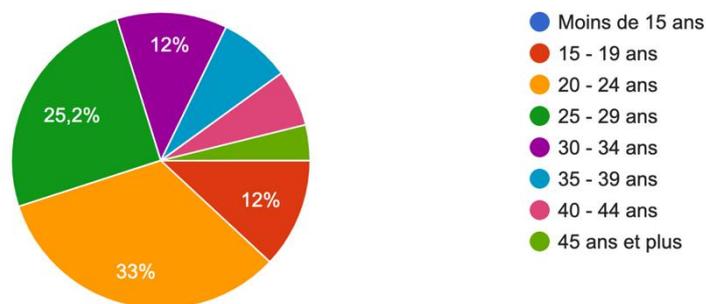


Figure 5 : Diagramme circulaire des pourcentages de femmes de l'enquête selon la catégorie d'âge (Q1).

Grâce à ce diagramme, on constate que les 20 - 24 ans sont les plus représentées dans ce questionnaire, et qu'aucune femme n'était âgée de moins de 15 ans. Pour autant, les proportions de notre échantillon sont-elles le reflet de la population féminine française ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé un Khi-2 de qualité d'ajustement dont les résultats figurent dans le paragraphe suivant.

b) Comparaison des proportions des classes de notre échantillon à celles de la population de femmes françaises du même âge.

Pour calculer les effectifs théoriques du tableau n° 17, nous avons multiplié les proportions de la population de femmes de chaque classe d'âge de 2023 de l'INSEE (51) (figurant Tableau 16) aux nombres de femmes de chaque classe d'âge de notre échantillon (figurant Tableau 17)

Tableau 16 : Effectifs et proportions de chaque classe d'âge de l'échantillon et de la population française selon l'INSEE.

Tranche d'âge en année	Age moyen calculé de la tranche d'âge en année	Nombre de femmes dans l'échantillon (n)	Proportion de l'échantillon (en %)	Nombre de femmes en France entre 15 et 49 ans	Proportion des femmes en France entre 15 et 49 ans (en %)
15 - 19	17	37	11,97	2 062 755	14,31
20 - 24	22	102	33,01	1 944 044	13,48
25 - 29	27	78	25,24	1 867 343	12,95
30 - 34	32	37	11,97	2 058 778	14,28
35 - 39	37	24	7,77	2 154 822	14,94
40 - 44	42	19	6,15	2 197 666	15,24
45 - 49	47	12	3,88	2 133 300	14,79
Total	-	309	100	14 418 708	100

Tableau 17 : Effectifs observés et calculés obtenus.

Classe d'âge	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	total
Effectifs observés	37	102	78	37	24	19	12	309
Effectifs théoriques	44,21	41,66	40,02	44,12	46,18	47,1	45,72	309

Pour évaluer si notre échantillon était représentatif de l'ensemble de la population, nous avons utilisé le test Khi-2 de qualité de l'ajustement (test bilatéral), avec deux hypothèses :

H0 : Les proportions des différentes classes d'âge de l'échantillon sont significativement équivalentes à celles de la population de femme française.

H1 : Les proportions des différentes classes d'âge de l'échantillon ne sont pas significativement équivalentes à celles de la population de femmes françaises.

De plus, les conditions d'application du test sont respectées car tous les effectifs théoriques sont supérieurs ou égales à cinq.

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 178,04$$

$$\chi^2_{\text{théorique pour n-1 ddl, avec } \alpha=0,05} = 12,59 \text{ pour un test bilatéral}$$

ici le  $\chi^2_{\text{calculé}}$  est supérieur au  $\chi^2_{\text{théorique}}$ , donc on rejette  $H_0$  au risque  $\alpha = 5 \%$ .

On peut donc conclure que les proportions des différentes classes d'âge de l'échantillon ne sont pas significativement équivalentes à celles de la population de femmes françaises.

Nous avons supposé que notre échantillon était en moyenne plus jeune que la population. Pour confirmer notre hypothèse, nous avons calculé les moyennes d'âge de notre échantillon puis celle de la population afin de les comparer.

*c) Moyenne d'âge et médiane liée à l'âge de l'échantillon*

Pour effectuer les calculs de moyenne et de médiane, nous avons dans un premier temps calculé le milieu de l'intervalle pour chaque classe d'âge lorsque c'était possible (exemple du calcul dans le Tableau 18).

On obtient 17 ans pour les 15 - 19 ; 22 ans pour les 20 - 24 ; 27 ans pour les 25 - 29 ; 32 ans pour les 30 - 34 ; 37 ans pour les 35 - 39 et 42 ans pour les 40 - 44 ans.

On considère que l'âge moyen de la catégorie des « 45 ans et plus » est de 47 ans car la ménopause se situe entre 45 et 55 ans selon l'OMS (52), et en général aux alentours de 50 ans selon ameli (53).

Ainsi, si on considère d'une part que 50 ans est l'âge moyen de la ménopause et que d'autre part ce questionnaire vise des femmes menstruées, il en résulte que les femmes de la catégorie d'âge 45 ans et plus ont entre 45 et 49 ans. Ce qui justifie un âge moyen de 47 ans pour cette catégorie. On obtient ainsi le tableau suivant :

Tableau 18 : Effectifs par classe d'âge de notre échantillon, ainsi que leur fréquence.

Classe d'âge	Milieu d'intervalle des âges	Effectifs par classe d'âge	Fréquence des effectifs	Fréquence cumulée
[15 - 19]	$\frac{15+19}{2} = 17$	37	$\frac{37}{309} \times 100 = 11,97$	11,97
[20 - 24]	22	102	33,01	44,98
[25 - 29]	27	78	25,24	70,23
[30 - 34]	32	37	11,97	82,20
[35 - 39]	37	24	7,77	89,97
[40 - 44]	42	19	6,15	96,12
[45 - 49]	47	12	3,88	100
Total		309	100	-

La moyenne d'âge estimée est de 27 ans, elle a été calculée selon la formule indiquée dans l'Annexe 6. La médiane se situe dans l'intervalle 25-29 ans.

d) *Comparaison entre la moyenne de l'échantillon et la moyenne de la population de femmes entre 15 et 49 ans en France.*

La moyenne et la variance de l'âge de l'échantillon ont été calculées selon les formules présentes dans l'annexe des calculs. Elles sont respectivement égales à 27,23 ans et de 60,5 années-carré.

Quant à la moyenne de la population de femmes du même âge en France, elle est de 32,35 ans. Elle a été calculée grâce aux données de l'INSEE qui figurent dans le Tableau 16.

Pour comparer la moyenne observée de notre échantillon avec la moyenne de la population de femmes françaises du même âge, on utilise un test Z (Loi Normale), car nous sommes en présence d'un grand échantillon de 309 femmes ( $n \geq 30$ ), avec pour hypothèse :

H0 : moyenne observée = moyenne théorique

H1 : moyenne observée < moyenne théorique

Z calculée = -11,71

Z théorique = -1,64 pour un test unilatéral avec un risque  $\alpha = 5 \%$

Z calculée < Z théorique, on conclut alors que l'hypothèse nulle est rejetée au risque alpha égal à 5 %

Ainsi la moyenne d'âge de notre échantillon est significativement inférieure à la moyenne de la population de femmes françaises entre 15 et 49 ans.

Après avoir constaté le jeune âge de notre échantillon, nous allons décrire son rapport aux douleurs de règles et à l'endométriose

## **2. Réponses relatives aux douleurs de règles et à l'endométriose**

*a) Les règles et l'endométriose, des sujets encore tabous ? (Q2 et 4)*

- Le tabou autour des menstruations

La question n° 2 permet d'évaluer si des douleurs de règles  $\geq 8$  sur 10 sont considérées comme normales ou non dans notre échantillon. L'option « je ne sais pas si c'est normal » était également possible.

Dans la grande majorité, les femmes de notre échantillon ne considèrent pas qu'il est normal d'avoir des douleurs de règles de cette intensité (258 personnes sur 309, donc au total 83,5 %). Cependant 10,7 %, soit près une femme sur dix pense qu'il est normal d'avoir des douleurs de règles aussi importantes (33 sur 309 femmes).

Nous nous sommes alors posé la question suivante : Existe-t-il une banalisation des dysménorrhées supérieures ou égales à 8 sur 10 par des femmes plus âgées ?

Pour répondre à cette question nous avons comparé la moyenne d'âge du groupe A qui affirme que « ce n'est pas normal d'avoir des douleurs de règles d'intensité supérieure ou égale à 8 sur 10 » avec la moyenne d'âge du groupe B qui indique que « c'est normal » d'avoir des dysménorrhées aussi intenses à la question n° 2. Ces deux groupes représentent 291

réponses sur 309 (soit 94,2 % de l'échantillon). Les autres réponses correspondent à « je ne sais pas si c'est normal ».

Tableau 19 : Effectifs de chaque catégorie d'âge selon leur réponse à la question n° 2 sans les personnes qui ont indiqué « je ne sais pas si c'est normal » à cette question.

Âge moyen de chaque intervalle d'âge	Groupe A : « ce n'est pas normal »	Groupe B : « c'est normal »	Total
17	33	2	35
22	81	12	93
27	63	11	74
32	35	2	37
37	19	4	23
42	18	1	19
47	9	1	10
<b>Total</b>	<b>258</b>	<b>33</b>	<b>291</b>

Nous avons calculé la moyenne du groupe A qui est de 27,31 ans et la moyenne du groupe B qui est de 27,15 ans, ainsi que les variances du groupe A et B dont les valeurs sont respectivement 61,19 et 49,19 années-carré (formule présente en Annexe 6). Ensuite, nous avons effectué une comparaison de moyenne de deux grands échantillons indépendants ( $n_A$  et  $n_B \geq 30$ ), avec deux hypothèses :

$H_0$  : moyenne du groupe A = moyenne du groupe B

$H_1$  : moyenne du groupe A  $\neq$  moyenne du groupe B

Z calculé = 0,12

Z théorique = 1,96 pour un test bilatéral avec  $\alpha = 0,05$  d'après la table Z

Z calculé est inférieur au Z théorique, donc on accepte  $H_0$  au risque alpha = 5 % de le faire à tort.

En conclusion, il n'existe pas de différence significative entre la moyenne d'âge estimée des personnes qui pensent que c'est normal d'avoir des douleurs supérieures ou égales à 8 sur 10 et la moyenne d'âge estimée de celles qui pensent que ce n'est pas normal d'avoir des douleurs de cette intensité.

- Le tabou autour de l'endométriose

Au sujet de l'endométriose, à la question n° 4, la majorité des femmes ont répondu qu'elles savaient ce qu'était l'endométriose (83,5 % soit 258 personnes sur 309), une certaine proportion en avait déjà entendu parler de façon imprécise (15,5 %, soit 48 femmes sur 309) et seulement 3 femmes de notre enquête n'en avaient jamais entendu parler (deux femmes dont l'âge se situait entre 20 et 24 ans et une femme dont l'âge se situait entre 35 et 39 ans).

*b) Antécédents familiaux de l'échantillon concernant l'endométriose (Q13)*

Nous avons également étudié les antécédents familiaux d'endométriose dans notre enquête. La question 13 évalue la proportion de femmes ayant des cas d'endométriose au niveau familial. D'après les résultats que nous avons obtenus, un peu plus d'1 femme sur 6, plus précisément 17,2 % (53 femmes sur 309) de notre échantillon présentent des antécédents familiaux.

*c) Symptômes éprouvés par notre panel de femmes (Q3, Q5)*

Nous avons interrogé les participantes de l'enquête sur la fréquence de leurs douleurs de règles très intenses voire intolérables. Pour 35,6 % d'entre elles (110 femmes sur 309) cela arrive fréquemment, pour 35,9 % cela peut arriver de temps en temps (111 femmes sur 309), et pour 28,5 % (88 femmes sur 309) cela n'arrive pas, comme l'exprime le diagramme circulaire ci-dessous (Figure 6).

Question 3 : Vous avez des douleurs très intenses voire intolérables pendant vos règles :  
309 réponses

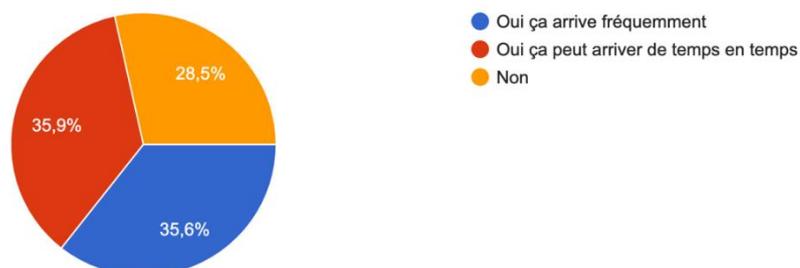


Figure 6 : Diagramme circulaire représentant la fréquence des dysménorrhées supérieures ou égales à 8 sur 10

Après avoir évalué la fréquence de les douleurs de règles supérieures ou égales à 8 sur 10, nous avons demandé aux femmes interrogées si elles avaient des symptômes retrouvés fréquemment dans l'endométriose (des dysménorrhées  $\geq 8/10$ , des dyspareunies, des douleurs à la défécation, des troubles urinaires à recrudescence cataméniale et/ou une infertilité). Voir Figure 7.

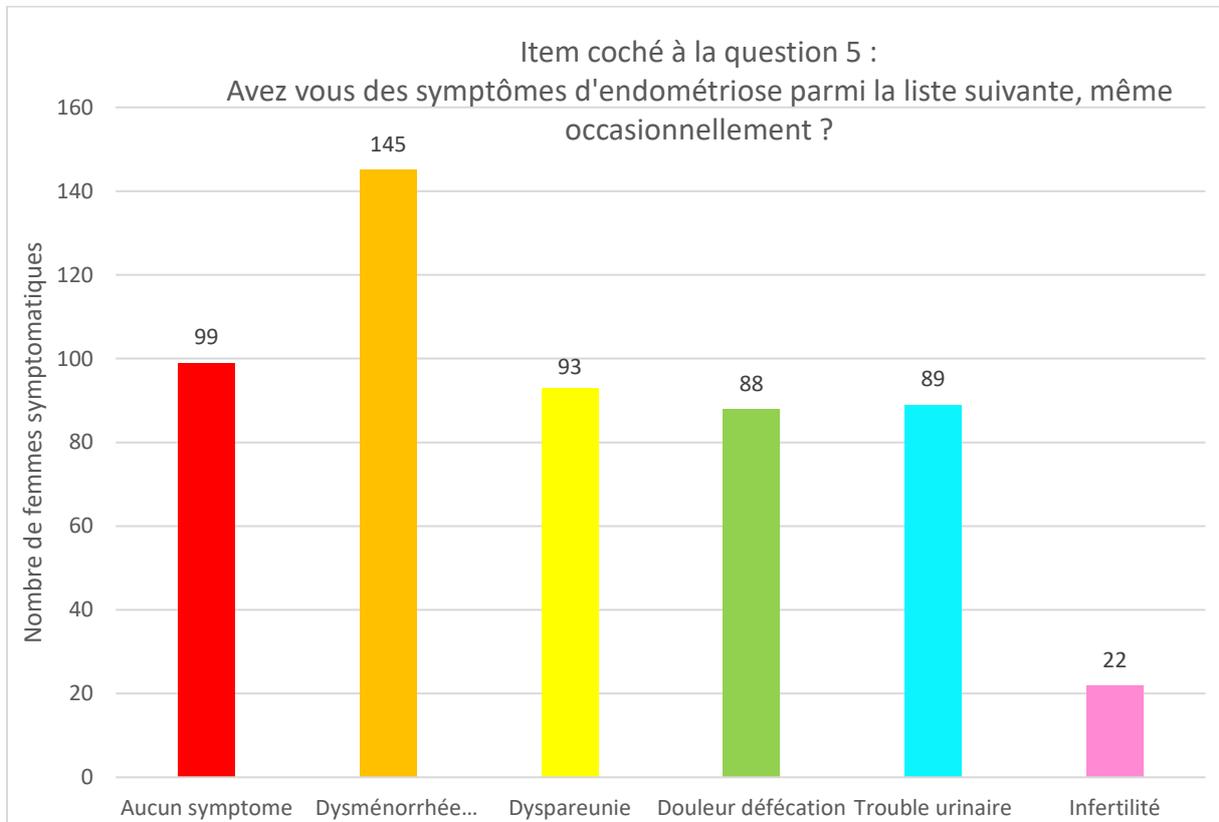


Figure 7 : Histogramme des symptômes cochés parmi ceux proposés à la question 5.

Comme l'histogramme ci-dessus le montre, certaines femmes ne souffrent d'aucun symptôme fréquemment retrouvé dans l'endométriose tandis que d'autres en éprouvent parfois plusieurs. En moyenne, la totalité de l'échantillon souffre de 1,4 symptômes par femme. Si on considère le même calcul chez les femmes symptomatiques uniquement, on constate une moyenne de 2,1 symptômes par femme.

L'histogramme suivant (Figure 8) quant à lui, réparti les femmes ayant répondu à notre enquête selon leur nombre de symptômes.

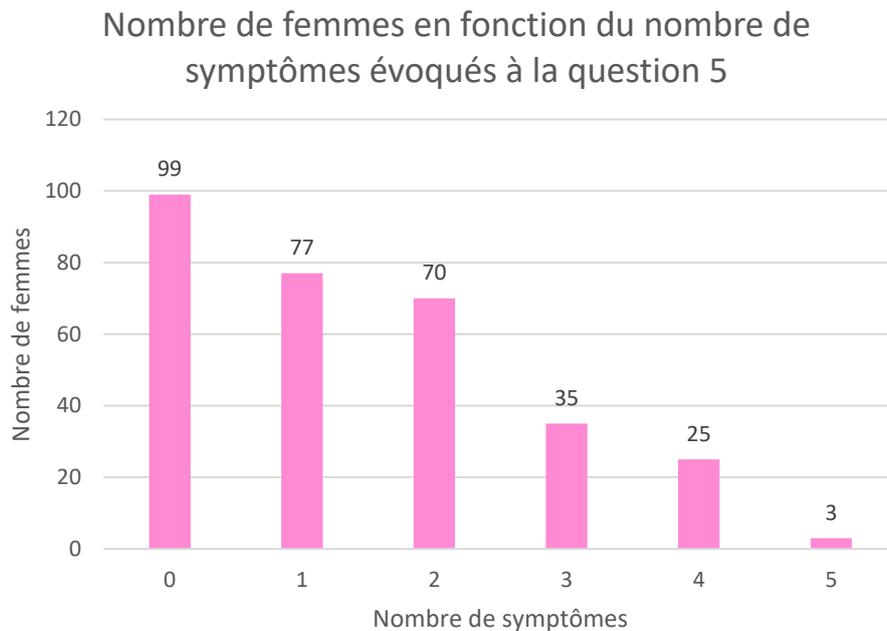


Figure 8 : Histogramme du nombre de femmes présentant 0,1,2,3,4 ou 5 symptômes évoqués à la question 5.

La proportion de femmes sans symptôme est de 32 % (99 femmes sur 309), avec 1 symptôme 24,9 % (77 femmes sur 309), avec 2 symptômes 22,7 % (70 sur 309), avec 3 symptômes 11,3 % (35 sur 309), avec 4 symptômes 8,1 % (25 sur 309) et un peu moins de 1 % avec 5 symptômes (3 sur 309).

Par le biais de la question 6, nous avons mesuré l'impact de leurs symptômes sur leur qualité de vie. Les réponses obtenues sont énoncées dans le paragraphe suivant.

*d) Impact de ces symptômes au niveau personnel et professionnel (Q6)*

Effectivement, la question n° 6 renseigne sur les conséquences de ces maux dans la sphère personnelle et professionnelle de notre échantillon. Elles sont représentées dans le diagramme circulaire suivant (Figure 9).

Question 6 : Impact des symptômes (de la question précédente) dans votre vie :

309 réponses



Figure 9 : Diagramme circulaire représentant l'impact des symptômes de la question 5 au niveau personnel et professionnel

Ainsi, 44,3 % des femmes (137 femmes sur 309) n'ont pas ou peu de symptômes, cela n'a donc pas de conséquence dans leur vie, 29,4 % (91 sur 309) de notre échantillon est impacté sur le plan personnel et professionnel, 11,3 % (35 sur 309) au niveau personnel uniquement et 14,9 % (46 sur 309) au niveau professionnel seulement.

e) *Professionnels consultés dans le cadre des douleurs de règles et l'endométriose (Q5, 7)*

La communication entre les patients et les soignants est la première étape du parcours de soins. Nous avons donc demandé aux membres de notre échantillon s'ils avaient parlé de leurs symptômes (ceux évoqués à la question 5) à des professionnels de santé.

Concernant les données issues de la question n° 7, 117 femmes n'en ont pas parlé à un professionnel car elles n'avaient pas ou peu de symptômes (37,9 %), 163 femmes (soit 52,8 %) en ont fait part à un ou plusieurs professionnels, et 29 femmes (soit 9,4 %) n'ont pas confié leurs symptômes au personnel médical dans notre panel de 309 femmes comme on peut l'observer dans le diagramme Figure 10.

Question 7 : Vous avez parlé de vos symptômes (ceux de la Q5)  
à un ou plusieurs professionnels de santé ?

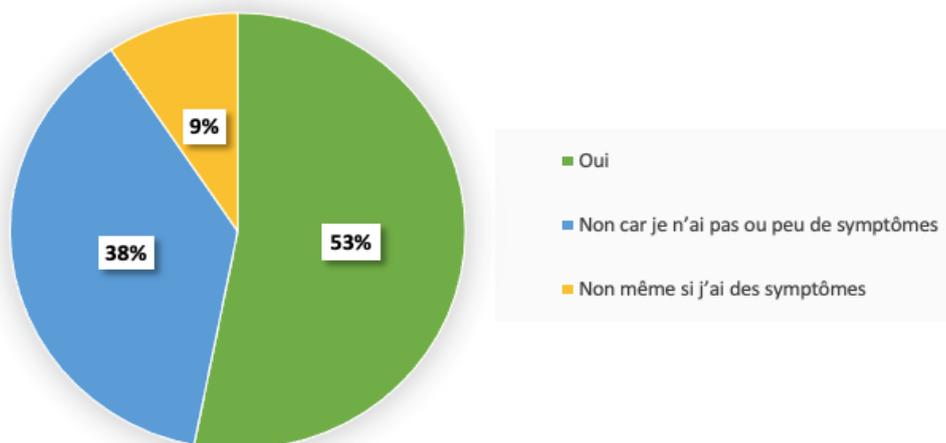


Figure 10 : Diagramme circulaire représentant la communication des femmes souffrantes ou non avec les professionnels de santé

Par ailleurs, en recoupant les informations recueillies grâce à la question n° 5 qui concerne les symptômes éprouvés et la question n° 7 qui reflète le dialogue entre notre échantillon et les professionnels de santé, nous avons relevé des incohérences qui figurent dans le tableau suivant (Tableau 20) :

Tableau 20 : Réponses croisées de notre échantillon à la question n° 5 et n° 7

		Réponse à la Q7			Total
		Oui, à un professionnel de santé	Non, même si symptômes	Non, car pas ou peu de symptômes	
Réponse à la Q5	Symptomatique	152	28	30	210
	Asymptomatique	11	1	87	99
Total		163	29	117	309

Douze réponses aberrantes apparaissent dans le tableau précédent (encadrées en rouge). En effet, 11 femmes n'ont pas renseigné de symptômes à la question n° 5 et ont pourtant répondu qu'elles en avaient parlé à un professionnel de santé. Il y a également une femme qui a indiqué ne pas avoir confié ses symptômes à un professionnel, cependant elle n'en a pas renseigné à la question 5. Nous essaierons d'expliquer ces incohérences dans la partie discussion.

Finalement, d'après le tableau ci-dessus, parmi les 210 femmes qui ont évoqué souffrir d'au moins un symptôme à la question n° 5, 30 n'en ont pas parlé à un professionnel de santé car selon elles, leurs symptômes ne nécessitaient pas de consultation, 28 n'en ont pas parlé à un professionnel de santé alors qu'elles souffrent de symptômes qui le nécessiteraient selon elles et 152 en ont fait part à une personne compétente. Donc parmi les femmes qui considèrent leurs symptômes suffisamment importants, 84,4 % de ces femmes en ont parlé à un professionnel (152 femmes sur 180).

La question n° 7 nous indique également les professionnels le plus souvent sollicités par les femmes symptomatiques d'après la question n°5, ci-dessous l'histogramme répertorie les résultats obtenus (Figure 11).

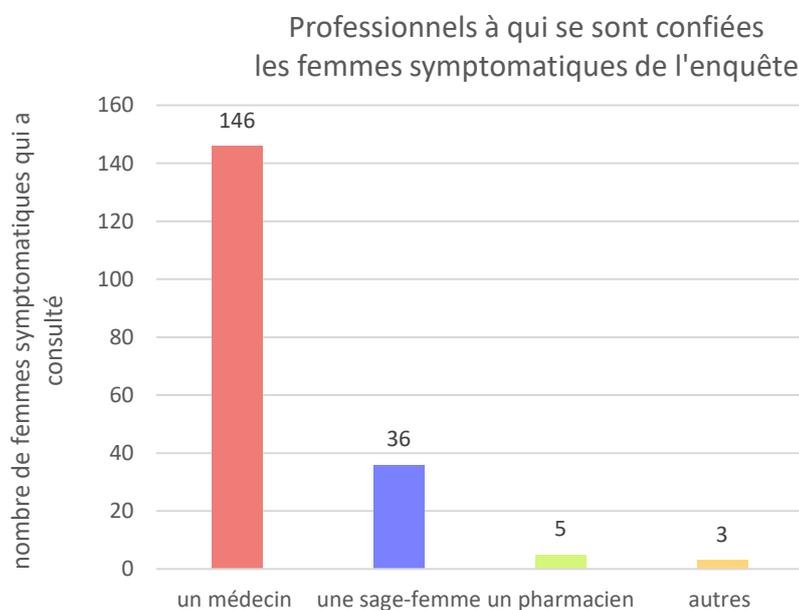


Figure 11 : Histogramme des professionnels à qui se sont confiées les 152 femmes symptomatiques de notre panel.

Les professionnels de santé auxquels les femmes symptomatiques ont confié leurs symptômes sont les médecins pour 146 femmes sur 152, les sages-femmes pour 36 femmes sur 152 et les pharmaciens pour 5 femmes sur 152. Quelques femmes ont également abordé le sujet avec d'autres professionnels : des ostéopathes, un kinésithérapeute, un psychologue, et un naturopathe.

Une fois les consultations effectuées, un certain nombre d'examen ont été prescrits.

f) Examens diagnostiques (Q5, 7, 8, 10, 11, et 12)

- Examens pratiqués

D'après la question n° 8, parmi les 152 femmes symptomatiques qui ont consulté :

- 98 femmes ont réalisé des examens. Sur ces 98 personnes, 77 ont précisé les examens qu'elles ont effectués : 55 ont fait une échographie, 41 une IRM et 5 une coelioscopie. Elles ont également mentionné en avoir fait d'autres : des examens gynécologiques, des scanners, des radiographies, des bilans sanguins, une coloscopie, une hystéroscopie ...
- 54 femmes n'ont pas réalisé d'examen : 14 d'entre-elles le justifient par le fait qu'elles sont peu symptomatiques et le reste de ce groupe, soit 40 femmes, n'ont pas effectué d'examen alors qu'elles éprouvent au moins un symptôme évoqué à la question n° 5 (13 présentent 1 symptôme, et 27 en cumulent au moins 2).

- Prévalence de l'endométriose dans notre échantillon, et comparaison à celle de la population

Après examen, 44 femmes ont été diagnostiquées comme étant atteintes d'endométriose (47 d'après les données brutes, avec 3 réponses incohérentes que nous n'avons pas pris en compte pour les calculs qui suivent). Elles avaient en moyenne 3 symptômes parmi ceux proposés à la question n° 5 (d'après les questions 5, 8 et 10). La prévalence des femmes atteintes dans notre échantillon serait de 14,4 % (44 femmes sur 306).

Nous avons souhaité faire une comparaison de proportion de femmes avec endométriose dans notre échantillon et dans la population. Pour faire une comparaison de proportion observée à une proportion théorique, les conditions nécessaires sont les suivantes :  $n \geq 30$ ,  $n \cdot \varphi_0 \geq 5$ ,  $n \cdot (1 - \varphi_0) \geq 5$  avec  $n$  le nombre de femmes dans l'échantillon ici 306,  $\varphi_0$  la proportion de la population atteinte d'endométriose estimée à 10 % (54). Comme les conditions sont respectées, on utilise un test Z (loi normale), avec deux hypothèses :

H0 : la proportion de l'échantillon  $\varphi$  = la proportion connue de la population  $\varphi_0$

H1 : la proportion de l'échantillon  $\varphi >$  la proportion connue de la population  $\varphi_0$

Z calculé = 2,55

Z théorique = 1,64 pour un test unilatéral avec un risque  $\alpha = 5 \%$

Comme Z calculé  $>$  Z théorique, nous rejetons H0 au risque alpha de la faire à tort.

En conclusion, nous pouvons affirmer que la proportion de femmes avec une endométriose dans notre échantillon est plus importante que dans la population générale avec un risque alpha de 5 %.

- Difficulté d'établir un diagnostic

Comme nous l'avons vu précédemment, dans notre panel de femmes, 44 personnes ont indiqué à la question n° 10 être atteintes d'endométriose après avoir effectué des examens.

Parmi elles, 41 femmes ont indiqué le temps qui a été nécessaire pour obtenir leur diagnostic. D'après les données que nous avons recueillies à la question n° 11, il faut en moyenne 70 mois soit presque 6 ans pour établir le diagnostic d'endométriose pour les femmes de notre enquête, et la durée maximale d'errance diagnostique que nous avons relevée est de 240 mois soit 20 ans.

43 femmes ont également renseigné, à la question n° 12, le nombre de professionnels consultés pour que leur diagnostic d'endométriose soit confirmé. D'après les réponses que nous avons collectées, il faut consulter 5 professionnels en moyenne pour obtenir un diagnostic d'endométriose et la femme qui a consulté le plus de professionnels pour savoir qu'elle était atteinte, en a vu environ 40.

Que le diagnostic soit établi ou non, des traitements peuvent être proposés et mis en place.

g) Traitements utilisés dans le but de soulager ces symptômes (Q5, 7, 8 et 9)

- Ensemble des réponses collectées à la question n° 9

Ainsi, la question 9 nous renseigne sur les médicaments utilisés par les femmes de notre enquête, ainsi que la fréquence de prise (occasionnelle ou régulière). Nous avons retiré 14 réponses qui étaient aberrantes ou non complétées. Parmi le groupe de 295 femmes restantes, 113 personnes (38,3 %, en jaune ci-dessous) ne prennent aucun traitement car elles sont peu symptomatiques ou asymptomatiques, 28 personnes ne se soignent pas malgré leurs symptômes (9,5 % en orange dans le graphique), 78 ont recours à des médicaments occasionnellement (26,4 % correspondant à l'addition des parties bleues) et 76 régulièrement (25,8 % correspondant à l'addition des parties vertes). Ces données sont représentées dans le diagramme circulaire suivant (Figure 12).

Question 9: Prenez-vous des traitements pour soulager les symptômes que vous avez évoqués à la question 5 ?



Figure 12 : Diagramme circulaire représentant les 295 réponses de la question n° 9

- Consommation de médicament

Concernant les 154 personnes prenant un traitement, 96 personnes ont précisé ce qu'elles consommaient. Les médicaments les plus souvent utilisés pour soulager les symptômes de la question 5 sont dans l'ordre d'utilisation : les antalgiques de palier I (88 femmes, parmi elles 57 femmes prennent des AINS, 31 du paracétamol), les antispasmodiques (21 femmes), les contraceptifs oraux (14 femmes), les antalgiques de palier II (8 femmes), les progestatifs et

plus précisément le diénoGEST (4 femmes) et les antalgiques de palier III (2 femmes). Nous avons représenté ces résultats dans l'histogramme ci-dessous (Figure 13).

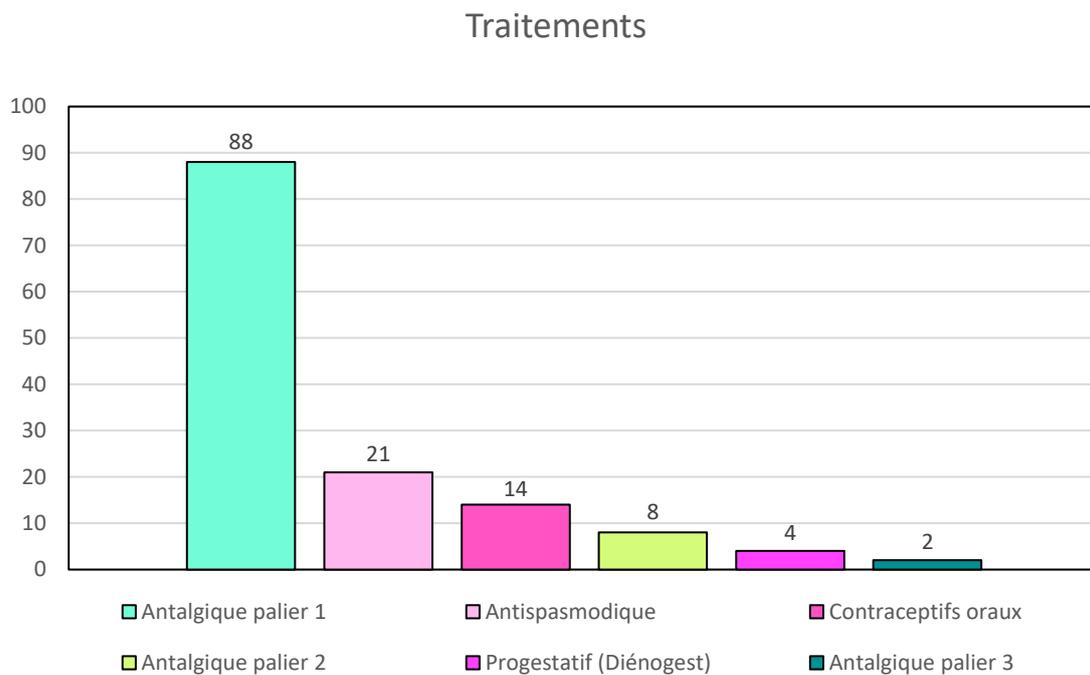


Figure 13 : Histogramme des classes de médicaments utilisés pour soulager les symptômes évoqués à la question 5.

Certaines femmes ont renseigné d'autres moyens thérapeutiques pour soulager leurs symptômes comme le stérilet ou l'implant hormonal, l'utilisation d'appareil d'électrostimulation tels que le Livia, agissant par la technologie de neurostimulation électrique transcutanée (TENS, la technique de rééducation par onde radio (TECAR-thérapie avec TECAR = Transfert Energy Capacitif And Resistif), le LYRICA (médicament à visée analgésique dans le cadre de l'endométriose), des traitements de PMA, la SURGESTONE (médicament progestatif en arrêt de commercialisation), l'EXACYL (médicament antifibrinolytique), l'acupuncture, ...

- Proportion de l'automédication

Nous avons également comptabilisé le nombre de femmes symptomatiques qui prennent des médicaments sans avoir consulté un professionnel au préalable. Au total, sur 154 femmes qui consomment des médicaments, 31 pratiquent l'automédication (5 régulièrement, 26 occasionnellement), soit 20,13 %.

- Proportion de femmes qui ne consomment pas de médicaments malgré leurs symptômes

Comme nous l'avons observé sur le diagramme précédent, 1,5 femmes sur 10 (28 femmes sur 182) ne se soignent pas, bien qu'elles éprouvent des symptômes parmi ceux listés à la question n° 5. Dans le tableau (Tableau 21) ci-dessous, nous avons résumé et répertorié les réponses de ces femmes aux questions 5,7.

Tableau 21 : Réponses aux questions 5 et 7 des femmes symptomatiques qui ont répondu « je ne prends aucun médicament »

Participant (n°)	Dysménorrhée (> à 8 sur 10)	Dyspareunie	Douleur défécation	Trouble urinaire	Infertilité	Professionnel de santé consulté
30	x	x	x	-	-	Oui
39	x	-	-	-	-	Non
42	X	-	X	-	-	Non
45	X	-	-	-	-	Non
52	X	-	X	-	-	Oui
58	X	-	-	-	-	Oui
60	X	-	X	-	-	Oui
90	X	X	-	-	-	Oui
102	X	-	-	-	-	Oui
105	-	-	X	X	-	Non
114	X	-	-	-	-	Oui
116	X	X	X	X	-	Oui
164	-	X	-	X	X	Oui
173	X	-	-	-	-	Non
189	X	-	X	-	-	Oui
214	X	X	X	-	-	Oui
232	-	X	-	-	-	Oui
240	X	-	-	-	-	Non
256	X	X	X	X	-	Non
262	X	X	X	-	-	Oui
263	-	-	-	X	-	Oui
264	X	-	X	-	-	Oui
267	X	-	X	X	-	Oui
271	X	-	-	X	-	Oui
276	-	X	X	X	-	Oui
281	X	-	X	-	-	Oui
289	X	-	X	-	-	Non
296	x	x	x	x	-	Oui

Nous constatons que parmi ces 28 femmes, 19 ont au moins deux symptômes et 20 ont pourtant consulté un professionnel.

Enfin, grâce aux dernières questions de notre enquête, nous avons évalué l'intérêt de notre panel de femmes envers un potentiel test capable de diagnostiquer l'endométriose, les conditions qui permettraient de faciliter l'accès à ce dernier (prescription, remboursement, lieu), et le mode d'envoi des résultats qui semblerait le plus pratique.

### 3. Réponses relatives au test

#### a) Intérêt du test (Q14)

La grande majorité des femmes qui a répondu à l'enquête, précisément 82,5 % de l'échantillon (255 femmes sur 309), considère qu'un test rapide, fiable et non invasif pour détecter l'endométriose serait d'un grand intérêt.

Si on cumule à ce pourcentage la proportion de femmes qui pense que ce type de test aurait un intérêt, soit 15,9 % des femmes interrogées (49 sur 309), nous constatons que la quasi-totalité des femmes ayant répondu à cette étude (soit 98,4 % soit 304) estime que ce test a un intérêt.

Par ailleurs, aucune des femmes considère que ce type de test n'a pas d'intérêt.

Le graphique suivant, démontre l'intérêt d'un test de diagnostic d'endométriose (rapide, fiable, non invasif) pour les femmes interrogées de notre enquête (Figure 14).

Question 14 : Si un test rapide fiable et non invasif pour détecter l'endométriose existait :  
309 réponses



Figure 14 : Diagramme circulaire représentant l'intérêt perçu de l'échantillon pour le test (Q14)

*b) Mise à disposition du test (Q16, 18 et 19)*

Nous avons également demandé à ces femmes si selon elles, dans le cas où il serait possible de se procurer un test, il serait préférable que le test soit en libre accès ou sur ordonnance. Elles pouvaient répondre par 3 options : « je n'ai pas d'avis » ; « il serait préférable qu'il soit délivré sur ordonnance » ou « il serait préférable qu'il soit en libre accès sans ordonnance » .

Selon cette enquête, un peu plus de la moitié des participantes de notre enquête (51,8 %, 160 personnes sur 309) ont répondu qu'il serait préférable que le test soit en accès libre sans ordonnance. 41,4 % (128 sur 309) estiment qu'il devrait être délivré sur ordonnance et 6,8 % (21 sur 309) n'ont pas indiqué de préférence.

Les réponses aux questions 18 et 19, quant à elles, permettent d'identifier les lieux les plus accessibles pour obtenir le test et déposer son échantillon.

Pour se procurer le test, les femmes interrogées ont répondu à 73,5 % (227 personnes sur 309) que la pharmacie était le lieu le plus pratique pour se procurer le test, suivi du cabinet médical à 5,8 % (18 sur 309) puis au laboratoire de biologie médicale à 4,9 % (15 sur 309) et pour finir à la poste pour un peu plus de 1 % (5 sur 309). À noter que 13,6 % des femmes (42 sur 309) n'avaient pas de préférence concernant l'endroit où récupérer le test, et que 2 personnes ont renseigné d'autres lieux.

Pour remettre l'échantillon, la pharmacie est encore un lieu de choix. En effet, selon notre échantillon de femmes, la pharmacie est privilégiée par 35,6 % (110 sur 309), suivi par le laboratoire de biologie médicale avec 30,4 % (94 sur 309) puis les cabinets médicaux avec 8,1 % (25 sur 309) et 2,3 % préféreraient qu'il puisse être envoyé pour analyse par courrier postal (7 sur 309). Ce sont les quatre lieux les plus pratiques pour remettre leurs prélèvements. Il faut cependant noter que 23,6 % des femmes (73 sur 309) n'accordaient pas d'importance au lieu de dépôt de l'échantillon.

c) Proportion de femmes qui souhaiteraient réaliser le test (Q15)

Pour analyser les réponses, nous avons retiré des calculs suivants les 47 femmes qui ont déjà fait des examens et ont été diagnostiquées.

Au total, sur 262 personnes qui ne savent pas si elles sont atteintes d'endométriose (Figure 15), 85 ont coché la case « J'aimerais réaliser ce test car j'ai des symptômes d'endométriose » (32,4 %), 43 personnes ont indiqué ne pas vouloir réaliser ce test car elles n'ont pas de symptômes d'endométriose, et n'y voient pas d'intérêt (16,4 %) et 134 demanderaient un avis médical afin de savoir si elles doivent réaliser le test (51,1 %).

Réponses à la Q15 des 262 personnes non diagnostiquées

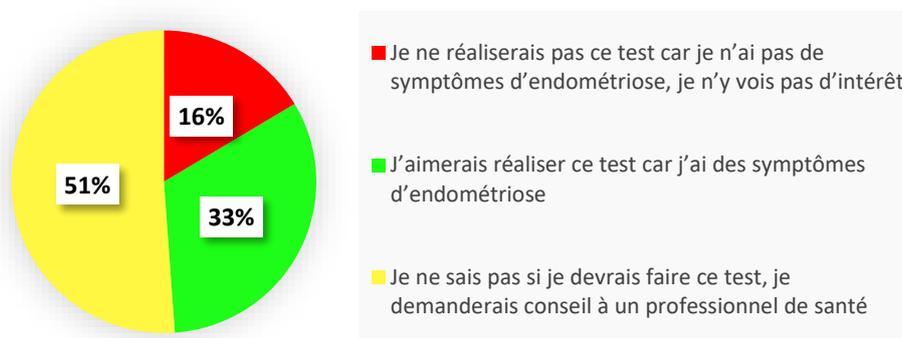


Figure 15 : Diagramme circulaire représentant les réponses indiquées à la question n° 15 par les personnes non diagnostiquées de notre échantillon (262 personnes sur 309).

Si on s'intéresse uniquement aux personnes symptomatiques mais non diagnostiquées parmi ces 262 personnes, 163 femmes ont au moins 1 symptôme décrit à la question 5 et ne savent pas si elles sont atteintes ou non d'endométriose (Figure 16). En définitive, au sein de ce groupe de femmes, 82 personnes ont coché la case « J'aimerais réaliser ce test car j'ai des symptômes d'endométriose » (50,3 %), 12 ont validé l'option « Je ne réaliserais pas ce test car je n'ai pas de symptômes d'endométriose, je n'y vois pas d'intérêt » (7,4 %), et 69 demandent un avis médical afin de savoir s'il est nécessaire d'effectuer ce test (42,3 %).

### Réponses à la Q15 des 163 personnes non diagnostiquées et symptomatiques

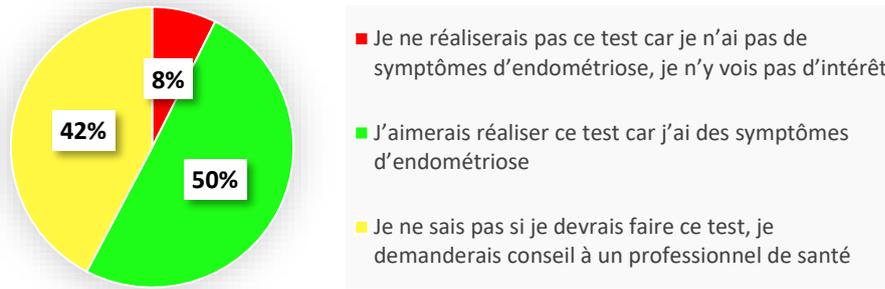


Figure 16 : Diagramme circulaire représentant les réponses indiquées à la question n° 15 par les personnes non diagnostiquées et symptomatiques de notre échantillon (163 personnes sur 309)

En recoupant les réponses de la question 5 et de la question 15, nous avons constaté 15 réponses peu cohérentes que l'on peut observer encadrées en rouge dans l'histogramme suivant (Figure 17) :

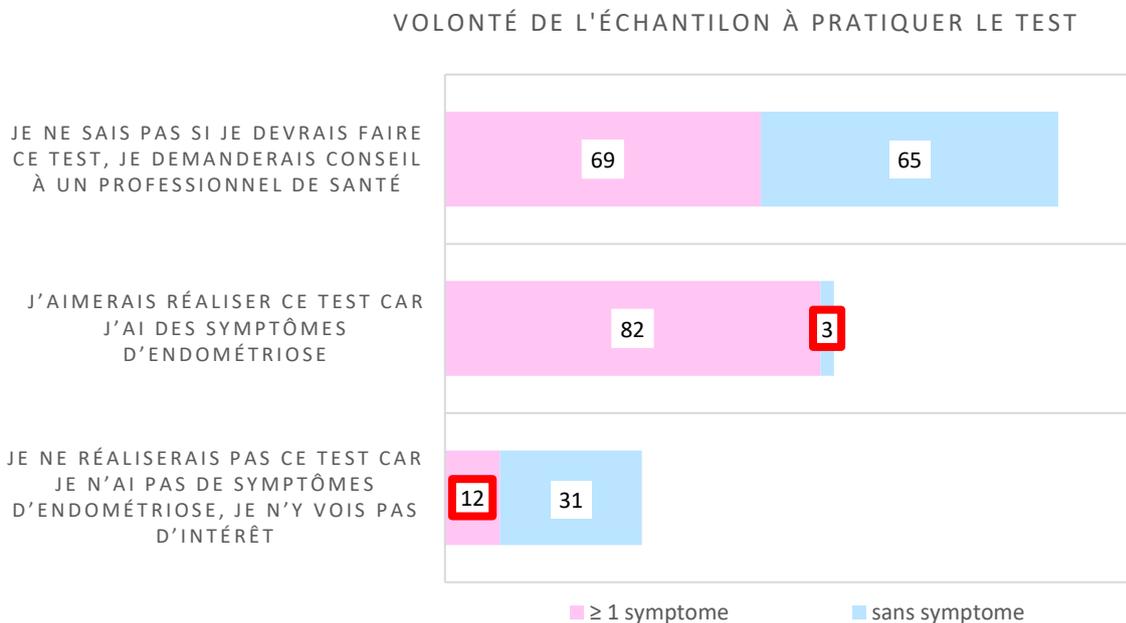


Figure 17 : Histogramme en bâton représentant les réponses des personnes non diagnostiquées à la question n°15, avec en rose les femmes symptomatiques et en bleu les femmes asymptomatiques.

#### d) Condition de prise en charge du test (Q5, 10, 15 et 17)

Avec la question 17 de notre enquête, nous avons voulu savoir si les femmes interrogées seraient prêtes à régler une partie ou la totalité des frais occasionnés par la réalisation d'un

test de diagnostic d'endométriose. Cette question présente également des limites qui seront indiquées un peu plus loin, dans la partie B]IV. Les réponses obtenues figurent dans le diagramme suivant (Figure 18) :

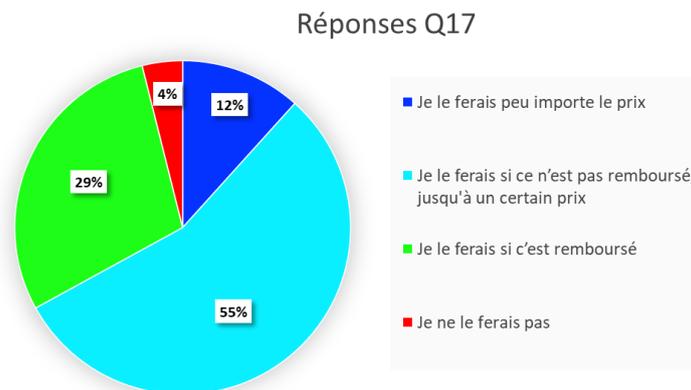


Figure 18 : Diagramme circulaire représentant les 309 données issues de la question n° 17.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux réponses sélectionnées par les femmes qui n'ont pas été diagnostiquées comme atteintes d'endométriose, symptomatiques, et qui demanderaient un avis médical avant de faire le test ou qui souhaiteraient le faire car elles présentent des symptômes d'endométriose. Nous avons donc pris notre échantillon duquel nous avons soustrait les femmes qui ont indiqué être déjà diagnostiquées à la question n° 10, les femmes asymptomatiques (0 symptôme mentionné à la question 5) et les femmes qui ont fait savoir à la question n° 15 qu'elles ne voulaient pas réaliser le test. Après cette opération, il reste 151 femmes symptomatiques, non diagnostiquées, et qui sont volontaires pour faire le test (82 femmes) ou qui souhaiteraient l'avis d'un professionnel préalablement (69 femmes).

Parmi ce groupe de 151 personnes, 88 (58,3 %) ont répondu « Je le ferais si ce n'est pas remboursé, jusqu'à un certain prix » ; 47 (31,1 %) « Je le ferais si c'est remboursé » ; 15 (9,9 %) ont répondu à la question n° 17 « Je le ferais peu importe le prix » et 1 personne « je ne le ferai pas » (moins de 1 %). Le nombre de réponses à la question n° 17 des femmes symptomatiques, non diagnostiquées, et ne refusant pas de faire le test est représenté en gris dans la figure suivante (Figure 19) correspondant au cumul des femmes volontaires pour faire le test (en violet foncé) et des femmes demandant un avis médical avant de faire le test (en rose).

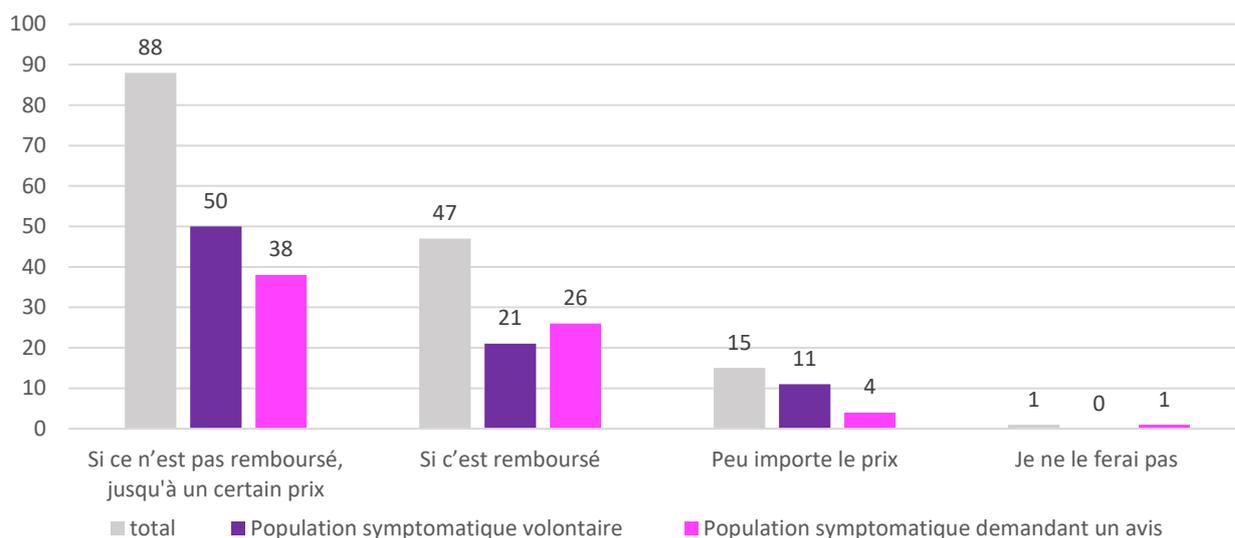


Figure 19 : Histogramme des 151 réponses à la Q17 des femmes symptomatiques (d'après Q5), sans diagnostic d'endométriose (d'après Q10), et volontaires (en violet foncé) ou demandant un avis médical (en rose), avec en gris le cumul des données en violet et en rose)

#### e) Obtention des résultats (Q20)

La question n° 20 permet d'exprimer le souhait des femmes interrogées concernant l'obtention des résultats du test. En effet, elle propose de recevoir les résultats « par la poste » ; « par mail » ; « au cabinet médical » ; ou « au laboratoire ». Il était également possible de répondre « sans préférence » ; ou « autre ». De plus, plusieurs options pouvaient être sélectionnées simultanément. Dans notre échantillon de 309 participantes, les propositions le plus souvent choisies sont la « réception par mail » qui a été cochée par 221 femmes soit 71,5 % des participantes et la « réception chez le médecin » qui a été cochée par 109 femmes soit 35,3 % des participantes. Néanmoins, la « réception au domicile par la poste » a été sélectionnée par 54 personnes et la « réception au laboratoire » a été sélectionnée par 42 personnes soit respectivement 17,5 %, et 13,6 % de notre échantillon.

## IV. Discussion

### 1. Échantillon

Les données recueillies à la question n° 1, indiquent que notre échantillon n'était pas représentatif de la population. En effet, la moyenne d'âge estimée des femmes qui ont

répondu à l'enquête est inférieure à celle des femmes françaises menstruées. Nous pouvons supposer que certains moyens de diffusion du questionnaire, comme les réseaux sociaux ou les QR code, ont induit ce biais de sélection.

Autre point, concernant la question n° 1 toujours, il aurait également été préférable de la formuler sous forme de question ouverte avec un champ libre à compléter afin de connaître l'âge exact de chaque femme pour simplifier les calculs et obtenir une moyenne d'âge plus précise.

## **2. Réponses relatives aux douleurs de règles et à l'endométriose**

### *a) Tabou autour des douleurs liées aux menstruations et à l'endométriose*

Au vu des résultats obtenus à la question n° 2 et 4, nous pouvons estimer que le sujet des menstruations et de l'endométriose est de moins en moins tabou en France.

En effet, 83,5 % de la totalité des femmes interrogées lors de cette étude (258 personnes sur 309) estiment qu'il n'est pas normal d'avoir des dysménorrhées supérieures ou égales à huit sur dix. Concernant l'endométriose, la grande majorité des femmes de l'étude a répondu qu'elles savaient ce qu'était cette maladie (83,5 % soit 258 personnes sur 309).

La libération de la parole des femmes et la médiatisation de plus en plus importante de ce problème de santé publique, tout du moins en France, ont probablement permis de lever les tabous autour des dysménorrhées très intenses voire intolérables et de l'endométriose.

En revanche, il est important de souligner qu'une partie de l'échantillon, 10,7 % (33 femmes sur 309), banalisent encore les douleurs de règles de très forte intensité. À ce sujet, nous nous sommes demandé si l'âge avait un impact sur les réponses issues de la question n° 2 mais d'après nos résultats, ce n'est pas le cas.

Également, 15,5 % des participantes n'ont qu'une idée vague de ce qu'est l'endométriose (48 personnes sur 309) et 3 femmes n'en ont jamais entendu parler. De plus, nous n'avons pas

testé les connaissances de notre échantillon à propos de cette maladie. En effet, certaines participantes ont pu remplir « oui je sais ce qu'est l'endométriose » sans pour autant savoir définir cette maladie ou encore citer les différents symptômes qu'elle peut induire par exemple.

Par ailleurs, comme nous l'avons constaté grâce au Tableau 20, certaines femmes symptomatiques n'ont pas demandé l'avis de professionnels de santé.

En conséquence, d'après les points évoqués précédemment, il apparaît encore nécessaire de sensibiliser la population à propos des dysménorrhées et de l'endométriose. Certes, les dysménorrhées sont fréquentes et ordinaires, cependant il faut considérer et prendre en charge les douleurs très intenses voire intolérables (supérieures ou égales à huit sur dix).

#### *b) Les symptômes*

Afin d'évaluer les douleurs et les symptômes dont souffrent les femmes qui ont répondu à cette enquête ainsi que l'impact de ceux-ci dans leur vie au niveau personnel et professionnel, nous avons demandé aux participantes de notre étude de répondre aux questions n° 3, 5 et 6.

Grâce à la question n° 3 nous apprenons que 35,6 % (110 sur 309) des participantes endurent des dysménorrhées très intenses voire intolérables fréquemment et que 35,9 % (111 sur 309) en subissent épisodiquement.

Au moyen de la question n° 5, nous constatons que 68 % (210 sur 309) de notre échantillon présentaient au moins 1 symptôme fréquent d'endométriose (de façon occasionnelle ou non) parmi les 5 qui étaient proposés. La dysménorrhée a été le symptôme le plus fréquemment rapporté, suivi des dyspareunies puis des troubles urinaires et des douleurs à la défécation comme le montre l'histogramme de la Figure 7.

La question n° 6 quant à elle, nous permet de mesurer les conséquences des symptômes éprouvés par notre panel. D'après la Figure 9, on peut observer qu'un peu plus de la moitié

des femmes interrogées lors de ce questionnaire est impactée soit sur le plan personnel soit sur le plan professionnel soit aux deux niveaux.

Les données que nous avons exposées précédemment découlent probablement de la prévalence des dysménorrhées et de l'endométriose dans la population. Néanmoins, nous devons évoquer différents biais méthodologiques qui ont pu influencer les résultats obtenus.

Premièrement, il était précisé à la question n° 2 ce qu'était une douleur très intense voire intolérable, c'est-à-dire une douleur supérieure ou égale à huit sur dix, mais nous ne l'avons pas re-précisé à la question n° 3, ce qui aurait pu être nécessaire.

Deuxièmement, la question n° 5 à choix multiples ne listait pas exhaustivement tous les symptômes d'endométriose. De fait, il n'était pas possible de cocher d'autres symptômes communs comme les troubles digestifs, la fatigue, ou encore des symptômes plus exceptionnels comme les douleurs à l'épaule par exemple. Une case supplémentaire à remplir par les femmes aurait permis de mieux apprécier l'étendue des symptômes de notre échantillon.

Troisièmement, le questionnaire était d'abord intitulé « Douleurs de règles, endométriose », puis a été renommé « Douleurs de règles ». Les femmes qui n'ont pas de douleurs de règles intenses ou d'endométriose ne se sont peut-être pas senties concernées par notre étude, et hypothétiquement les femmes présentant des dysménorrhées importantes ou de l'endométriose ont possiblement plus répondu à cette enquête.

Pour conclure, malgré la présence de certaines limites dans notre étude, les données que nous avons recueillies nous indiquent qu'une proportion importante de femmes éprouve des symptômes similaires à ceux de l'endométriose, et que certaines d'entre elles en souffrent de manière fréquente, à tel point que cela peut impacter leur vie personnelle et/ou professionnelle comme les résultats issus de la question n° 6 l'attestent.

### *c) Prise en charge*

Compte tenu des éléments préalablement évoqués, il apparaît nécessaire de considérer ces maux, au vu de leurs intensités et de leurs retentissements.

- Relation soignant/soigné

Prendre en compte les signes d'appel et consulter un professionnel sont les premières étapes indispensables pour initier un parcours diagnostique et bénéficier d'une prise en charge adaptée. Nous avons donc analysé les données issues des questions n° 5 et 7, et réalisé le Tableau 20 pour apprécier le dialogue entre les patientes et les professionnels de santé.

Nous avons relevé douze saisies incohérentes qui sont encadrées en rouge dans le Tableau 20. En effet, certaines femmes ont annoncé avoir demandé l'avis d'un professionnel concernant les symptômes évoqués à la question n° 5 sans pour autant mentionner de symptômes au préalable à la question n° 5 et une femme a répondu « non même si j'ai des symptômes » à la question n° 7 alors qu'elle n'en a pas renseigné à la question n° 5. Soit, la question n° 7 présentait un biais de formulation, soit ces femmes ont uniquement survolé la question et les propositions avant d'y répondre, soit elles n'ont pas compris la question, soit elles n'ont pas osé indiquer de symptômes à la question n° 5, soit elles se sont confiées pour d'autres symptômes que ceux évoqués à la question n° 5, comme nous l'avons évoqué précédemment.

Après avoir ôté ces données aberrantes de nos calculs, nous avons pu estimer la proportion de personnes qui avait informé un ou plusieurs professionnels de ses symptômes ainsi que la quantité de femmes qui n'en ont pas fait part.

Parmi les femmes qui estiment que leurs symptômes sont suffisamment importants pour être signalés, 15,6 % d'entre elles n'ont pas consulté (28 sur 180 d'après le Tableau 20). Nous supposons qu'une partie de ces femmes n'ont pas osé échanger avec un professionnel, par embarras, par peur du jugement, par honte, voire par fatalisme. Il apparaît donc nécessaire de rappeler que toute personne peut solliciter l'aide d'un professionnel afin de bénéficier

d'une prise en charge adaptée, et ce, peu importe sa symptomatologie, dès lors que sa santé est altérée.

Également, nous présumons que certaines femmes usent de médicaments sans ordonnance pour éviter une consultation.

Heureusement, la majorité des femmes symptomatiques en ont fait part à une personne compétente. D'après les résultats de notre enquête, le médecin (généraliste ou spécialiste) est le professionnel de santé le plus sollicité concernant les symptômes mentionnés à la question n° 5, suivi de la sage-femme puis du pharmacien. À noter que certaines femmes ont signalé s'être confiées à d'autres professionnels comme les kinésithérapeutes, les ostéopathes, les psychologues ...

Le médecin, qu'il soit généraliste, ou spécialiste, est indispensable tout au long du parcours de soin de la patiente atteinte d'endométriose. Il examine, pose le diagnostic, conseille et oriente la patiente si besoin, peut proposer et mettre en place des traitements si nécessaire (médicamenteux ou chirurgicaux).

Les sages-femmes jouent également un rôle clé dans l'endométriose, car elles peuvent dépister la maladie précocement et orienter leurs patientes vers un médecin. Dans certaines conditions, elles peuvent aussi prescrire des médicaments figurant sur la liste du 5 mars 2022 (55), et peuvent concourir aux activités d'Assistance Médicale à la Procréation dans les conditions déterminées par la réglementation (articles D.4151-20 et suivant du CSP) (56).

Le rôle du pharmacien est lui aussi important. Premièrement, il oriente vers un médecin traitant ou un gynécologue les patientes qui présentent des symptômes semblables à ceux que l'on retrouve dans l'endométriose. Deuxièmement, il permet la dispensation des médicaments selon les bonnes pratiques (57) (analyse de l'ordonnance ou de la demande de médicaments sans ordonnance, conseil pharmaceutique, délivrance, contribution aux vigilances et traitement des alertes sanitaires). Néanmoins notre enquête a démontré que peu de femmes se confiaient aux pharmaciens concernant les symptômes proposés à la question n° 5 (peut-être par pudeur, à cause des zones de confidentialité parfois trop restreintes,

ou par manque de disponibilités par exemple). Sa proximité et ses connaissances pourraient pourtant permettre d'établir un dialogue privilégié avec ces patientes, de les sensibiliser à cette pathologie, de les diriger vers un professionnel en capacité d'établir un diagnostic et dispenser un conseil de qualité. *In fine*, l'errance diagnostique pourrait être réduite, et l'observance améliorée.

En somme, les compétences de différents professionnels de santé sont essentielles pour que ces patientes puissent bénéficier d'une prise en charge globale de qualité. Par ailleurs d'autres professionnels comme les psychologues ou les kinésithérapeutes par exemple, peuvent également avoir un rôle à jouer dans cette pathologie.

- Examens et diagnostic d'endométriose

D'après les données que nous avons recueillies, après avoir consulté, 64,5 % des femmes symptomatiques ont réalisé des examens afin d'obtenir un diagnostic (98 sur 152 femmes d'après les questions 5, 7 et 8).

L'échographie, suivi de l'IRM puis la coelioscopie sont, dans l'ordre, les techniques d'imagerie qui ont le plus été prescrites. De fait, ces résultats sont en cohérence avec les recommandations de l'HAS, que nous avons mentionnées dans la partie A]VII.

Concrètement, l'endométriose a été confirmée pour 44 femmes, non sans difficulté. D'après les éléments que nous avons collectés, il faut en moyenne 6 ans et 5 professionnels de santé pour établir ce diagnostic.

Certains biais de collecte peuvent avoir impacté nos résultats, notamment la non-réponse de certaines femmes, l'oubli de certains éléments (moyen de diagnostic, durée d'errance, nombre de personnels consultés...)

Le retard de diagnostic qui a été évoqué est généralement imputé à la complexité de la maladie, aux symptômes non spécifiques et aux tabous qu'elle peut engendrer, au manque de formations et de connaissances de certains professionnels de santé, à la mauvaise

application des « bonnes pratiques », au temps d'attente nécessaire pour avoir un rendez-vous médical beaucoup trop important (parfois plusieurs rendez-vous seront mêmes indispensables), et de manière générale à la durée entre la prescription d'exams, leurs réalisations, et l'obtention des résultats.

- Traitements

A l'étape suivante du parcours de soin, différents traitements peuvent être proposés pour améliorer la qualité de vie comme nous l'avons évoqué dans la partie A]VIII. Ainsi, nous avons demandé (question n° 9) aux participantes de notre enquête si elles avaient recours à des médicaments pour soulager les symptômes qu'elles ont mentionnés à la question n° 5.

2 femmes n'ont pas répondu à la question et 12 ont indiqué prendre des traitements alors qu'elles n'ont pas évoqué de symptômes à la question n° 5. Soit ces femmes n'ont pas souhaité indiquer les symptômes dont elles souffrent, soit leurs symptômes ne figurent pas parmi les propositions de la question n° 5, soit elles prennent ces traitements pour d'autres maux. Par conséquent nous avons décidé de soustraire ces 14 réponses de nos calculs.

Au total, sur les 295 femmes restantes, 154 consomment des médicaments (78 de façon occasionnelle et 76 régulièrement), soit près d'une femme sur 2. Dans l'ordre, les médicaments les plus consommés par les femmes de notre échantillon sont les antalgiques de palier I, les antispasmodiques, les contraceptifs oraux, les antalgiques de palier II, les progestatifs et les antalgiques de palier III. D'autres traitements ont également été mentionnés, nous les avons listés sous la Figure 13 . Près de 20,13 % de ces femmes pratiquent l'automédication (31 femmes sur 154), en prenant des antalgiques de pallier I ou des antispasmodiques sans ordonnance. Néanmoins, l'une d'entre elles nous a confié qu'elle utilisait occasionnellement des antalgiques de pallier II, normalement sur ordonnance.

Inversement, certaines femmes ne prennent aucun médicament alors qu'elles considèrent qu'il le faudrait. Au total, parmi les femmes qui estiment que leurs symptômes nécessitent une médication, 15,4 % n'ont pourtant recours à aucun traitement (28 femmes sur 182). Notre enquête ne permet malheureusement pas d'évaluer précisément les causes de cette absence

de médication. Toutefois, grâce aux autres réponses de ces femmes (présentées dans le Tableau 21), aux commentaires qu'elles nous ont laissés, et à notre expérience en officine, nous avons pu émettre certaines hypothèses.

Premièrement, certaines femmes pensent peut-être qu'il est naturel de souffrir de ces symptômes, même s'ils sont particulièrement éprouvants. Par conséquent, elles ne consultent pas de médecin et ne prennent pas de médicaments.

Deuxièmement il est possible que certaines personnes soient réticentes à l'idée de consommer des médicaments.

Troisièmement, si un professionnel de santé n'a pas suffisamment considéré leurs symptômes, certaines femmes peuvent penser par conséquent que la prise de médicaments n'est pas justifiée ou pas efficace.

Quatrièmement, certaines femmes nous ont avoué leur inobservance en raison du manque d'efficacité de leur traitement.

Il est d'ailleurs regrettable que notre enquête ne nous ait pas permis de quantifier le nombre de femmes qui ne sont pas suffisamment soulagées par les traitements dont elles bénéficient.

Enfin, d'autres causes peuvent expliquer cette non-observance, comme la lassitude, l'inconfort lié au traitement, la non-compréhension de l'intérêt de celui-ci, ou encore le déni.

Si un test pouvait confirmer avec une quasi-certitude l'endométriose, certaines femmes pourraient prendre conscience de leur pathologie, comprendre les symptômes dont elles souffrent, intégrer un parcours de soins et *a fortiori* devenir « acteur de leur santé » .

Les questions 14 à 20 nous ont permis de mesurer l'intérêt de notre échantillon concernant un nouveau test de diagnostic d'endométriose et de déterminer les modalités qui permettraient au plus grand nombre d'en disposer.

### 3. Réponses relatives au test

#### a. *Intérêt du test*

D'après les réponses de notre panel à la question n° 14, la grande majorité des femmes (255 femmes sur 309 soit 82,5 % cf Figure 14) portent un grand d'intérêt à l'émergence d'un test de diagnostic pour l'endométriose rapide fiable et non invasif.

#### b. *Mise à disposition du test*

Concernant les conditions de délivrance du test, les avis divergent. Une faible majorité considère qu'il serait préférable que le test soit disponible en libre accès sans ordonnance.

D'après notre enquête, le lieu le plus pertinent pour disposer du test est la pharmacie. En effet, elle arrive en tête des lieux où notre cohorte souhaiterait récupérer le kit et rapporter son échantillon (cf. Partie B]III.3. « Mise à disposition du test » ). La densité du maillage officinal en France en est probablement la raison. De fait, 97 % de la population métropolitaine vit à moins de 10 minutes en voiture d'une officine selon l'Ordre des Pharmaciens (chiffre de 2017)(58). Leur répartition permet d'assurer un contact rapide, sans rendez-vous, avec un professionnel de santé.

Par conséquent, la pharmacie apparaît être un lieu privilégié pour la dispensation de ce test, indiquer les précautions et les informations importantes le concernant (vérifier l'éligibilité de la personne à pratiquer ce test, expliquer les conditions nécessaires pour réaliser un prélèvement de qualité, informer des limites du test, indiquer la conduite à tenir en cas de test positif...) et apporter éventuellement un conseil associé à l'Endotest ou à l'endométriose comme c'est déjà le cas pour un autre test, celui du dépistage du cancer colorectal.

Quand bien même ce test serait disponible facilement, l'exécution de celui-ci reste conditionnée à la volonté et au consentement de la patiente chez laquelle une endométriose est suspectée.

c. *Volonté de l'échantillon à pratiquer le test*

La question n° 15 nous a permis d'évaluer la volonté de notre échantillon à effectuer ce test. Nous avons relevé trois informations importantes. Premièrement, la réponse la plus souvent validée par les personnes symptomatiques non diagnostiquées est « J'aimerais réaliser ce test car j'ai des symptômes d'endométriose ». Deuxièmement, la réponse la plus souvent cochée à la question n° 15 par les personnes non diagnostiquées est « Je ne sais pas si je devrais faire ce test, je demanderais conseil à un professionnel de santé ». Troisième et dernier point, une faible part de l'échantillon ne souhaite pas réaliser le test. Précisément, 16,41 % des femmes qui ne savent pas si elles sont atteintes d'endométriose ou non (43 personnes sur 262), et 7,36 % des personnes qui sont symptomatiques et qui n'ont pas de diagnostic établi d'endométriose (12 sur 163).

Nous devons également évoquer différentes limites que comporte cette question. D'abord, il aurait été préférable d'ajouter la proposition de réponse suivante : « je n'effectuerais pas ce test car je suis déjà diagnostiquée ». Ce choix de réponse n'était pas possible. Par conséquent, dans nos calculs statistiques, nous avons retiré les réponses de ces femmes déjà diagnostiquées (47 femmes). De plus, la figure 17 qui rassemble les réponses aux questions 5 et 15, met en lumière quelques réponses qui manquent de cohérence : parmi les 262 réponses, trois personnes ont répondu « j'aimerais réaliser ce test car j'ai des symptômes d'endométriose » à la question n° 15 alors qu'elles n'ont pas renseigné de symptômes à la question n° 5. Soit leurs réponses sont incohérentes, soit elles ne sont peu ou pas symptomatiques et aimeraient quand même faire le test, soit elles ont des symptômes d'endométriose qui n'ont pas été énoncés à la question n° 5 et par conséquent souhaiteraient faire un test, soit elles n'ont pas indiqué de symptômes à la question 5 bien qu'elles en aient... De plus, 12 femmes ont sélectionné la réponse « Je ne réaliserais pas ce test car je n'ai pas de symptômes d'endométriose, je n'y vois pas d'intérêt » à la question n° 15 alors qu'elles ont mentionné des symptômes à la question n° 5 et que ce test ne serait pas contraignant. Nous pouvons supposer que leurs réponses sont incohérentes, ou qu'elles ont considéré que leurs symptômes ne justifiaient pas un test de diagnostic d'endométriose.

Par conséquent, d'après l'ensemble des éléments des deux paragraphes précédents, il faudrait nécessairement déterminer ou préciser les conditions de réalisation du test et conseiller les patientes, car non seulement, cela éviterait que les femmes qui n'en ont pas besoin le réalisent, mais surtout, cela permettrait de le recommander aux patientes éligibles.

*d. Condition de prise en charge*

Que ce soit pour l'intégralité de notre échantillon (309 femmes) ou pour les femmes volontaires et susceptibles d'effectuer le test (151 femmes), dans l'ordre, l'option la plus souvent sélectionnée à la question 17 est « je le ferais si ce n'est pas remboursé, jusqu'à un certain prix » puis « je le ferais si c'est remboursé » ensuite « je le ferais peu importe le prix » et enfin « je ne le ferai pas » (cf résultats Partie B]III.3. « Condition de prise en charge » ). Les différentes propositions de réponses de cette question ne permettent pas de connaître le prix que serait prête à déboursier une femme qui souhaiterait faire le test.

Nous pouvons seulement relever qu'une proportion de femmes serait prête à régler une partie voire l'intégralité du prix du test pour en bénéficier. Cependant, le remboursement permettrait une plus grande accessibilité au test.

*e. Envoi des résultats*

Pour que la majorité de la population soit satisfaite, il apparaît nécessaire de rendre disponible les résultats par mail et d'envoyer une copie au médecin. Cependant, rendre l'accès possible aux résultats par voie postale ou dans un laboratoire à la demande des femmes qui l'exigent, permettrait de contenter la quasi-totalité des personnes testées.

## **V. Conclusion de l'enquête**

En résumé, les femmes qui ont participé à notre enquête semblent en majorité sensibilisées aux sujets des dysménorrhées et de l'endométriose. Pour autant, la communication et la médiatisation de ces sujets sont encore nécessaires pour une minorité. Les divers acteurs de prévention et de promotion de la santé doivent encore œuvrer pour que

chaque femme présentant des symptômes gynécologiques ou non, ait connaissance, malgré les tabous, qu'elle dispose de droits en France, celui des personnes malades et des usagers du système de santé (Articles L1110-1 à L1115-3)(59).

Compte tenu de la non-spécificité des maux constatés dans notre échantillon, de la fréquence, de l'impact des symptômes éprouvés et de la difficulté à établir le diagnostic de l'endométriose, un test capable d'écarter ou de confirmer cette maladie permettrait principalement de réduire l'errance médicale. Ces patientes pourraient, grâce à un parcours de soins coordonnés, bénéficier d'une prise en charge globale multidisciplinaire et individualisée plus rapidement.

Cette enquête a permis de répondre aux différents objectifs que nous nous étions fixés, entre autres de mesurer l'intérêt de ce test et d'évaluer les conditions qui permettraient de le rendre le plus accessible possible.

À juste titre, les femmes que nous avons interrogées considèrent qu'un test capable de diagnostiquer l'endométriose, non invasif, rapide et fiable serait d'une grande importance. Si ce test est un jour commercialisé, sa disponibilité en pharmacie, son remboursement et la réception par mail des résultats avec une copie envoyée au médecin traitant permettraient au plus grand nombre de femmes de disposer de cet examen.

Une entreprise nommée ZIWIG, prétend avoir conçu ce test. Nous allons donc dans la troisième partie étudier son élaboration, ses performances, ses avantages, ses inconvénients et ses limites.

## **PARTIE C] L'Endotest : Un nouveau test de diagnostic ?**

### **I. Présentation de Ziwig et de l'Endotest**

#### **1. Présentation de l'entreprise Ziwig.**

C'est une entreprise française basée à Lyon créée le 15 janvier 2019 (60). Le dirigeant de cette SAS, M. Yahya EL MIR, possède plusieurs entreprises dans l'informatique et l'IA. Cette jeune *start-up* a obtenu le prix Galien 2022 dans la catégorie Dispositifs Médicaux pour Ziwig Endotest®(61).

#### **2. Présentation du test**

D'après Ziwig, l'Endotest® est un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, non invasif, qui permettrait de détecter l'endométriose à partir d'un prélèvement salivaire en 7j (62).

##### *a) Un nouveau test de diagnostic innovant et performant ?*

Pour obtenir un résultat, le laboratoire extrait et analyse les microARN contenus dans des échantillons de salive grâce au séquençage haut débit et à l'intelligence artificielle.

Ces deux technologies permettraient de diagnostiquer l'endométriose avec une sensibilité de 96,7 %, une spécificité de 100 %, et une précision diagnostique (AUC) de 98,3 % (63).

##### *b) Population ciblée*

Ziwig Endotest® est destiné aux femmes âgées de 18 à 43 ans présentant des symptômes évocateurs d'endométriose. Selon l'entreprise (64), le test ne doit pas être réalisé chez les patientes enceintes ou avec antécédant de cancer ou d'infection par le VIH. En revanche, il pourrait être effectué à n'importe quel moment du cycle, même sous traitement hormonal.

### *c) Utilisation de l'endotest*

Selon la vidéo de présentation du test (65), les précautions pour réaliser le test sont les suivantes : L'utiliser de préférence le matin à jeun, se laver les mains préalablement, ne pas l'effectuer en période d'infection. De plus, trente minutes avant le prélèvement : Ne pas boire, ne pas manger, ne pas fumer, ne pas mâcher de chewing-gum, ne pas porter de rouge à lèvres, ne pas se brosser les dents, ne pas se rincer la bouche.

Pour exécuter le prélèvement :

- 1) Crachez dans l'entonnoir jusqu'à ce que la quantité de liquide (sans bulle) atteigne 1 cm au-dessus de la ligne de remplissage
- 2) Tenez le tube à la verticale avec une main et fermez le couvercle de l'entonnoir avec l'autre jusqu'à entendre un clic sonore, puis s'assurer que le couvercle est bien fermé
- 3) Tenez le tube à la verticale et dévissez l'entonnoir du tube
- 4) Utilisez un bouchon pour fermer le tube
- 5) Agitez le tube bouché pendant 5 secondes
- 6) Jetez ou recyclez l'entonnoir

Pour améliorer la production de salive : massez vos joues, effectuez des mouvements circulaires avec votre pouce et votre index, frottez la langue sur le haut du palais de votre bouche, imaginez manger un aliment appétissant.

### *d) Commercialisation*

Il est actuellement disponible en Suisse, au Royaume-Uni, en Italie, en Allemagne, en Suède, en Norvège, au Danemark, en Islande, en Lituanie, en Lettonie, en Estonie, en Arabie saoudite et aux Émirats arabes unis. Il le sera très prochainement en Hongrie, Belgique, Luxembourg, Koweït, Qatar et en Israël. Il est remboursé en Suisse. (62)

Afin d'expliquer comment fonctionne cet Endotest®, nous allons dans un premier temps nous intéresser aux microARN.

## II. Intérêt des Micro-ARN

### 1. Définition :

Les micro-ARN ou miARN sont des ARN simple brin d'une vingtaine de nucléotides. Environ 2000 miARN ont été identifiés chez l'homme à ce jour (66), et ce nombre ne cesse de croître. Ils sont répertoriés dans le catalogue miRBase.

### 2. Rôle des microARN

Leur rôle est de bloquer des gènes différent de celui dont il est issu, en guidant le clivage des ARN messagers qui lui sont complémentaires, ou en bloquant directement leur traduction sans les cliver (67). Ces molécules ont donc un rôle clé dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. Ils bloquent la traduction en protéines des ARN messagers sur lesquels ils vont se fixer. Il est important de noter qu'un seul miARN régule la transcription de nombreux ARNm, et un seul ARNm peut être influencé par plusieurs miARN.

### 3. Mécanisme d'action des microARN

Ce mécanisme comporte plusieurs étapes (68), schématisées dans la Figure 20. Les gènes codant pour les microARN se trouvent dans le noyau et sont transcrits, le plus souvent par une ARN polymérase II, en microARN primaire (structure en épingle à cheveux) qui va être reconnu et clivé en microARN précurseur par un complexe formé de la protéine DGCR8 (*Di George Critical Region 8*) et de l'enzyme DROSHA. Celui-ci est ensuite transporté par la protéine Exportin 5 couplée à RanGTP (une protéine associée au GTP) dans le cytoplasme où il est reconnu et pris en charge par une protéine RNase appelée Dicer qui va cliver sa boucle (celle de l'épingle à cheveux) et devient une courte molécule de microARN double brin. Le duplex de miARN est chargé dans la protéine argonaute (AGO), où il sera déroulé, et un de ses brins sera libéré. Le brin fixé à argonaute assemblé avec d'autres protéines forme alors le complexe miRISC (*miRNA-induced silencing complex*). La séquence du brin de ce complexe est complémentaire à certains ARNm, ce qui permet l'appariement des bases. Une fois lié, le complexe miRISC peut inactiver de deux manières l'ARNm : en coupant celui-ci ou en empêchant les ribosomes de se lier à celui-ci. Par conséquent, soit l'ARNm sera dégradé, soit

il ne sera pas traduit en protéine, le gène sera donc réduit au silence : c'est ce qu'on appelle le silençage génique par microARN.

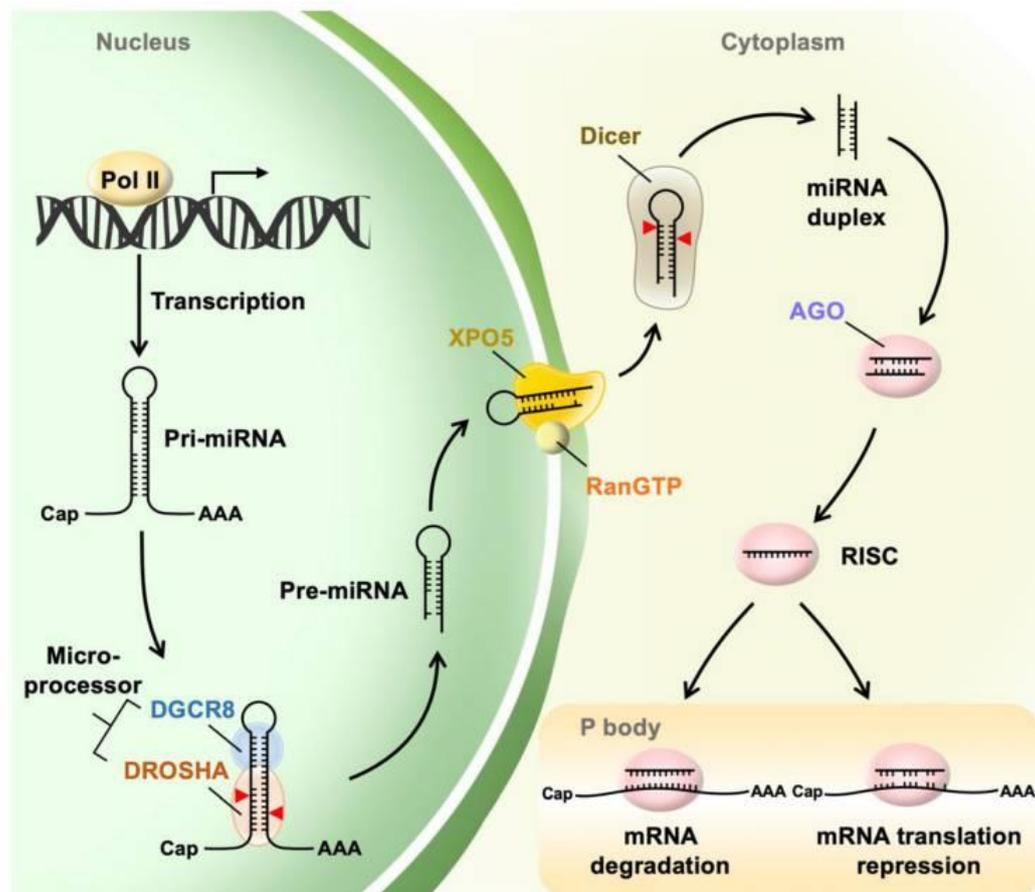


Figure 20 : Biogénèse des miARN (69)

#### 4. Localisations des microARN

Les microARN sont non seulement présents dans les cellules, mais aussi dans divers liquides biologiques, par exemple dans le sérum, le plasma, les urines, le LCR ou encore la salive. Dans le but d'évaluer leur distribution, une étude (70) a examiné différents fluides biologiques humains. D'après les résultats, les miARN sont ubiquitaires, cependant leur quantité était variable selon le milieu étudié (la salive, le lait maternel et le liquide séminal présentaient une plus grande variété de miARN détectables, alors que l'urine, le liquide céphalo-rachidien et le liquide pleural en avaient beaucoup moins). Par ailleurs certains miARN étaient spécifiques à un milieu donné.

## 5. Méthodes de dosage des microARN

Il existe plusieurs méthodes pour doser les microARN, par exemple les *microarrays* (microréseaux ou puces), la RT-PCR quantitative en temps réel ou qRT-PCR et le *deep sequencing* (séquençage profond). Ces différentes technologies présentent des avantages et des inconvénients qui sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 22).

Tableau 22 : Comparaison de différentes méthodes de dosage des microRNA circulants (71)

Méthode	Microarrays	qRT-PCR	Deep sequencing
Sensibilité	Moyenne	Excellente	Bonne
Domaine de mesure	Moyen	Très large	Large
Dosage de nouveaux microRNA	Non	Non	Oui
Praticabilité	Utilisation facile	Utilisation facile	Difficile
Coût	Relativement bas	Élevé	Très élevé
Exemples de plateformes	Microarray (Affymetrix) Microarray (Agilent)	miRCury <sup>®</sup> (Exiqon) miScript <sup>®</sup> (Qiagen) TaqMan <sup>®</sup> Cards (Life technologies)	TruSeq <sup>®</sup> (Illumina) Ion Torrent <sup>®</sup> (Life Technologies)

On soulignera le fait que le *Deep sequencing* est la seule des trois méthodes à permettre le dosage de nouveaux microARN.

## 6. Stabilité des miARN circulants

Une étude de 2008 indique que les miARN dans le sérum seraient stables, reproductibles et cohérents entre les individus de la même espèce (72). Ces miARN circulants seraient particulièrement stables car protégés des RNases par des protéines chaperonnes, notamment les protéines argonautes et les lipoprotéines, ou enveloppés dans des microvésicules (exosomes, microparticules, corps apoptotiques) (73)(74)(75) . Une question se pose alors : peut-on utiliser ces microARN dans le diagnostic de l'endométriose ?

## 7. Lien entre les microARN et la physiopathologie

La dérégulation de l'expression de certains miARN a été associée à de nombreuses maladies, y compris les cancers (72)(76). Par conséquent, de nombreuses recherches ont été menées afin d'apprécier l'implication des miARN dans diverses pathologies.

Dans le cadre de l'endométriose, beaucoup d'études ont été publiées à ce sujet et certaines revues ont tenté d'analyser les différents résultats obtenus. En effectuant des recherches dans Pubmed avec les mots-clés suivants : « revue » et « endométriose » dans le titre avec « microARN » ou « miARN » ou « ARN non codant » en sujet, quatre revues pertinentes publiées entre 2018 et 2022 sont apparues parmi les 13 résultats. Nous allons évoquer succinctement leurs conclusions afin de mesurer le lien entre l'endométriose et les microARN ainsi que la potentielle utilisation de ces derniers en tant que biomarqueurs.

La première revue de la littérature a été publiée en 2018 (77). Elle résume les informations rapportées par des articles scientifiques publiés entre 2000 et 2016 portant sur l'ARN non codant dans l'endométriose (or les miARN sont une des classes d'ARN non codant).

Dans cet article, il est rapporté qu'un dérèglement d'ARN non codant est fréquemment retrouvé chez des patientes atteintes d'endométriose *versus* des patientes non atteintes. Cependant ces ARN non codant dérégulés dans l'endométriose ne sont pas toujours les mêmes d'une étude à l'autre.

De plus, certains miARN, par exemple miR-200a et miR-141, qui ont été identifiés comme potentiels biomarqueurs de l'endométriose, voient leurs niveaux d'expression modifiés en fonction de l'heure à laquelle le prélèvement sanguin a eu lieu (78). Cela suggère que le rythme circadien pourrait avoir un rôle à jouer, et pourrait expliquer les incohérences entre les résultats relevés dans les diverses études. Par ailleurs, d'autres facteurs pourraient également induire des résultats contradictoires.

De ce fait, les auteurs ont donc établi qu'il existait une variabilité dans les résultats, probablement induite par la variété des conceptions et conditions expérimentales, la diversité des méthodes de collecte d'échantillons ou des analyses bio-informatiques. Par conséquent, une normalisation des méthodes d'échantillonnages et l'utilisation de cohortes plus importantes leur paraîtraient nécessaire pour en connaître davantage à propos de ces potentiels biomarqueurs.

Malgré des résultats individuels discordants, ces auteurs indiquent le fait que collectivement, la littérature existante démontre que le dérèglement des ARN non codant est un élément important dans l'endométriose et que selon les conditions d'études, il serait possible que les miARN soient de potentiel biomarqueurs.

Par ailleurs, une seconde revue datant de la même année (79) corrobore les informations citées précédemment.

Trois ans plus tard, une nouvelle revue est publiée (80) portant sur les publications parues avant mai 2019 concernant les microARN et l'endométriose. Les auteurs de celle-ci sont en accord avec les revues antérieures. Ils indiquent de plus que l'utilisation de prélèvements salivaires ou vaginaux pour identifier des miARN pourraient être une solution non invasive pour surmonter les obstacles actuels au diagnostic de la maladie.

La quatrième revue que nous allons présenter (81) porte sur les articles publiés avant février 2021. Dans leur méta-analyse, les auteurs affirment qu'un panel de miARN pourrait permettre de faire la différence entre les femmes atteintes par l'endométriose et celles qui ne le sont pas, avec une sensibilité et une spécificité élevées. Ils indiquent également qu'à l'heure de leur publication aucun miARN ou panel de miARN n'a permis l'élaboration d'un test de diagnostic non invasif même si ces nouveaux biomarqueurs sont très prometteurs.

En résumé, ces différentes revues mentionnent le fait qu'il existe bien un lien entre les miARN et l'endométriose. Vraisemblablement, il n'existe pas un seul miARN spécifique dérégulé chez toutes les femmes endométriosiques, mais plusieurs miARN susceptibles d'être dérégulé chez les femmes atteintes. Dans ce cadre, une combinaison de miARN différenciellement exprimés pourrait avoir une incidence sur la physiopathologie de l'endométriose et pourrait servir de moyen diagnostique de la maladie. Cependant, une difficulté supplémentaire est que différents facteurs pourraient également avoir un impact plus ou moins important sur la dérégulation de certains miARN. Enfin, le manque d'uniformisation des méthodes expérimentales a été un frein dans la cohérence des résultats obtenus. Par conséquent, il apparaît nécessaire de vérifier la véracité des informations obtenues par les études

expérimentales en menant des études de validation à la méthodologie très rigoureuse, utilisant de larges cohortes bien définies.

En conclusion, d'après les différents éléments que nous avons évoqués dans la partie C]II., les microARN, par leur stabilité, leur localisation et leur potentielle implication dans la pathogénèse, pourraient donc servir de biomarqueurs pour le dépistage, le diagnostic et le suivi de différentes maladies comme l'endométriose par exemple. Néanmoins, il apparaît difficile d'établir un moyen de diagnostiquer l'endométriose, fondé sur la dérégulation des miARN.

L'entreprise ZIWIG prétend avoir réussi à relever ce défi en élaborant l'Endotest, un test capable de diagnostiquer l'endométriose, et affirme, d'après divers arguments scientifiques allant dans ce sens, que ce dernier serait fiable.

Dans la partie suivante, nous allons exposer les différents articles publiés à ce jour sur lesquels s'appuie l'entreprise, tout en évoquant leurs limites.

### **III. Développement de l'Endotest**

#### **1. Étude ENDO-miARN prospective monocentrique**

Tout commence par l'étude prospective monocentrique ENDO-miARN qui a été réalisée en France en 2021 incluant au total 200 femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques évocatrices d'endométriose. Parmi ces patientes, 153 ont reçu un diagnostic d'endométriose (83 diagnostiquées par chirurgie, 70 par IRM) et 47 étaient témoins. Lors de cette étude, des échantillons sanguins et salivaires ont été prélevés chez ces 200 personnes et analysés.

a. *Étude des prélèvements plasmatiques*

- Etudes des miARN exprimés chez les femmes endométriosiques

Un premier article a été publié en janvier 2022 (82)(82), évaluant l'influence de divers facteurs sur l'expression des miARN.

D'après cette publication, le séquençage des miARN sanguins a été effectué par NGS et 2633 miARN ont été identifiés chez les femmes endométriosiques. Pour chacun de ses miARN, la sensibilité et la spécificité ont été déterminées, ce qui a permis la réalisation de courbes ROC et le calcul des ASC ROC. Pour rappel, l'ASC ROC représente la capacité d'un marqueur à discriminer une maladie, elle a pour valeur maximale possible 1 et une ASC ROC inférieure à 0,5 signifie que le marqueur est non-informatif (il ne fait pas mieux que le hasard). Au total, 499 miARN avait une ASC ROC inférieure à 0,5 ; 2077 avaient une ASC ROC entre 0,5 et 0,6 ; 57 avaient une ASC ROC entre 0,6 et 0,7 et aucun miARN n'avait une ASC ROC  $\geq 0,7$ .

Dans la littérature, les auteurs ont par la suite étudié le rôle des 57 miARN ayant une ASC ROC supérieure à 0,6. Un seul avait déjà été signalé dans l'endométriose le miR-124-3p (il aurait un rôle dans la prolifération et l'invasion des cellules endométriales ectopiques), 36 ont été indiqués dans des cas bénins (athérosclérose, glaucome...) et des affections malignes (cancer, carcinome...), les 20 miARN restant n'ont pas été signalés.

Ultérieurement, les auteurs ont voulu apprécier l'influence du stade de la maladie, de l'IMC, de l'âge, de l'état de fertilité, du tabagisme et de l'utilisation d'un traitement hormonal sur l'expression des 6 miARN ayant les plus grandes valeurs d'ASC ROC calculées. Dans la majorité des cas, ces derniers n'ont présenté aucune variation significative de leur niveau d'expression selon les différentes conditions citées précédemment à l'exception de miR-548l selon l'âge, miR-548p selon le statut fertile, miR-29b-1-5p et miR-124-3p selon le tabac et miR-548p et miR-548l selon l'utilisation de traitements hormonaux.

Cet article présente des limites, que ses auteurs ont évoquées dans leur discussion. Par exemple, ils soulignent l'absence de certains miARN, pourtant signalés auparavant comme

significatifs dans l'endométriose. Selon eux, cela pourrait être lié soit à la taille importante de leur cohorte, soit par le fait que ces miARN jouent un rôle dans l'endométriose, mais présentent une ASC ROC inférieure au seuil choisi par les auteurs de l'article.

De plus, ils évoquent le fait qu'ils se sont concentrés uniquement sur les miARN alors que plusieurs études indiqueraient que d'autres ARN non codant pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de l'endométriose.

Ensuite, ils ont retrouvé une corrélation entre certains miARN et l'hormonothérapie alors que selon d'autres équipes de recherche (*Vanhie et al.* et celle de *Moustafa et al.*), le cycle menstruel ou les traitements à base d'hormones n'auraient pas d'incidence sur l'expression de ces miARN (83)(84).

Également, les niveaux d'expression de 6 miARN seulement ont été mesurés en fonction de 6 facteurs différents. Ce qui n'est pas exhaustif car d'autres miARN pourraient être impactés, et d'autres facteurs pourraient influencer les miARN.

Ainsi, pour pallier toutes ces limites il faudrait, selon les auteurs, réaliser de nouvelles analyses à la fois *in vivo* et *in vitro*, pour confirmer le rôle des microARN dans la physiopathologie de l'endométriose.

Également, nous avons constaté que certaines femmes, diagnostiquées comme atteintes d'endométriose profonde au niveau colorectal et/ou d'endométriome par imagerie, n'ont pas reçu de confirmation de leur pathologie par des méthodes chirurgicales. En conséquence, certaines femmes ont pu être classées à tort dans la catégorie des personnes malades. Ce risque est tout de même faible car l'IRM présente de bonnes performances pour ces localisations, et leurs cas ont été revu dans un comité multidisciplinaire.

Finalement, en raison de l'extrême variabilité des phénotypes et de leurs impacts sur les valeurs d'ASC ROC des miARN, l'équipe de recherche a conclu qu'il ne fallait pas se fonder uniquement sur ce critère pour sélectionner des miARN capables de diagnostiquer la maladie.

- Une signature plasmatique de l'endométriose

Par la suite, cette même équipe a poursuivi ses travaux sur les prélèvements sanguins collectés lors de l'étude ENDO-miARN et a rédigé un autre article, publié en mars 2022 (85). D'après cette publication, les auteurs auraient eu recours au séquençage de nouvelle génération et à l'intelligence artificielle pour déterminer la signature plasmatique de la maladie.

Ils soutiennent qu'un ensemble de 86 miARN plasmatiques (dont 17 avec une ASC ROC  $\geq$  à 0,6) serait capable de diagnostiquer l'endométriose, avec une sensibilité de 96,8 % et une spécificité de 100 %.

Ils ont ensuite effectué des recherches dans la littérature, afin de déterminer si les 86 miARN qu'ils ont sélectionnés avaient déjà été signalés. Au final, 1 seul avait été rapporté dans l'endométriose, le miARN 124-3p, 50 miARN avaient été associés à des troubles bénins ou malins et les 35 autres n'ont pas été décrits.

Les limites de cet article portent premièrement sur le fait que parmi les miARN sélectionnés pour la signature de la maladie, seul le miARN 124-3p a déjà été signalé. Ensuite, de même que lors de l'article précédemment décrit, certaines femmes ont été diagnostiquées par imagerie sans confirmation chirurgicale, et les traitements hormonaux ainsi que le cycle menstruel peuvent éventuellement avoir affecté l'expression des miARN. De plus, la signature de la maladie est fondée sur une cohorte de femmes âgées de 18 à 43 ans, par conséquent une autre étude évaluant ses performances chez les adolescentes doit être menée. Enfin, la signature plasmatique a été déterminée grâce à une cohorte de 200 personnes, il apparaît nécessaire de vérifier les performances avancées par les auteurs dans une autre cohorte plus large.

Par ailleurs, les échantillons plasmatiques présentent certains désavantages, qui sont évoqués ci-après.

- Désavantage du prélèvement sanguin

L'obtention d'un échantillon de plasma présente des inconvénients. Par exemple, une personne qualifiée est nécessaire pour effectuer le prélèvement, un milieu de transport adéquat est indispensable pour préserver sa qualité...

*b. Étude des prélèvements salivaires*

- Avantages de la salive

Les chercheurs ont donc orienté leurs travaux sur la salive, dont l'échantillon est plus facilement obtenu.

Au-delà de ce paramètre, ce fluide contient de nombreux miARN, pouvant être isolés et présentant une certaine stabilité dans des conditions sévères, tel que le stockage prolongé (86).

- Une signature salivaire de l'endométriose

Lors de l'étude ENDO-miRNA, les 200 prélèvements salivaires ont été collectés dans des systèmes tout-en-un contenant une solution stabilisatrice d'acide nucléique. Ils ont ensuite été conservés à température ambiante avant d'être expédiés (87).

À réception, l'équipe de recherche a de nouveau utilisé le NGS et l'IA, pour déterminer la signature salivaire de l'endométriose (87). Au total, 2561 miARN ont été détectés et analysés.

Selon les auteurs, un panel de 109 miARN salivaires (dont 23 avec une ASC ROC  $\geq 0,6$ ) serait capable de diagnostiquer la maladie avec une sensibilité de 96,7 % et une spécificité de 100 % (87). Compte tenu de ces résultats, ce test présenterait de très bonnes performances, comparables à celles de la signature plasmatique.

Une nouvelle fois, des recherches ont été effectuées dans la littérature. Parmi les 109 miARN sélectionnés, seulement 4 ont déjà été signalés chez des patientes atteintes d'endométriose (miR-34c-5p, miR-19b-1-5p, miR-149-5p et miR-378a-3p).

Autre point, après avoir réalisé la comparaison des deux signatures (plasmatique et salivaire) obtenues grâce à l'étude ENDO-miARN, nous avons constaté que seuls 2 miARN leur étaient communs (miR-3124-5p et miR-6875-3p)

À l'instar de la signature sanguine, nous allons énumérer les différentes limites de la signature salivaire de l'endométriose.

Un premier biais potentiel dans cette étude est l'inclusion de femmes symptomatiques avec une IRM évocatrice d'endométriose profonde et/ou d'endométriome dans le groupe de personnes atteintes sans contrôle chirurgical. En effet, même si l'IRM s'avère être performante pour diagnostiquer ce type d'endométriose, certaines femmes peuvent être classées à tort dans la catégorie des personnes malades.

Deuxièmement, les auteurs ont retrouvé et analysé jusqu'à 2561 miARN dans la salive et 2633 dans le sang, donc certains miARN non détectés dans la salive pourraient avoir un rôle dans l'endométriose .

Troisièmement, comme nous l'avons évoqué précédemment pour la signature plasmatique, certains facteurs pourraient avoir un rôle dans l'expression des miARN, par exemple l'hormonothérapie ou la phase du cycle menstruel. Or les auteurs n'ont mentionné ni les traitements pris par ces femmes, ni la phase du cycle dans laquelle elles se trouvaient. Toutefois, ces limites sont à nuancer car d'autres études n'ont pas établi de relation entre ces deux facteurs et l'expression des miARN (83)(84).

Quatrièmement, même si cette cohorte est la plus importante disponible au sujet des miARN salivaires, il faut souligner le fait qu'elle ne comporte que 200 personnes dont 47 témoins.

Finalement, la cohorte de femme ayant permis l'élaboration de ce test a également servi à vérifier ses performances.

Il apparaît donc essentiel d'effectuer une étude de validation externe avec une cohorte plus importante pour valider les résultats obtenus.

Grâce à un partenariat public-privé une nouvelle étude est en cours nommée « *EndomiRNA Saliva Test Study* »

## **2. Étude de validation externe prospective multicentrique**

Cette étude de validation externe inclue au total 1000 nouvelles patientes âgées de 18 à 43 ans souffrant de douleurs pelviennes chroniques évocatrices d'endométriose. Une analyse intermédiaire a d'ores et déjà été réalisée, rapportant les résultats des 200 premières femmes intégrées (88).

Comme pour l'étude précédente, ces femmes ont été classées en deux groupes : avec ou sans endométriose. Le diagnostic a été établi pour 56 personnes par chirurgie (avec confirmation histologique des lésions *a posteriori*), et pour 103 personnes par un comité d'expertise pluridisciplinaire lorsque l'imagerie était évocatrice d'endomètre ou d'endométriose profonde avec atteinte colorectale. Les 41 femmes témoins ont été classées dans le groupe contrôle lorsque la chirurgie n'a pas trouvé de lésions d'endométriose.

Les caractéristiques démographiques de la cohorte de cette analyse intermédiaire ont été comparées à celle qui a permis de développer la signature salivaire, ces informations figurent dans le tableau suivant.

Tableau 23 : Caractéristiques démographiques des cohortes de développement et de validation.

Variable	Control Patients Development Cohort (n=47)	Control Patients Interim Analysis of the Validation Cohort (n=41)	Patients with Endometriosis Development Cohort (n=153)	Patients with Endometriosis Interim Analysis of the Validation Cohort (n=159)
Age — years	30.9±13.8	33.2±8.2	31.2±10.8	34.3±5.8
BMI	24.8±11.1	24.7±5.5	24.4±8.4	24.2±4.8
rASRM classification				
I–II			80 (52)	99 (62)
III–IV			73 (48)	60 (38)
Control diagnoses				
No abnormality	24 (51)	33 (81)		
Leiomyoma	1 (2)	3 (7)		
Cystadenoma	5 (11)	4 (10)		
Teratoma	11 (23)	0		
Other gynecologic disorders	6 (13)	1 (2)		
Dysmenorrhea	47 (100)	41 (100)	153 (100)	159 (100)
Abdominal pain outside menstruation	21 (66)	25 (61)	89 (71)	119 (76)
Pain suggesting sciatica	10 (31)	24 (59)	70 (56)	79 (50)
Dyspareunia	†	6.4±3.7	†	5.1±3.3
Lower back pain outside menstruation	20 (62)	31 (76)	101 (81)	120 (76)
Painful defecation		4.3±3.3		4.4±3.4
Right shoulder pain near or during menstruation	3 (9)	11 (27)	26 (21)	31 (20)
Urinary pain during menstruation	—	2.15±2.8	—	1.6±2.4
Blood in stool during menstruation	4 (12)	5 (12)	30 (24)	25 (16)
Blood in urine during menstruation	8 (25)	5 (12)	21 (17)	5 (3)
Mode of diagnosis				
Surgery	47 (100)	41 (100)	83 (54)	56 (35)
Magnetic resonance imaging	0 (0)	0 (0)	70 (46)	103 (65)

D'après le tableau ci-dessus, la prévalence de femmes malades était de 79,5 % dans la cohorte de validation contre 76,5 % dans la cohorte de développement.

Comme l'étude initiale, chaque femme de la cohorte a été prélevée d'un échantillon de salive collecté dans un système tout-en-un dans différents centres régionaux (en île de France, Pays de Loire, Auvergne-Rhône-Alpes, Bretagne et Corse). Ces prélèvements ont ensuite été stockés à température ambiante puis transportés vers un laboratoire central en île de France pour y être analysés.

Au niveau des résultats, le nombre de miARN exprimés variait de 937 (valeur aberrante) à 2561 par échantillon. Selon les auteurs, le délai entre le prélèvement salivaire et l'extraction des miARN au laboratoire ne modifierait ni leur quantité (même après 40 jours) ni leur qualité (même après 10 jours). Donc, cela confirmerait la stabilité et la reproductibilité de la quantification et du séquençage des miARN dans le temps.

Selon les premiers résultats de cette étude de validation, la signature diagnostique composée de 109 miARN obtiendrait une sensibilité de 96,2 % (IC à 95 %, 93,7 à 97,3 %), une spécificité de 95,1 % (IC à 95 %, 85,2 à 99,1 %), une VPP de 95,1 % (IC à 95 %, 85,2 à 99,1 %) et une VPN de 86,7 % (IC à 95 %, 77,6 à 90,3 %). Pour rappel, la VPP représente la probabilité d'être malade sachant que le test est positif et la VPN représente la probabilité d'être non malade, sachant que le test est négatif.

On peut donc conclure que cette analyse intermédiaire confirme la performance et la reproductibilité de la signature salivaire. Les premiers résultats de cette étude de validation externe sont donc encourageants.

Cependant la taille de cette nouvelle cohorte (200 personnes) est similaire à celle de développement, il apparaît nécessaire d'attendre les résultats finaux de l'étude de validation pour confirmer les performances de la signature salivaire. De plus, l'augmentation du nombre de participantes (800 de plus) permettrait de répondre à des objectifs secondaires tels que l'obtention du stade ou du phénotype de la maladie par exemple.

On peut également souligner que certains facteurs de confusion potentiels n'ont pas été pris en compte, comme l'état inflammatoire par exemple. Ce dernier pourrait avoir une incidence sur l'expression des miARN salivaires et diminuer les performances de ce test.

Finalement, si les données complémentaires confirment les résultats préliminaires, ce nouveau test salivaire pourrait avoir une place dans la stratégie de diagnostic de l'endométriose.

### **3. Les potentiels de l'Endotest dans l'endométriose**

L'Endotest permettrait de rendre un diagnostic en seulement quelques jours, et ce même chez des patientes complexes (femmes atteintes d'endométriose qui n'ont pas eu d'exams diagnostiques positifs), ce qui réduirait considérablement le temps d'errance diagnostique. Une prise en charge précoce et adaptée pourrait alors être mise en place.

#### **4. Axe d'amélioration de l'Endotest dans l'endométriose**

Pour le moment, l'Endotest permettrait d'affirmer ou d'infirmer la présence d'endométriose chez les femmes âgées de 18 à 43 ans symptomatiques. À l'avenir, on peut espérer que ce test puisse diagnostiquer les adolescentes et fournir d'autres informations comme le stade de la maladie, la localisation des lésions, l'état de fertilité, le risque de récurrence après chirurgie ou la résistance à certains traitements par exemple.

#### **5. Intérêt de cette technologie dans d'autres pathologies**

Au-delà du défi de l'endométriose, cette technologie pourrait être utilisée dans d'autres pathologies. Des essais cliniques sont en cours en gynécologie, en cancérologie et en neurologie selon ZIWIG, la liste de ces essais est disponible sur leur site avec le lien suivant : <https://ziwig.com/nos-essais-cliniques/>.

## Conclusion

L'endométriose est une maladie de plus en plus médiatisée, multifactorielle, complexe, polymorphe, qui peut induire des symptômes perçus comme honteux et/ou invalidants.

Au-delà des tabous plus ou moins associés à cette pathologie, de l'hétérogénéité de ces phénotypes et de l'absence de symptôme pathognomonique récurrent, son diagnostic est difficile à établir car les techniques d'imageries disponibles présentent de mauvaises performances pour certaines localisations de lésions endométriosiques et certaines contre-indications.

Un nouveau test de diagnostic rapide, fiable et non invasif est très attendu par la communauté médicale pour réduire la durée de l'errance diagnostique (estimée à 7 ans à l'heure actuelle), permettre de réaliser un diagnostic différentiel, d'éviter un gaspillage de ressources médicales et d'instaurer une prise en charge globale précoce adaptée.

De plus, l'enquête que nous avons menée auprès de femmes menstruées a confirmé l'importante prévalence de symptômes non spécifiques suggérant une endométriose, l'impact de ces maux, ainsi que le diagnostic tardif et laborieux de cette pathologie. La majorité de notre cohorte porte un grand intérêt à l'émergence d'une nouvelle méthode de diagnostic efficace, qui permettrait aux femmes symptomatiques de simplifier leurs parcours de soins et de les soulager tant sur le plan physique que psychique.

En réponse à ce besoin, un partenariat public privé a permis la mise au point de l'Endotest. Ce dernier utilise 2 technologies originales (le NGS et l'IA) pour établir le diagnostic d'endométriose, qu'importe la forme de la maladie. Cette signature salivaire présenterait une sensibilité et spécificité toutes deux excellentes d'après l'étude de développement et les données préliminaires de l'étude de validation externe corroborent ces résultats.

Pour confirmer les capacités de ce nouveau test, il est nécessaire, d'une part d'attendre les résultats complémentaires et d'autre part, d'évaluer si certains facteurs capables de déréguler l'expression des miARN impactent ses performances.

Si cette technologie s'avère aussi pertinente que décrite, il semble raisonnable de penser qu'elle aurait sa place dans la stratégie diagnostique de l'endométriose, malgré son coût élevé, et qu'elle pourrait être adaptée à d'autres pathologies.

ZIWIG espère sa mise à disposition et sa prise en charge en France d'ici la fin de l'année 2023, cependant cet objectif semble ambitieux compte tenu des investigations supplémentaires devant être menées et de la complexité des procédures de remboursements françaises.

## Bibliographie

5. Hornstein MD, Thomas PP, Sober AJ, Wyshak G, Albright NL, Frisch RE. Association between endometriosis, dysplastic naevi and history of melanoma in women of reproductive age. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 1997;12(1):143-5.
6. Kvaskoff M, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Endometriosis risk in relation to naevi, freckles and skin sensitivity to sun exposure: the French E3N cohort. *Int J Epidemiol.* août 2009;38(4):1143-53.
7. Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Gentilini D, Parazzini F, Benaglia L, et al. « Here comes the sun »: pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2010;25(3):728-33.
8. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2013;28(7):1783-92.
9. Lafay Pillet MC, Schneider A, Borghese B, Santulli P, Souza C, Streuli I, et al. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2012;27(1):265-72.
10. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* sept 2012;98(3):702-712.e6.
11. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 7 mars 2016;95(9):e2922.
12. Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G, Panazza S, Uglietti A, Crosignani PG. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol.* août 1997;90(2):264-8.
13. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol.* juin 1995;85(6):983-92.
14. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2002;17(3):555-9.
15. Cardoso JV, Perini JA, Machado DE, Pinto R, Medeiros R. Systematic review of genome-wide association studies on susceptibility to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2020;255:74-82.
16. Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, et al. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* févr 2019;123:209-23.
17. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 sept 2023]. Physiopathologie de l'endométriose. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/178873>
18. Levander G, Normann P. The Pathogenesis of Endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34(4):366-98.
19. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 21 févr 2023;24(5):4254.
20. Cara G. Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2019 [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/fertilite-endometriose-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/34633/>

21. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34(4):366-98.
22. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 sept 2023]. Physiopathologie et anatomopathologie de l'endométriose. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1109102/physiopathologie-et-anatomopathologie-de-l-endomet>
23. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* mai 2014;10(5):261-75.
24. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 1 oct 2018;106:163-74.
25. Ballard K, Seaman H, De Vries C, Wright J. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(11):1382-91.
26. Sophie C. Aide à l'utilisation de questionnaires patients de mesure des résultats de soins (PROMs) pour améliorer la pratique clinique courante -. 2021;
27. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;399.
28. Outils auto-évaluation [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/outils-auto-evaluation/>
29. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rauter G, Ritter O, et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod.* 1 mai 2009;24(5):1018-24.
30. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep Pelvic Endometriosis: MR Imaging for Diagnosis and Prediction of Extension of Disease. *Radiology.* août 2004;232(2):379-89.
31. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* mars 2015;291(3):611-21.
33. Fraser MA, Agarwal S, Chen I, Singh SS. Routine vs. expert-guided transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometriosis: A retrospective review. *Abdom Imaging.* 2015;40(3):587-94.
34. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):534-45.
35. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 1 mars 2015;291(3):611-21.
62. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Delbos L, Spiers A, Poilblanc M, et al. Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis — Interim Data. *NEJM Evid* [Internet]. 27 juin 2023 [cité 18 août 2023];2(7). Disponible sur: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoA2200282>
66. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 8 janv 2019;47(Database issue):D155-62.
69. Weng YT, Chang YM, Chern Y. The Impact of Dysregulated microRNA Biogenesis Machinery and microRNA Sorting on Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 8 févr 2023;24(4):3443.

70. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, How Huang K, Jen Lee M, et al. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clin Chem*. 1 nov 2010;56(11):1733-41.
72. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. oct 2008;18(10):997-1006.
73. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juill 2008;105(30):10513-8.
74. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res*. sept 2011;39(16):7223-33.
75. Trézéguet V, Grosset CF. Les microARN et leur potentiel thérapeutique en cancérologie: le point en 2020. 2020;8.
76. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 28 juin 2022;23(13):7167.
77. Panir K, Schjenken JE, Robertson SA, Hull ML. Non-coding RNAs in endometriosis: a narrative review. *Hum Reprod Update*. 1 juill 2018;24(4):497-515.
78. Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Sõritsa D, Karro H, et al. Circulating miR-200-family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time. *Fertil Steril*. oct 2015;104(4):938-946.e2.
79. Agrawal S, Tapmeier TT, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan KT, Becker CM. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 17 févr 2018;19(2):599.
80. Monnaka VU, Hernandez C, Heller D, Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review. *Einstein*. 19:eRW5704.
81. Zafari N, Bahramy A, Majidi Zolbin M, Emadi Allahyari S, Farazi E, Hassannejad Z, et al. microRNAs as novel diagnostic biomarkers in endometriosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 3 avr 2022;22(4):479-95.
82. Dabi Y, Suisse S, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, Puchar A, et al. Clues for Improving the Pathophysiology Knowledge for Endometriosis Using Serum Micro-RNA Expression. *Diagnostics*. 12 janv 2022;12(1):175.
83. Vanhie A, O D, Peterse D, Beckers A, Cuéllar A, Fassbender A, et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2019;34(9):1650-60.
84. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2020;223(4):557.e1-557.e11.
85. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, et al. MicroRNome analysis generates a blood-based signature for endometriosis. *Sci Rep*. 8 mars 2022;12(1):4051.
86. Patel RS, Jakymiw A, Yao B, Pauley BA, Carcamo WC, Katz J, et al. High resolution of microRNA signatures in human whole saliva. *Arch Oral Biol*. déc 2011;56(12):1506-13.
87. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 26 janv 2022;11(3):612.
88. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Delbos L, Spiers A, Poilblanc M, et al. Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis — Interim Data. *NEJM Evid [Internet]*. 27 juin 2023 [cité 29 juin 2023];2(7). Disponible sur: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200282>

## Webographie

1. Endométriose (OMS) [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
2. Endométriose (Amélie) [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>
3. Daraï et al. - Fertilité et endométriose.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2006\\_GM\\_185\\_darai.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GM_185_darai.pdf)
4. Endometriose-2017.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://pitialespetriere.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/179/files/2018/04/Endometriose-2017.pdf>
17. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 sept 2023]. Physiopathologie de l'endométriose. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/178873>
20. Cara G. Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2019 [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/fertilite-endometriose-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/34633/>
22. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 sept 2023]. Physiopathologie et anatomopathologie de l'endométriose. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1109102/physiopathologie-et-anatomopathologie-de-l-endomet>
26. Sophie C. Aide à l'utilisation de questionnaires patients de mesure des résultats de soins (PROMs) pour améliorer la pratique clinique courante -. 2021;
27. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;399.
28. Outils auto-évaluation [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/outils-auto-evaluation/>
32. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [cité 9 mai 2023];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009591.pub2/full/fr?highlightAbstract=endometriose%7Cendometriosis>
36. Comment se déroule une échographie abdominale ou abdomino-pelvienne ? [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/index.php/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-echographie-abdomino-pelvienne>
37. Comment se déroule une IRM ? [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm>
38. fiche1\_endofrance\_BAT2\_PRINT-echo.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.endofrance.org/wp-content/uploads/2019/07/fiche1\\_endofrance\\_BAT2\\_PRINT-echo.pdf](https://www.endofrance.org/wp-content/uploads/2019/07/fiche1_endofrance_BAT2_PRINT-echo.pdf)
39. fiche2\_endofrance\_BAT2\_PRINT-IRM.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.endofrance.org/wp-content/uploads/2019/07/fiche2\\_endofrance\\_BAT2\\_PRINT-IRM.pdf](https://www.endofrance.org/wp-content/uploads/2019/07/fiche2_endofrance_BAT2_PRINT-IRM.pdf)
40. Informations médicales avant réalisation d'une échoendoscopie anorectale par un tube souple. Acta Endosc. oct 2017;47(5):292-3.

41. PIM0034-Colosscanner-à-l-eau.pdf.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/Les-p%C3%B4les/P%C3%B4le-imagerie-m%C3%A9dicale/INFORMATIONS-EXAMENS/PIM0034-Colosscanner-%C3%A0-l-eau.pdf/>
42. Comment se déroule une coéloscopie (ou laparoscopie) ? [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-coelioscopie>
43. Fiches patientes [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/fiches-patientes>
44. Candau Y, Estrade DJP, Roman PH. endoVie VIVRE AVEC L'ENDOMÉTRIOSE : PLUS DE 1 550 FEMMES EN PARLENT.
45. Autoconservation des gamètes et tissus germinaux en vue d'une AMP [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/sante/themes/procreation-medicalement-assistee-pma-amp/autoconservation-des-gametes-et-tissus-germinaux-en-vue-d-une-amp>
46. Préservation médicale de la fertilité [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/remboursements/rembourse/procreation-medicalement-assistee-pma/preservation-medicale-de-la-fertilite>
47. Qu'est-ce que l'assistance médicale à la procréation (AMP) ? [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/sante/themes/procreation-medicalement-assistee-pma-amp/qu-est-ce-que-l-assistance-medicale-la-procreation-amp>
48. Techniques d'AMP [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/sante/themes/procreation-medicalement-assistee-pma-amp/techniques-procreation-medicalement-assistee-pma>
49. Assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 3 juill 2023]. L'accueil et le don d'embryon - Assistance médicale à la procréation (AMP). Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/accueil-embryons/>
50. prise\_en\_charge\_de\_lendometriose\_-\_traitement\_chirurgical\_et\_fertilite\_-\_fiche\_de\_synthese.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise\\_en\\_charge\\_de\\_lendometriose\\_-\\_traitement\\_chirurgical\\_et\\_fertilite\\_-\\_fiche\\_de\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_traitement_chirurgical_et_fertilite_-_fiche_de_synthese.pdf)
51. Population par sexe et groupe d'âges | Insee [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: [https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474#figure1\\_radio1](https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474#figure1_radio1)
52. Ménopause [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
53. Ménopause : à quel âge et quels symptômes ? [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
54. Endométriose [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
55. Décret n° 2022-325 du 5 mars 2022 fixant la liste des médicaments et des dispositifs médicaux que les sages-femmes peuvent prescrire. 2022-325 mars 5, 2022.
56. Section 6 : Participation des sages-femmes aux activités d'assistance médicale à la procréation (Articles D4151-20 à D4151-24) - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000026202646/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000026202646/)

57. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033507633/>
58. CNOP [Internet]. [cité 22 août 2023]. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
59. Titre Ier : Droits des personnes malades et des usagers du système de santé (Articles L1110-1 à L1115-3) - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154977/#LEGISCTA000006154977](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154977/#LEGISCTA000006154977)
60. Annuaire des Entreprises : le moteur de recherche officiel [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Société ZIWIW à 69003 LYON 3EME - SIREN 848079075 | Annuaire des Entreprises. Disponible sur: <https://annuaire-entreprises.data.gouv.fr>
61. Palmarès – Prix Galien [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.prixgalien.fr/palmars-2/>
63. Foire aux questions – Ziwig [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://ziwig.com/foire-aux-questions/>
64. Endotest – Ziwig [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://ziwig.com/endotest/>
65. Conseil – Ziwig [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://ziwig.com/endotest/conseil/>
67. Micro-ARN | FranceTerme | Culture [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.culture.fr/franceterme/terme/COGB94>
68. InteRNAt2019.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://igh.cnrs.fr/equip/Seitz/InteRNAt2019.pdf>
71. Les microRNA comme biomarqueurs : quelles perspectives ? | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1631069116301901?token=3B6657BDAFE2ACC630BC32836EF97A3C28D07A8FE7439DEBDF256FAFFD8B2E82DC52A5AF770D9197E2871D2028D62545&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230519104801>

## Annexes

### Annexe 1 : le MOS SF-36

RENSEIGNEMENTS				
▲ Nom de famille	▲ Prénom			
1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est:				
<input type="radio"/> Excellente	<input type="radio"/> Très bonne	<input type="radio"/> Bonne	<input type="radio"/> Médiocre	<input type="radio"/> Mauvaise
2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment?				
<input type="radio"/> Bien meilleur	<input type="radio"/> Plutôt meilleur	<input type="radio"/> À peu près pareil	<input type="radio"/> Plutôt moins bon	<input type="radio"/> Beaucoup moins bon
3. Les questions suivantes portent sur des activités quotidiennes. Est-ce que votre santé vous limite dans ces activités?				
	Oui, beaucoup limité.e	Oui, un peu limité.e	Non, pas du tout limité.e	
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux quilles, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
c. Soulever et porter les courses.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
d. Monter plusieurs étages par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
e. Monter un étage par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
g. Marcher plus d'un kilomètre à pied.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
h. Marcher plusieurs centaines de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
i. Marcher une centaine de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé <b>physique</b> ?				
			Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé <b>émotionnelle</b> ?				
			Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé, physique ou émotionnelle vous a gêné dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

- Pas du tout     Un petit peu     Moyennement     Beaucoup     Énormément

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques?

- Nulle     Très faible     Faible     Moyenne     Grande     Très grande

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité.e dans votre travail ou vos activités domestiques?

- Pas du tout     Un petit peu     Moyennement     Beaucoup     Énormément

Les questions suivantes portent sur comment vous vous sentez et comment les choses sont allées pour vous au cours de ces 4 dernières semaines. Choisissez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous ressentez.

9. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où:	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a. Vous vous êtes senti.e dynamique?	<input type="radio"/>					
b. Vous vous êtes senti.e très nerveux.se?	<input type="radio"/>					
c. Vous vous êtes senti.e si découragé.e que rien ne pouvait vous remonter le moral?	<input type="radio"/>					
d. Vous vous êtes senti.e calme et détendu.e?	<input type="radio"/>					
e. Vous vous êtes senti.e débordant.e d'énergie?	<input type="radio"/>					
f. Vous vous êtes senti.e triste et abattu.e?	<input type="radio"/>					
g. Vous vous êtes senti.e épuisé.e?	<input type="radio"/>					
h. Vous vous êtes senti.e bien dans votre peau?	<input type="radio"/>					
i. Vous vous êtes senti.e fatigué.e?	<input type="radio"/>					

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité.e dans votre travail ou vos activités domestiques?

- En permanence     Très souvent     Souvent     Quelquefois     Rarement     Jamais

11. Dans quelle mesure chacun des énoncés suivants sont-ils vrai ou faux pour vous?	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement faux
a. Je tombe malade plus facilement que les autres.	<input type="radio"/>				
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui.	<input type="radio"/>				
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade.	<input type="radio"/>				
d. Je suis en parfaite santé.	<input type="radio"/>				

---

▲ Signature du patient

---

▲ Date

Annexe 2 : le NHP (Nottingham Health Profile)

<b>INDICATEUR DE SANTE PERCEPTUELLE DE NOTTINGHAM :</b>		
<p>La liste ci-dessous évoque quelques problèmes rencontrés dans la vie quotidienne. Cochez d'une croix la réponse OUI ou NON selon votre état actuel. <b>Si vous hésitez, cochez ce qui correspond le mieux à votre état aujourd'hui.</b> Certaines questions ne s'appliquent peut-être pas à vous, mais répondez-y quand même. <b>MERCI.</b></p>		
AFFIRMATION	OUI	NON
1 – Je me sens tout le temps fatigué(e)		
2 – J'ai des douleurs la nuit		
3 – Je suis de plus en plus découragé(e)		
4 – J'ai des douleurs insupportables		
5 – Je prends des médicaments pour dormir		
6 – Je me rends compte que plus rien ne me fait plaisir		
7 – Je me sens nerveux(se), tendu(e)		
8 – J'ai des douleurs quand je change de position		
9 – Je me sens seul(e)		
10 – Pour marcher, je suis limité(e) à l'intérieur (de mon domicile, du bâtiment, etc.)		
11 – J'ai des difficultés à me pencher en avant (pour lacer mes chaussures ou ramasser un objet par exemple)		
12 – Tout me demande un effort		
13 – Je me réveille très tôt le matin et j'ai du mal à me rendormir		
14 – Je suis totalement incapable de marcher		
15 – J'ai des difficultés à rentrer en contact avec les autres		
16 – Je trouve que les journées sont interminables		
17 – J'ai du mal à monter ou à descendre les escaliers ou les marches		
18 – J'ai du mal à tendre le bras (pour attraper les objets)		
19 – Je souffre quand je marche		
20 – Je me mets facilement en colère ces temps-ci		
21 – J'ai l'impression de n'avoir personne de proche à qui parler		
22 – Je reste éveillé(e) une grande partie de la nuit		
23 – J'ai du mal à faire face aux événements		
24 – J'ai des douleurs quand je suis debout		
25 – J'ai des difficultés à m'habiller ou à me déshabiller		
26 – Je me fatigue vite		
27 – J'ai des difficultés à rester longtemps debout		
28 – J'ai des douleurs en permanence		
29 – Je mets beaucoup de temps à m'endormir		
30 – J'ai l'impression d'être une charge pour les autres		
31 – J'ai des soucis qui m'empêchent de dormir		
32 – Je trouve que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue		
33 – Je dors mal la nuit		
34 – J'ai des difficultés à m'entendre avec les autres		
35 – J'ai besoin d'aide pour marcher dehors (une canne, quelqu'un pour me soutenir, etc.)		
36 – J'ai des douleurs en montant ou en descendant les escaliers ou les marches		
37 – Je me réveille déprimé(e) le matin		
38 – Je souffre quand je suis assis(e)		

Votre sexe : Masculin  Féminin   
 Votre âge : \_\_\_\_\_ ans

***MERCI***

### **Mode de calcul des scores :**

On note 1 point une réponse positive, 0 point une réponse négative. Les réponses sont regroupées par rubrique comme suit :

- **Mobilité** : items 10, 11, 14, 17, 18, 25, 27 et 35
- **Isolation sociale** : items 15, 20, 21, 30 et 34
- **Douleur** : items 2, 4, 8, 19, 24, 28, 36 et 38
- **Réactions émotionnelles** : items 3, 6, 7, 16, 20, 23, 31, 32 et 37
- **Energie** : items 1, 12 et 26
- **Sommeil** : items 5, 13, 22, 29 et 33

Chaque item est affecté d'un coefficient selon le tableau suivant :

Rubrique	Item	Coefficient	Rubrique	Item	Coefficient
Mobilité	14	19.28	Réactions émotionnelles	32	15.49
	10	13.82		6	13.24
	35	13.78		23	12.42
	25	12.02		3	12.13
	27	11.46		37	10.83
	17	11.44		31	10.57
	11	9.69		16	8.91
	18	8.51		7	8.87
Isolation sociale	30	24.50	Energie	20	7.58
	20	20.43		1	38.98
	21	20.03		12	34.48
	15	18.59		26	26.54
	34	16.36		5	26.33
Douleur	28	18.14	Sommeil	22	22.86
	4	17.66		33	20.36
	2	12.73		29	16.50
	19	11.40		13	13.95
	36	10.44		(Le total des coefficients de chaque rubrique est égal à 100)	
	24	10.36			
	8	9.69			
	38	9.58			

On obtient ainsi, par individu, un score compris entre 0 et 100 pour chaque rubrique. Ce pourcentage correspond au degré de difficultés que perçoit l'individu dans le domaine de chacune des rubriques.

### Annexe 3 :

## WHOQOL-BREF

Date : ..... Nom : ..... Prénom : .....

*Les questions suivantes expriment des sentiments sur ce que vous éprouvez actuellement. Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.*

	Très faible	faible	ni faible ni bonne	bonne	très bonne
1 Comment évaluez-vous votre qualité de vie ?	<input type="checkbox"/>				

	très insatisfait(e)	insatisfait(e)	ni satisfait(e) ni insatisfait(e)	satisfait(e)	très satisfait(e)
2 Etes-vous satisfait(e) de votre santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Pas du tout	un peu	modérément	beaucoup	extrêmement
3 La douleur physique vous empêche t'elle de faire ce dont vous avez envie ?	<input type="checkbox"/>				
4 Avez-vous besoin d'un traitement médical quotidiennement ?	<input type="checkbox"/>				
5 Aimez-vous votre vie ?	<input type="checkbox"/>				
6 Estimez-vous que votre vie a du sens ?	<input type="checkbox"/>				
7 Etes-vous capable de vous concentrer ?	<input type="checkbox"/>				
8 Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>				
9 Vivez-vous dans un environnement sain ?	<input type="checkbox"/>				
10 Avez-vous assez d'énergie dans votre vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>				
11 Acceptez-vous votre apparence physique ?	<input type="checkbox"/>				
12 Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?	<input type="checkbox"/>				
13 Avez-vous accès aux informations nécessaires pour votre vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>				
14 Avez-vous souvent l'occasion de pratiquer des loisirs ?	<input type="checkbox"/>				

WHOQOL-BREF

www.performance-sante.fr

15	Comment arrivez-vous à vous déplacer ?	<b>très difficilement</b> <input type="checkbox"/>	<b>difficilement</b> <input type="checkbox"/>	<b>assez facilement</b> <input type="checkbox"/>	<b>facilement</b> <input type="checkbox"/>	<b>très facilement</b> <input type="checkbox"/>
16	Etes-vous satisfait(e) de votre sommeil ?	<b>très insatisfait(e)</b> <input type="checkbox"/>	<b>insatisfait(e)</b> <input type="checkbox"/>	<b>ni satisfait(e) ni insatisfait(e)</b> <input type="checkbox"/>	<b>satisfait(e)</b> <input type="checkbox"/>	<b>très satisfait(e)</b> <input type="checkbox"/>
17	Etes-vous satisfait(e) de votre capacité à effectuer les tâches de la vie quotidienne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Etes-vous satisfait(e) de votre capacité à effectuer votre activité professionnelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Etes-vous satisfait(e) de vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Etes-vous satisfait(e) de vos relations avec les autres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Etes-vous satisfait(e) de votre vie sexuelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Etes-vous satisfait(e) du soutien de vos amis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Etes-vous satisfait(e) de votre lieu de vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Etes-vous satisfait(e) de votre accès aux services de santé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Etes-vous satisfait(e) de votre moyen de transport ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Avez-vous souvent des sentiments négatifs tels que la mélancolie, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?	<b>jamais</b> <input type="checkbox"/>	<b>parfois</b> <input type="checkbox"/>	<b>assez souvent</b> <input type="checkbox"/>	<b>très souvent</b> <input type="checkbox"/>	<b>tout le temps</b> <input type="checkbox"/>

		Raw Score	Transformed Score	
Domain 1	$(6-Q3) + (6-Q4) + Q14 + Q21$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Domain 2	$Q6 + Q11 + Q15 + Q24 + (6-Q31)$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Domain 3	$(6-Q5) + Q20 + Q22 + Q23$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Domain 4	$Q17 + Q25 + Q26 + Q27$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Domain 5	$Q12 + Q13 + Q16 + Q18 + Q19 + Q28 + Q29 + Q30$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			
Domain 6	$Q7 + (6-Q8) + (6-Q9) + (6-Q10)$ <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>			

**Table 4 - Method for converting raw scores to transformed scores**

DOMAIN 1		
Raw Score	Transformed scores	
	4-20	0-100
7	4	0
8	5	6
9	5	6
10	6	13
11	6	13
12	7	19
13	7	19
14	8	25
15	9	31
16	9	31
17	10	38
18	10	38
19	11	44
20	11	44
21	12	50
22	13	56
23	13	56
24	14	63
25	14	63
26	15	69
27	15	69
28	16	75
29	17	81
30	17	81
31	18	88
32	18	88
33	19	94
34	19	94
35	20	100

DOMAIN 2		
Raw score	Transformed scores	
	4-20	0-100
6	4	0
7	5	6
8	5	6
9	6	13
10	7	19
11	7	19
12	8	25
13	9	31
14	9	31
15	10	38
16	11	44
17	11	44
18	12	50
19	13	56
20	13	56
21	14	63
22	15	69
23	15	69
24	16	75
25	17	81
26	17	81
27	18	88
28	19	94
29	19	94
30	20	100

DOMAIN 3		
Raw score	Transformed scores	
	4-20	0-100
3	4	0
4	5	6
5	7	19
6	8	25
7	9	31
8	11	44
9	12	50
10	13	56
11	15	69
12	16	75
13	17	81
14	19	94
15	20	100

DOMAIN 4		
Raw score	Transformed scores	
	4-20	0-100
8	4	0
9	5	6
10	5	6
11	6	13
12	6	13
13	7	19
14	7	19
15	8	25
16	8	25
17	9	31
18	9	31
19	10	38
20	10	38
21	11	44
22	11	44
23	12	50
24	12	50
25	13	56
26	13	56
27	14	63
28	14	63
29	15	69
30	15	69
31	16	75
32	16	75
33	17	81
34	17	81
35	18	88
36	18	88
37	19	94
38	19	94
39	20	100
40	20	100

#### Annexe 4 : L' EHP5

Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois, du fait de votre endométriose...

##### **PARTIE 1**

	<b>Jamais</b>	<b>Rarement</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Toujours</b>
Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des changements d'humeur ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous endurez ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changée ?	<input type="checkbox"/>				

##### **PARTIE 2**

	<b>Jamais</b>	<b>Rarement</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Toujours</b>
Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfants ou d'autres enfants ?	<input type="checkbox"/>				

## Douleurs de règle, endométriose

Formulaire à remplir par des femmes ayant leurs règles

**\* Indique une question obligatoire**

---

**1. Question 1 : Quel âge avez-vous ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Moins de 15 ans
- 15 - 19 ans
- 20 - 24 ans
- 25 - 29 ans
- 30 - 34 ans
- 35 - 39 ans
- 40 - 44 ans
- 45 ans et plus

**2. Question 2 : Avoir des douleurs très intenses voire intolérables pendant ses règles \***  
: (c'est à dire avoir des douleurs supérieures à 8 sur 10 sachant que 0 sur 10 = aucune douleur et 10 sur 10 = douleur maximale)

*Une seule réponse possible.*

- Vous trouvez cela normal
- Vous ne trouvez pas cela normal
- Vous ne savez pas

3. **Question 3 : Vous avez des douleurs très intenses voire intolérables pendant vos règles :** \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui ça arrive fréquemment
- Oui ça peut arriver de temps en temps
- Non

4. **Question 4 : Avez-vous déjà entendu parler de l'endométriose ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Oui je sais ce qu'est l'endométriose
- Oui mais vaguement
- Non pas du tout

5. **Question 5 : Avez-vous des symptômes d'endométriose parmi la liste suivante, même occasionnellement ? (vous pouvez cocher une ou plusieurs réponses)** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- J'ai très mal pendant mes règles (> à 8 sur 10)
- J'ai des douleurs pendant et/ou après un rapport sexuel
- J'ai des douleurs quand je vais à la selle (surtout pendant mes règles)
- J'ai des troubles urinaires surtout pendant mes règles (exemple : besoin fréquent d'uriner, douleur...)
- Je n'arrive pas à concevoir d'enfant
- Je n'ai aucun de ces symptômes

6. **Question 6 : Impact des symptômes** (de la question précédente) **dans votre vie :** \*

*Une seule réponse possible.*

- Je n'ai pas ou peu de symptômes pendant mes règles, cela n'impacte pas ma vie
- J'ai des symptômes et cela impacte ma vie professionnelle uniquement (exemple : arrêt de travail, productivité diminuée, poser des jours de congé quand la douleur est trop intense, louper des cours...)
- J'ai des symptômes et cela impacte ma vie personnelle uniquement (exemple : ma relation de couple, mes relations sexuelles...)
- J'ai des symptômes, et cela impacte ma vie professionnelle et ma vie personnelle

7. **Question 7 : Vous avez parlé de vos symptômes** (ceux de la question 5) **à un ou plusieurs professionnels de santé ?** (Cochez une ou plusieurs réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Non car je n'ai pas ou peu de symptômes
- Non même si j'ai des symptômes
- Oui à un médecin (généraliste, gynécologue, autre médecin...)
- Oui à une sage-femme
- Oui à un pharmacien
- Autre : \_\_\_\_\_

8. **Question 8 : Après avoir informé un professionnel de santé de vos symptômes, avez-vous eu des examens complémentaires** (examen gynécologique, échographie, scanner, IRM...)? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Je n'ai fait aucun examen car je n'ai pas ou peu de symptômes
- Je n'ai pas fait d'examen même si j'ai des symptômes correspondant à la question 5
- Oui j'ai eu des examens complémentaires (précisez quel(s) examen(s) dans la case "autre")
- Autre : \_\_\_\_\_

9. **Question 9: Prenez-vous des traitements pour soulager les symptômes que vous avez évoqués à la question 5 ?** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Non je ne prends rien car je n'ai pas ou peu de symptômes
- Non je ne prends rien même si j'ai des symptômes correspondant à la question 5
- Oui je prends de temps en temps des médicaments pour soulager les symptômes évoqués à la question 5 (précisez quel(s) médicament(s) dans la case "autre")
- Oui je prends régulièrement des médicaments pour soulager les symptômes évoqués à la question 5 (précisez quel(s) médicament(s) dans la case "autre")
- Autre : \_\_\_\_\_

10. **Question 10 : Avez-vous une endométriose ? :** \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui c'est certain, j'ai été diagnostiquée (après avoir effectué des examens)
- Peut être que oui car j'ai des symptômes
- Je ne sais pas
- Non je ne pense pas car je n'ai pas de symptômes
- Non je ne suis pas atteinte d'endométriose, j'ai fait des examens

11. **Question 11 : Si vous avez été diagnostiquée, combien de temps cela a pris ?** (mettre un X si vous n'êtes pas concernée) \*

\_\_\_\_\_

12. **Question 12 : Si vous avez été diagnostiquée, combien de professionnels de santé avez-vous consulté avant d'avoir le diagnostic ?** (mettre un X si vous n'êtes pas concernée) \*

\_\_\_\_\_

13. **Question 13 : Y a-t-il dans votre famille des personnes atteintes d'endométriose ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Je ne sais pas
- Non

14. **Question 14 : Si un test rapide fiable et non invasif pour détecter l'endométriose existait :** \*

*Une seule réponse possible.*

- Je verrais un grand intérêt à ce test
- Je pense que ça aurait un intérêt
- Je ne sais pas si ça aurait un intérêt
- Je ne pense pas que ça aurait un intérêt
- Je ne vois pas d'intérêt à ce test

15. **Question 15 : Si un test rapide fiable et non invasif pour détecter l'endométriose existait :** \*

*Une seule réponse possible.*

- J'aimerais réaliser ce test car j'ai des symptômes d'endométriose
- Je ne sais pas si je devrais faire ce test, je demanderais conseil à un professionnel de santé
- Je ne réaliserais pas ce test car je n'ai pas de symptômes d'endométriose, je n'y vois pas d'intérêt

16. **Question 16 : Si un test rapide fiable et non invasif pour détecter l'endométriose existait :** \*

*Une seule réponse possible.*

- Selon moi, il serait préférable qu'il soit en libre accès sans ordonnance
- Selon moi, il serait préférable qu'il soit délivré sur ordonnance
- Je n'ai pas d'avis

17. **Question 17 : Concernant le test :** \*

*Une seule réponse possible.*

- Je le ferais si c'est remboursé
- Je le ferais si ce n'est pas remboursé, jusqu'à un certain prix
- Je le ferais peu importe le prix
- Je ne le ferais pas

18. **Question 18 : Si vous deviez utiliser le test, il est plus pratique pour vous de le récupérer :** \*

*Une seule réponse possible.*

- En pharmacie
- Via la poste
- Chez le médecin (généraliste ou gynécologue par exemple)
- Dans un laboratoire de biologie médicale
- Peu importe
- Autre : \_\_\_\_\_

19. **Question 19 : Après avoir réalisé le test, je souhaiterais rapporter mon échantillon :** \*

*Une seule réponse possible.*

- En pharmacie
- Via la poste
- Chez un médecin (généraliste ou gynécologue par exemple)
- Dans un laboratoire de biologie médicale
- Peu importe
- Autre : \_\_\_\_\_

20. **Question 20 : Pour recevoir les résultats, je souhaiterais :** (cochez une ou plusieurs réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Les recevoir par mail
- Les recevoir chez moi par la poste
- Les recevoir chez mon médecin (généraliste ou gynécologue)
- Les recevoir au laboratoire de biologie médicale
- Autre : \_\_\_\_\_

## Annexe 6 : Calculs

\*Khi2 de qualité d'ajustement:

$$\chi^2_{\text{calculé}} = \frac{\sum (O_{ij} - C_{ij})^2}{C_{ij}}$$

$\chi^2$  théorique pour n-1 ddl, avec  $\alpha=0,05$  = 12,59 pour un test bilatéral

\*Comparaison de la moyenne observée à la moyenne théorique :

$$\text{Moyenne d'âge estimée de notre échantillon (m)} \approx \frac{(17 \times 37) + (22 \times 102) + (27 \times 78) + (32 \times 37) + (37 \times 24) + (42 \times 19) + (47 \times 12)}{37+102+78+37+24+19+12} \approx 27,22653722$$

$$\sum xi^2 = (17^2) \times 37 + (22^2) \times 102 + (27^2) \times 78 + (32^2) \times 37 + (37^2) \times 24 + (42^2) \times 19 + (47^2) \times 12 = 247691$$

$$(\sum xi)^2 = ((17 \times 37) + (22 \times 102) + (27 \times 78) + (32 \times 37) + (37 \times 24) + (42 \times 19) + (47 \times 12))^2 = 70778569$$

$$\text{Variance (s}^2\text{)} = \frac{\sum xi^2 - \frac{(\sum xi)^2}{n}}{n-1} = \frac{247691 - \frac{70778569}{309}}{308} = 60,5$$

$$\text{Moyenne âge françaises 15-49 } (\mu_0) = \frac{17 \times 2062755 + 22 \times 1944044 + \dots + 42 \times 2197666 + 47 \times 2133300}{14418708} \approx 32,35$$

$$Z_{\text{calculé}} = \frac{m - \mu_0}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}} \approx \frac{22,22 - 32,35}{\sqrt{\frac{60,5}{309}}} = -11,71$$

Z théorique = -1,64 pour un test unilatéral avec  $\alpha = 0,05$  d'après la table Z

\*Comparaison de moyennes de deux grands échantillons (groupe A et groupe B)

$$\text{Moyenne d'âge estimée groupe A (m}_a\text{)} \approx \frac{(17 \times 33) + (22 \times 81) + (27 \times 63) + (32 \times 35) + (37 \times 19) + (42 \times 18) + (47 \times 9)}{258} \approx 27,31$$

$$\text{Variance (s}_a^2\text{)} = \frac{\sum xi^2 - \frac{(\sum xi)^2}{n}}{n-1} = \frac{208152 - \frac{49646116}{258}}{257} \approx 61,19$$

$$\text{Moyenne d'âge estimée groupe B (m}_B\text{)} \approx \frac{(17 \times 2) + (22 \times 12) + (27 \times 11) + (32 \times 2) + (37 \times 4) + (42 \times 1) + (47 \times 1)}{33} \approx 27,15$$

$$\text{Variance (s}_a^2\text{)} = \frac{\sum xi^2 - \frac{(\sum xi)^2}{n}}{n-1} = \frac{25902 - \frac{802816}{33}}{32} \approx 49,19$$

$$Z_{\text{calculé}} = \frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{s_a^2}{n_a} + \frac{s_b^2}{n_b}}} = 0,12$$

Z théorique = 1,96 pour un test bilatéral avec  $\alpha = 0,05$  d'après la table Z

\* Comparaison de proportion observée à une proportion théorique

$$Z \text{ calculé} = \frac{p - p_0}{\sqrt{\frac{p_0 \cdot (1-p_0)}{n}}} = \frac{\left(\frac{44}{306}\right) - 0,1}{\sqrt{\frac{0,1 \cdot 0,9}{306}}} \approx 2,55$$

Z théorique = 1,64 pour un test unilatéral avec  $\alpha = 0,05$  d'après la table Z

## Résumé et mots-clés

L'endométriose est une maladie multifactorielle, complexe, polymorphe, qui peut s'avérer très invalidante. Son diagnostic tardif est un obstacle à la mise en place d'une prise en charge adaptée. En France, l'errance diagnostique est estimée à 7 ans malgré les efforts déployés et les techniques d'imagerie disponibles. L'émergence d'un nouveau test de diagnostic rapide, fiable et non invasif est très attendue par la communauté scientifique et médicale. Le cas échéant, cela susciterait un réel intérêt auprès des femmes, comme en témoigne l'enquête que nous avons menée. En réponse à ce besoin, l'entreprise Ziwig vante aujourd'hui les mérites de l'Endotest®. Cette innovation, utilisant le Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) et l'Intelligence Artificielle (IA), pourrait diagnostiquer l'endométriose en quelques jours à partir d'un simple échantillon de salive. Les résultats des premières études sont encourageants et prometteurs. Par cette thèse, nous abordons à la fois les potentiels et les limites de ce nouveau test.

**Mots-clés :** Endométriose, Diagnostic, Endotest, Intelligence-Artificielle, NGS, miARN, Salive, Enquête



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

D ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

D ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

D faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

D coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :