



L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique touchant 10 % des femmes lors de leur vie menstruelle. Elle est associée à des symptômes invalidants, notamment des douleurs abdomino-pelviennes, qui ont un impact important dans la vie des femmes touchées et pour la société en termes de coûts directs et indirects, et elle représente l'une des plus grandes causes d'infertilité. Ce numéro de « Questions de santé publique » propose une vue d'ensemble de l'état des connaissances actuelles sur l'épidémiologie de l'endométriose et évoque le changement de reconnaissance récent de la maladie dans la société, jusqu'à la stratégie nationale contre l'endométriose.

Endométriose : état des connaissances épidémiologiques

Marina Kvaskoff*

L'endométriose

Définition et impact

L'endométriose est une maladie inflammatoire hormono-dépendante souvent chronique, définie par la présence de tissu semblable à la muqueuse utérine (l'endomètre) en dehors de l'utérus. On estime qu'elle touche environ 10 % des femmes entre les premières règles et la ménopause, soit 190 millions de femmes dans le monde [1], dont environ 2 millions de femmes en France. La maladie se manifeste principalement par la présence de symptômes douloureux – tels que dysménorrhées (douleurs lors des menstruations), dyspareunies (douleurs pendant ou après les rapports sexuels), dysuries (douleurs à la miction), dyschézies (douleurs à l'évacuation de selles), ou douleurs abdominales – mais elle peut également être associée à d'autres symptômes, comme une fatigue chronique et des troubles

digestifs fonctionnels. Cependant, certains cas sont asymptomatiques ; la maladie est dans ce cas fréquemment diagnostiquée lors d'un bilan de fertilité. L'endométriose est en effet l'une des principales causes d'infertilité féminine, et environ un tiers des femmes souffrant d'endométriose souffre également d'infertilité. Du fait de ses signes et symptômes, l'endométriose a un impact potentiellement important dans le quotidien des personnes atteintes en affectant différentes sphères de leur vie, et le retentissement économique et sociétal de la maladie est considérable, représentant 10 milliards d'euros par an en France [2].

Hétérogénéité de la maladie

L'endométriose est caractérisée par une hétérogénéité importante, que ce soit en termes de présentation clinique, symptômes, localisation anatomique, apparence des lésions, évolution de la maladie ou réponse au traitement.

L'endométriose est typiquement classée en quatre stades selon les critères révisés de la Société américaine de la fertilité (AFS) et la Société américaine de médecine reproductive (ASRM) : minime (stade I), légère (stade II), modérée (stade III) et sévère (stade IV). Cependant, cette classification chirurgicale n'est pas considérée satisfaisante car l'extension de la maladie n'est pas corrélée à la symptomatologie ou à l'intensité des douleurs (par exemple, une patiente de stade I-II peut avoir des douleurs sévères, et une patiente de stade III-IV peut être asymptomatique). Trois types d'endométriose pelvienne sont généralement décrits : l'endométriose superficielle ou péritonéale, qui se présente sous forme de petites taches aux couleurs variées (blanches, rouges, marron, bleues ou noires) à la surface du péritoine ; l'endométriose ovarienne ou endométriome, également appelé « kyste chocolat », présent au niveau des ovaires ; et l'endométriose

* Épidémiologiste et chercheuse Inserm. Inserm U1018/CESP, Université Paris-Saclay, Villejuif. marina.kvaskoff@inserm.fr

profonde, se présentant sous la forme de nodules dont la profondeur est supérieure à 5 mm, souvent accompagnés de fibrose et d'adhérences entre organes. Il existe également des formes extra-pelviennes, qui font souvent partie des lésions d'endométriose profonde. En effet, si la maladie est principalement localisée au niveau de la cavité pelvienne, notamment du péritoine et des ovaires, d'autres organes plus distants peuvent être atteints (tels que le diaphragme, les poumons...). Lorsque les lésions sont localisées au niveau du muscle utérin, on parle d'adénomyose, qui est considérée comme une maladie différente de l'endométriose.

Traitements

Les traitements proposés sont fonction du parcours thérapeutique précédent de la patiente, de la nature et de l'impact des symptômes, des effets indésirables potentiels, des contre-indications pour la patiente, de son désir de grossesse et de ses préférences [1-3]. Ils peuvent inclure des traitements hormonaux afin de supprimer les menstruations et réduire la sécrétion d'œstrogènes, la prolifération des lésions et l'inflammation ; des antalgiques ; lorsque cela est pertinent et justifié, une excision chirurgicale des lésions ; et potentiellement, dans le cas de douleurs neuropathiques, des anti-dépresseurs, antiépileptiques, ou dérivés morphiniques. On estime qu'environ la moitié des patientes ont des symptômes récurrents dans les 5 ans, quelle que soit l'approche thérapeutique considérée [4]. Certaines patientes sont également parfois résistantes au traitement, et une grande proportion de femmes atteintes se disent

insatisfaites de leur traitement et prise en charge [5]. En conséquence, de nombreuses patientes se tournent vers des thérapies alternatives et complémentaires, souvent très coûteuses.

Délai de diagnostic

La littérature scientifique décrit un délai de 7 à 12 ans en moyenne entre la survenue des symptômes et le diagnostic de l'endométriose. Le retard de prise en charge adéquate qui en résulte peut promouvoir la progression de la maladie et la formation d'adhérences pelviennes, qui peuvent à leur tour compromettre la fertilité des patientes et augmenter le risque de chronicisation des douleurs, de chirurgies répétées, et de sensibilisation centrale – un état persistant d'hyperactivité du système nerveux central qui aggrave la sensibilité à la douleur. Ce délai élevé pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, le diagnostic de la maladie, qui s'effectue principalement par imagerie depuis les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé, nécessite un œil expert, notamment pour les formes profondes, et encore davantage pour les formes superficielles, qui sont encore plus difficilement détectables, et peu d'experts sont spécifiquement formés à l'échelle nationale et internationale.

Par ailleurs, les aspects liés aux menstruations, à l'infertilité ou aux troubles digestifs ont longtemps été considérés tabous au niveau sociétal, et les symptômes de la maladie (notamment les dysménorrhées) ont tendance à être banalisés, que ce soit par les femmes elles-mêmes, par leur entourage, ou par leurs médecins. En effet, la maladie a souffert d'un manque de reconnaissance dans la société et le monde médical, et elle a longtemps été

attribuée à des douleurs psychosomatiques, voire à des troubles psychiatriques au cours de l'Histoire. Bien que des symptômes évocateurs de l'endométriose aient été décrits dans des papyrus égyptiens (en 1855 avant J.-C.), la maladie n'a été découverte qu'en 1860 et n'a commencé à être appelée « endométriose » qu'en 1927 [6] ; ce n'est que depuis 2020 qu'elle est entrée dans le programme des études médicales de second cycle en France [7]. De plus, la maladie a souffert de stéréotypes liés à des biais cliniques : elle a longtemps été décrite comme une maladie de « femme carriériste ». Dans un article de 1979, Buttram décrit ses patientes ainsi : « *Typiquement nos patientes ayant de l'endométriose semblent avoir un désir intense d'exceller. Ce sont des perfectionnistes tendues avec des objectifs exigeants et spécifiques. Elles sont généralement bien habillées et ont une silhouette mince* » [8]. Ce récit illustre l'impact des biais de sélection dans les études cliniques sur la formation d'idées reçues sur la maladie, tandis que les observations à cette époque reflétaient très probablement le profil des patientes ayant accès à un diagnostic par cœlioscopie.

Pourquoi parle-t-on davantage de l'endométriose depuis quelques années ?

La mobilisation des patientes

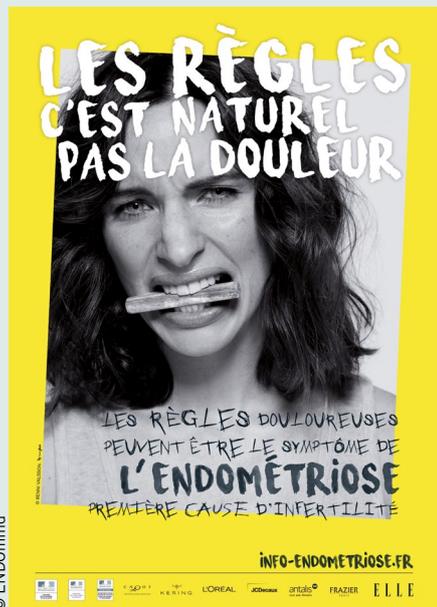
Bien que l'endométriose soit connue depuis plus de 160 ans, elle est longtemps restée méconnue des communautés scientifiques et médicales et du grand-public. L'endométriose a commencé à entrer dans le débat public



par un effort cumulé et simultané de plusieurs acteurs, en France comme à l'international – notamment par le travail de sensibilisation des associations de patientes (telles qu'EndoFrance, ENDOmind, Info-endométriose, EndoAction), et par la prise de parole de nombreuses personnalités souffrant de la maladie.

En 2016, la première Endomarch avait lieu en France (marche de sensibilisation à l'endométriose – un mouvement initié en 2014 aux États-Unis, présent dans plus de 60 pays et ayant lieu chaque année fin mars).

En 2016 également, la première campagne nationale d'information et de sensibilisation à l'endométriose était lancée dans notre pays (affiche de la campagne ci-dessous).



En outre, l'ENDOrun a permis la création de la Fondation Recherche Endométriose en 2021, qui, sous l'égide de la Fondation Recherche Médicale, propose depuis et chaque année un appel à projets de recherche spécifique sur l'endométriose.

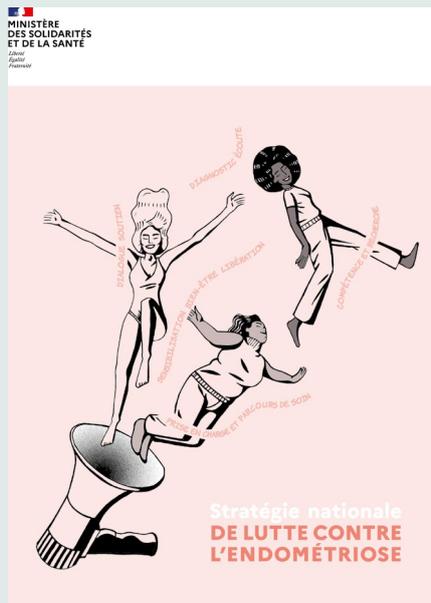


© Fondation pour la recherche sur l'Endométriose

En 2021, le MOOC « Endométriose : l'affaire de tous » a également été créé par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et l'Agence Régionale de Santé Ile-de-France (ARS-IDF), sous l'impulsion du Ministère des Solidarités et de la Santé.

Suite à la remise du rapport de la Dre Chrysoula Zacharopoulou à Emmanuel Macron, le président de la république annonçait le 11 janvier 2022 le lancement de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose lors d'une allocution télévisée, lors de laquelle il a parlé de la maladie pendant plus de cinq minutes, en déclarant qu'elle n'était pas un problème de femmes, mais un problème de société.

La stratégie nationale contre l'endométriose



La stratégie nationale contre l'endométriose comporte trois axes : 1) placer la France aux avant-postes de la recherche

et de l'innovation sur l'endométriose ; 2) garantir un diagnostic rapide et l'accès à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire ; et 3) communiquer, former et informer l'ensemble de la société sur l'endométriose.

Le premier axe de cette stratégie consiste à mettre en place un programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) sur la santé des femmes et la santé des couples. Ce PEPR comporte 2 axes : l'un sur l'infertilité, l'autre sur l'endométriose. L'axe sur l'endométriose est composé d'une partie ciblée avec le programme de recherche EPI-ENDO, et d'une partie non ciblée ouverte à appel à candidatures. Le programme EPI-ENDO vise à significativement améliorer les connaissances sur l'épidémiologie de l'endométriose en France ; il propose de générer des données de qualité sur l'endométriose et ses symptômes dans 6 grandes cohortes prospectives françaises afin de préciser les chiffres de prévalence de la maladie et d'explorer ses facteurs de risque environnementaux et génétiques. La partie ouverte à appel à candidatures vise à former un consortium de plusieurs équipes qui rédigeront un programme de recherche commun.

Le deuxième axe vise à améliorer la détection précoce et les parcours de soin des patientes sur le territoire français. Il consiste à mettre en place des filières de soin territoriales spécifiques à l'endométriose dans chaque région française, au sein desquelles seront mises en place des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) ; identifier des centres experts régionaux pour les cas les plus complexes ; élaborer des parcours personnalisés de soins (PPS) dès le diagnostic ; et sensibiliser les milieux scolaires et professionnels. Enfin, le troisième axe a pour objectif de sensibiliser, former et informer l'ensemble de la société sur l'endométriose. Il inclut l'intégration de l'endométriose dans la formation initiale et continue des professionnels de santé, la sensibilisation à l'endométriose de tous les acteurs susceptibles de détecter la maladie, l'organisation de grandes campagnes pour sensibiliser le grand-public à la maladie, le référencement de tous les professionnels experts de l'endométriose sur le site santé.fr, et le renforcement du rôle des patientes expertes dans l'information sur l'endométriose.

En 2018, l'Australie était le premier pays à lancer un plan d'action national contre la maladie, avec des fonds de recherche dédiés. La même année était créée l'ENDOrun, un événement sportif organisé chaque année en novembre et destiné à lever des fonds pour la recherche sur la maladie. La cohorte « endométriose » du projet ComPaRe (voir encadré), lancée la même année par une équipe de l'Inserm, est chaque année soutenue par les fonds levés grâce à l'ENDOrun.



© ENDOfmind

Les connaissances apportées par la recherche en épidémiologie sur l'endométriose

Jusqu'à présent, la recherche en épidémiologie sur l'endométriose a permis de produire des connaissances sur la maladie dans au moins 3 domaines : 1) son épidémiologie descriptive, par exemple en estimant la prévalence de la maladie et son incidence, en décrivant son délai de diagnostic ou encore les inégalités d'accès aux soins ; 2) son étiologie, en explorant les déterminants individuels, environnementaux ou génétiques de la maladie ; 3) sa progression ; et 4) ses conséquences, en décrivant l'impact de la maladie sur plusieurs aspects de la vie des femmes atteintes et en examinant les associations entre l'endométriose et le risque d'autres pathologies.

Epidémiologie descriptive

Les chiffres de la maladie diffèrent considérablement selon l'échantillon et les critères de diagnostic considérés. La prévalence (fraction d'une population touchée par une maladie) varie de chiffres faibles dans les registres nationaux et bases médico-administratives (1-2 %) ou chez les femmes subissant une ligature des trompes et recevant un diagnostic fortuit (2-4 %), chez qui elle est probablement sous-estimée, à des chiffres plus importants chez les femmes symptomatiques (femmes hospitalisées pour douleurs pelviennes : 5-21 % ; adolescentes rapportant des douleurs pelviennes : 25-100 %) ou chez les femmes infertiles (5-50 %), chez qui elle est probablement surestimée. Devant cette variabilité, la prévalence de l'endométriose est évaluée sur la base de la prévalence des symptômes et de l'infertilité dans la population générale ; on estime que la maladie touche environ 10 % des femmes lors de leur vie menstruelle, et environ 2 % des femmes symptomatiques non diagnostiquées [9].

En termes d'incidence (nombre de nouveaux cas par an rapporté à la population à risque), les chiffres sont également hétérogènes selon l'échantillon, les critères utilisés pour le diagnostic, la région géographique et la période d'observation. Ils varient de 1 pour 100 000 personne-années en France [10] à 298 pour 100 000 personne-années aux États-Unis [11] dans les études publiées.

Peu d'études ont produit des courbes d'incidence spécifiques à l'âge, et les courbes disponibles sont également largement hétérogènes.

Une revue récente d'études publiées ces 30 dernières années n'a observé aucune évolution de la prévalence au cours du temps, sur la base de 62 études, et l'évolution de l'incidence, sur la base de 6 études, était peu claire avec des résultats divergents entre les études [12]. Cependant, il est difficile d'évaluer si ce manque d'évolution est réel ou dû à l'hétérogénéité des études publiées jusqu'à présent.

En ce qui concerne le délai de diagnostic, une étude multicentrique impliquant 16 centres cliniques dans 10 pays a montré un délai moyen de 7 ans entre le début des symptômes et le diagnostic chirurgical de l'endométriose, ce délai variant de 3,3 ans à Guangzhou, en Chine à 10,7 ans à Sienne, en Italie [13]. D'autres études ont montré des délais de diagnostic moyen variables. En France, le délai de diagnostic moyen variait de 7 ans dans une enquête sur le web auprès de 1 557 patientes [14] à 12 ans dans une étude multicentrique de 84 patientes [15], et il était de 10 ans dans un échantillon de 5 556 participantes de la cohorte ComPaRe-Endométriose [16]. En termes d'inégalités d'accès aux soins, la littérature actuelle n'a pas permis d'explorer suffisamment l'influence de l'ethnicité sur l'accès au diagnostic et aux traitements, la symptomatologie et la réponse au traitement. Il faut noter que la plupart des études sur l'endométriose ont été menées chez des femmes caucasiennes, et qu'afin de mieux comprendre la maladie dans un contexte plus global, il est important de générer des données auprès de patientes de tous les continents et de toutes les origines, afin de pouvoir comparer les résultats entre populations. Si l'endométriose a été historiquement décrite comme une maladie de la femme blanche, les disparités ethniques dans la prise en charge de l'endométriose sont aujourd'hui connues, et il est important de toujours interpréter les différences d'ethnie en termes d'accès au diagnostic et aux soins [17].

Des disparités économiques et sociales ont également été observées, bien qu'ici encore elles reflètent très probablement l'accès aux soins. Très peu d'études ayant exploré ces aspects, davantage de données sont nécessaires afin de mettre

en évidence d'éventuelles inégalités socioéconomiques vis-à-vis de l'endométriose.

Facteurs de risque

La revue de Shafrir et al. a décrit l'état de la littérature récente sur les facteurs de risque potentiels de l'endométriose selon la période de vie : vie périnatale, enfance et adolescence, et vie adulte [3]. Bien que de nombreux facteurs soient étudiés, une accumulation de résultats cohérents est nécessaire afin de constituer un faisceau de preuves pour qu'une exposition soit considérée comme un marqueur ou un facteur de risque établi. Actuellement, les seuls facteurs ayant été associés à un risque plus élevé d'endométriose, de manière cohérente entre les études, sont un faible poids de naissance, un âge plus précoce aux premières règles, un indice de masse corporelle plus faible dans l'enfance ou la vie adulte, et une durée plus faible des cycles menstruels à l'âge adulte.

Nos connaissances des causes de l'endométriose sont donc limitées, notamment en ce qui concerne ses facteurs de risque modifiables qui pourraient permettre de développer une prévention de la maladie. Des données commencent à s'accumuler en ce qui concerne l'influence potentielle des perturbateurs endocriniens, qu'ils soient persistants (dioxines, polychlorobiphényles (PCBs), pesticides organo-chlorés) ou non persistants (phtalates, bisphénol A) [18], ce qui est fortement plausible étant donné que ces polluants chimiques ont déjà montré un impact sur la santé reproductive à une échelle plus globale. Cependant, davantage de recherches sont nécessaires de manière plus homogène sur chaque classe de substances. Outre le mode de vie, d'autres expositions environnementales, telles que la pollution de l'air ou les expositions domestiques ou professionnelles, sont largement sous-explorées en lien avec le risque d'endométriose.

On estime qu'environ 50 % des cas d'endométriose seraient d'origine environnementale, et 50 % d'origine génétique [1]. Un antécédent familial d'endométriose est par ailleurs associé à un risque accru de la maladie. Les études d'épidémiologie génétique menées afin d'identifier les facteurs de risque génétiques de l'endométriose ont identifié plusieurs gènes impliqués dans

différents mécanismes et processus biologiques, comme le développement des organes reproducteurs, la régulation des œstrogènes, l'adhésion, la migration ou la différenciation cellulaire, l'inflammation, la carcinogénèse, ou encore la coagulation sanguine.

Progression de la maladie

L'histoire naturelle d'une maladie correspond à la description de son évolution au cours du temps, de son diagnostic jusqu'à la guérison ou au décès, en l'absence de tout traitement. Celle de l'endométriose est difficile à étudier, car les femmes atteintes sont exposées à de nombreuses interventions (traitements hormonaux, chirurgie, grossesses, stimulation ovarienne...), et peu de données robustes sont disponibles. Le caractère progressif de la maladie fait encore débat, comme illustré par la discussion menée sur ce sujet lors d'une session dédiée au 5^e Congrès Européen sur l'Endométriose. Certaines données ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une progression de l'endométriose alors que d'autres études suggèrent au contraire une progression du stade d'endométriose chez des adolescentes atteintes en l'absence de traitement hormonal. Par ailleurs, une étude réalisée auprès de patientes asymptomatiques non traitées et suivies pendant 6 ans en moyenne a suggéré une stabilité des lésions dans le temps pour la plupart d'entre elles (93 %). Néanmoins, plusieurs auteurs ont rapporté des conséquences importantes de l'évolution de lésions d'endométriose asymptomatiques non traitées, comme une insuffisance rénale suite à une endométriose profonde, une occlusion intestinale, ou encore une obstruction urétérale, bien que ces cas restent très rares. Peu d'études sur la progression de l'endométriose sont disponibles, et la définition de cette progression est hétérogène dans les études existantes. Une analyse menée en France auprès de 43 patientes atteintes d'endométriose digestive profonde a montré que la taille ou l'épaisseur des lésions à plus d'un an d'intervalle était stable dans 60 % des cas, progressait dans 28 % des cas, et régressait dans 12 % des cas [19]. Ces chiffres sont proches de ceux synthétisés dans une revue publiée en 2013 : sur la base de 7 études incluant des femmes ayant subi deux cœlioscopies avant et après trai-

tement pour l'endométriose, la maladie avait régressé chez 42 % des patientes, s'était stabilisée chez 29 % d'entre elles, et avait progressé chez 29 % [20]. Cependant, la durée de suivi de ces études était limitée ; il a été montré, dans des études expérimentales de plus long-terme portant sur des babouines, que la maladie progressait dans 69 % des cas, avec des périodes de régression [21]. Les discussions les plus à jour sur ce sujet [22] suggèrent qu'il est très probable que l'évolution de la maladie diffère selon le type d'endométriose, son caractère symptomatique/asymptomatique et selon les caractéristiques des patientes. En outre, les facteurs de progression de la maladie sont largement inconnus.

Conséquences de l'endométriose

La littérature épidémiologique a montré qu'une prise en charge retardée et/ou inadéquate de l'endométriose pouvait avoir des impacts significativement importants et invalidants dans plusieurs sphères de la vie des patientes : activités quotidiennes et sociales, santé physique, fonction sexuelle, relations amicales, familiales et de couple, productivité professionnelle et étudiante, santé mentale, niveau de vie, bien-être global et qualité de vie. Une revue récente a suggéré que ces différents impacts au cours de la vie pouvaient à leur tour avoir des conséquences considérables pour les patientes, en allant jusqu'à modifier leur trajectoire de vie entre l'adolescence et la ménopause [23].

Une autre conséquence de l'endométriose est le potentiel risque de comorbidités associées, soit le risque d'autres maladies chroniques. Une revue décrivant des liens entre endométriose et cancer, maladies auto-immunes, asthme ou allergies, et maladies cardiovasculaires a suggéré que les femmes atteintes d'endométriose pouvaient potentiellement représenter un groupe à risque de ces pathologies [24]. En ce qui concerne le risque de cancer, une méta-analyse récente suggère que l'endométriose est associée à un risque presque doublé de cancer de l'ovaire (93 %), ainsi qu'à un risque accru de cancer du sein (4 %) et de cancer de la thyroïde (39 %) ; en revanche, il n'y avait pas d'association avec le risque de cancer colorectal, et l'endométriose était associée à un risque plus faible de cancer du col de l'utérus (32 %), probablement liée à un biais de

détection, les patientes étant plus fréquemment en contact avec le système de soins et notamment leurs gynécologues [25]. L'analyse montre également que pour certains types de cancer, les résultats sont sensibles aux biais méthodologiques, notamment pour le cancer de l'endomètre et pour le mélanome cutané. Cependant, il est important de noter que, rapportés à la population générale, ces chiffres montrent que le risque de ces cancers est très proche de celui de la population générale féminine : le risque absolu de cancer de l'ovaire passe de 1,3 % dans la population générale féminine (1,3 femme sur 100 développera un cancer de l'ovaire au cours de sa vie) à 2,5 % chez les femmes atteintes d'endométriose ; celui de cancer du sein passe de 12,8 % à 13,3 %, et celui de cancer de la thyroïde de 1,3 % à 1,8 %. En conséquence, comme indiqué dans les recommandations européennes de prise en charge de la maladie [26], les associations observées entre l'endométriose et le cancer ne doivent pas inquiéter les patientes et leurs cliniciens, ni mener à une surveillance particulière.

Une autre revue et méta-analyse a montré que l'endométriose était associée à plusieurs maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie cœliaque, la sclérose en plaques, et les maladies inflammatoires du colon et de l'intestin [27]. En ce qui concerne le risque de maladies cardiovasculaires et de migraines, deux méta-analyses récentes ont rapporté un risque 50 % plus élevé de maladie cardiaque ischémique et 20 % plus élevé de maladie cérébrovasculaire [28] et un risque 56 % plus élevé de migraines chez les femmes atteintes d'endométriose comparées aux femmes non atteintes [29].

Si le lien entre l'endométriose et l'infertilité est connu, très peu d'études prospectives ont pu examiner cette association de manière temporelle afin de déterminer si la présence d'endométriose mène réellement à un risque accru d'infertilité. Une étude de cohorte prospective américaine a cependant montré un risque doublé d'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose comparées à celles non atteintes, même après ajustement sur le nombre d'enfants [30]. Des analyses stratifiées selon l'âge et l'indice de masse corporelle ont montré que l'association était

restreinte aux femmes de moins de 35 ans et à celles ayant un indice de masse corporelle en dessous de 25 kg/m².

En ce qui concerne les complications obstétricales et périnatales, une méta-analyse incluant 100 études a rapporté des risques significativement plus élevés d'admission en unité de néonatalogie, d'accouchement prématuré, de césarienne et de placenta prævia (implantation du placenta dans la partie basse de l'utérus recouvrant tout ou partie du col de l'utérus) chez les femmes atteintes d'endométriose comparées aux non atteintes [31]. Les associations semblaient plus fortes pour les grossesses conçues par fécondation *in vitro* (FIV) que pour celles conçues naturellement ou par procréation médicalement assistée (PMA). D'autres complications de la grossesse ont été associées à l'endométriose, telles que la prééclampsie, l'accouchement prématuré, le décès intra-utérin et le décollement placentaire.

L'endométriose a été associée à de nombreuses autres pathologies, telles que d'autres maladies liées à des douleurs chroniques comme le syndrome de l'intestin irritable, la cystite interstitielle ou la fibromyalgie ; la dépression, l'anxiété et les troubles du comportement alimentaire ; les fibromes utérins ; le Covid long ; ou encore l'endométrite.

Si ces associations ne reflètent pas nécessairement un lien causal, elles sont potentiellement informatives et méritent d'être davantage explorées pour améliorer notre compréhension des causes et mécanismes de la maladie.

Pourquoi nos connaissances en épidémiologie de l'endométriose sont-elles si limitées ?

L'endométriose est une maladie difficile à étudier du fait de potentiels biais méthodologiques impliqués. Les difficultés de diagnostic, alliées au délai de diagnostic et à l'existence de cas asymptomatiques, rendent la définition des cas difficile dans les études. Des biais peuvent également être induits lorsque les cas ne sont pas confirmés par compte rendu médical, ou lorsque d'autres pathologies sont incluses dans le groupe témoin dans les études cas-témoin. De plus, la plupart des études explorant les facteurs de risque d'endométriose sont rétrospectives, ou n'ont pas pu examiner les expositions précédant le début des



ComPaRe lance la première étude d'envergure sur l'endométriose !

Participez !

Répondez à des questionnaires en ligne de chez vous.

compare.aphp.fr

ComPaRe
LA COMMUNAUTÉ DE PATIENTS POUR LA RECHERCHE

© Cohorte ComPaRe

La cohorte ComPaRe-Endométriose

ComPaRe (Communauté de Patients pour la Recherche) est un projet de recherche participative basé sur une e-cohorte ouverte de patients atteints de maladies chroniques et coordonné par le Pr Philippe Ravaut. Les participants sont des adultes de 18 ans et plus ayant au moins une maladie chronique (définie comme nécessitant des soins médicaux pendant au moins 6 mois) et ayant accepté de répondre à des questionnaires en ligne pour accélérer la recherche sur leur(s) maladie(s). Le recrutement a démarré en janvier 2017 et est actuellement toujours ouvert, avec près de 60 000 participants inscrits à ce jour.

ComPaRe-Endométriose est une cohorte spécifique du projet ComPaRe focalisée sur l'endométriose. Elle est constituée de toutes les patientes ayant déclaré une endométriose et/ou une adénomyose dans ComPaRe. Elle a pour objectif de documenter le vécu des patientes et d'étudier l'évolution de la maladie au cours du temps, notamment en étudiant ses facteurs de progression et la réponse au traitement. La cohorte est coordonnée par la Dre Marina Kvakoff et s'appuie sur un conseil scientifique multidisciplinaire composé de professionnels de santé, patientes et chercheurs. Ouverte en octobre 2018, la cohorte compte aujourd'hui plus de 10 000 participantes atteintes d'endométriose, d'adénomyose, ou des deux pathologies, quels que soient leur âge au diagnostic et leur parcours avec la maladie. Elle est toujours ouverte aujourd'hui : les personnes atteintes peuvent s'inscrire directement sur le site www.compare.aphp.fr afin de répondre aux questionnaires et ainsi contribuer à accélérer la recherche sur la maladie.

symptômes de la maladie. Enfin, l'endométriose est une maladie hétérogène, et la plupart des études menées jusqu'à présent n'ont pas pu considérer ses différentes formes et caractéristiques, qui permettraient une connaissance plus fine de la maladie.

Conclusions et perspectives

L'endométriose est une maladie hétérogène et complexe, pour laquelle nos connaissances en santé publique restent limitées. En effet, malgré sa prévalence élevée et ses impacts importants sur la vie des patientes et pour la société, les causes de l'endométriose sont largement inconnues. Les seuls facteurs de risque établis de la maladie concernent ceux liés à une exposition plus élevée aux menstruations (ménarche précoce, cycles menstruels courts), un indice de masse corporelle faible, un faible poids de naissance et un antécédent familial de la maladie, et peu de facteurs

de risque modifiables ont été identifiés, bien que des données commencent à s'accumuler sur l'impact possible de polluants chimiques à effet perturbateur endocrinien. Nous manquons également de connaissances sur les parcours de soin des patientes, les inégalités d'accès aux soins, le vécu des patientes et leurs besoins, de même que sur sa progression et ses conséquences en termes d'impact dans la vie des patientes et de risque d'autres pathologies à long terme. La recherche doit donc se poursuivre afin d'améliorer notre compréhension de la maladie.

En ce sens, les données générées à travers le programme de recherche EPI-ENDO au sein du PEPR « Santé des femmes, santé des couples », qui seront validées et codées selon les caractéristiques de la maladie au sein de 6 grandes cohortes prospectives françaises, sont porteuses d'espoir pour répondre à de nombreuses questions sur l'épidémiologie de la maladie en France.

Liens utiles

Stratégie nationale contre l'endométriose : <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie-endometriose.pdf>
Fondation Recherche Endométriose : <https://www.fondation-endometriose.org/>
MOOC « Endométriose, l'affaire de tous » : <https://endometriose-affairedetous.com/>
Cohorte ComPaRe-Endométriose : <https://compare.aphp.fr/endometriose/>
Endomarch : <https://www.endomarch.fr/>
ENDOrun : <https://www.endorun.fr/>

RÉFÉRENCES

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020 ;382(13):1244-56. doi : 10.1056/NEJMra1810764
2. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis : costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012 ;27(5):1292-9. doi : 10.1093/humrep/des073
3. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, et al. Management of endometriosis : CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018 ;47(7):765-74. doi : 10.1016/j.jogoh.2018.06.003
4. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, et al. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis : a systematic review. *Fertil Steril* 2017 ;108(1):125-36. doi : 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004
5. Lukas I, Kohl-Schwartz A, Geraedts K, et al. Satisfaction with medical support in women with endometriosis. *PLoS One* 2018 ;13(11):e0208023. doi : 10.1371/journal.pone.0208023
6. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis : ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril* 2012 ;98(6 Suppl):S1-62. doi : 10.1016/j.fertnstert.2012.08.001
7. Légifrance. Journal officiel électronique authentifié n° 0221 du 10/09/2020. In : MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DLR, L'INNOVATION ED, eds. 2020.
8. Buttram VC, Jr. Conservative surgery for endometriosis in the infertile female : a study of 206 patients with implications for both medical and surgical therapy. *Fertil Steril* 1979 ;31(2):117-23. doi : 10.1016/s0015-0282(16)43809-4

9. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis : A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 ;51:1-15. doi : 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
10. Le Moal J, Gorla S, Chesneau J, et al. Increasing incidence and spatial hotspots of hospitalized endometriosis in France from 2011 to 2017. *Sci Rep* 2022 ;12(1):6966. doi : 10.1038/s41598-022-11017-x
11. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004 ;160(8):784-96. doi : 160/8/784 [pii] 10.1093/aje/kwh275 [published Online First: 2004/10/07]
12. Ghiassi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol* 2020 ;27(2):452-61. doi : 10.1016/j.jmig.2019.11.018
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity : a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011 doi : S0015-0282(11)00876-4 [pii] 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090 [published Online First: 2011/07/02]
14. Bourdon M, Maignien C, Giraudet G, et al. Investigating the medical journey of endometriosis-affected women : Results from a cross-sectional web-based survey (EndoVie) on 1,557 French women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2024 ;53(2):102708. doi : 10.1016/j.jogoh.2023.102708
15. Aubry G, Bencharif C, Vesale E, et al. [Delays and pathways for patients with endometriosis in France : A multicenter study]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2023 ;51(2):117-22. doi : 10.1016/j.gofs.2022.11.006
16. Breton Z, Gouesbet S, Petit E, et al. Endometriosis diagnostic delay and its correlates : The ComPaRe-Endometriosis cohort. *(under consideration for publication)* 2024
17. Farland LV, Horne AW. Disparity in endometriosis diagnoses between racial/ethnic groups. *Bjag* 2019 ;126(9):1115-16. doi : 10.1111/1471-0528.15805
18. Matta K, Koual M, Ploteau S, et al. Associations between Exposure to Organochlorine Chemicals and Endometriosis : A Systematic Review of Experimental Studies and Integration of Epidemiological Evidence. *Environ Health Perspect* 2021 ;129(7):76003. doi : 10.1289/EHP8421
19. Netter A, d'Avout-Fourdinier P, Agostini A, et al. Progression of deep infiltrating rectosigmoid endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2019 ;34(11):2144-52. doi : 10.1093/humrep/dez188

20. Evers JLH. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? *Hum Reprod* 2013 ;28(8)
21. As-Sanie S, Black R, Giudice LC, et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2019 doi : 10.1016/j.ajog.2019.02.033
22. EEL. "Endometriosis - a progressive disease?" Discussion opposing S. Mechsner (pro) to D. Hornung (contra). 5th European Endometriosis Congress (Dec 6, 2019) 2019 [Available from : <https://www.eec2019.com/detailed-programme/> accessed 04/04/2020 2020.
23. Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential : A Narrative Review. *Int J Gen Med* 2021 ;14:9-25. doi : 10.2147/IJGM.S261139
24. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis : a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* 2015 ;21(4):500-16. doi : 10.1093/humupd/dmv013
25. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021 ;27(2):393-420. doi : 10.1093/humupd/dmaa045
26. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline : endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022 ;2022(2):hoac009. doi : 10.1093/hropen/hoac009
27. Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019 ;25(4):486-503. doi : 10.1093/humupd/dmz014
28. Poeta do Couto C, Policiano C, Pinto FJ, et al. Endometriosis and cardiovascular disease : A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2023 ;171:45-52. doi : 10.1016/j.maturitas.2023.04.001
29. Jenabi E, Khazaei S. Endometriosis and migraine headache risk : a meta-analysis. *Women Health* 2020 ;60(8):939-45. doi : 10.1080/03630242.2020.1779905
30. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod* 2016 ;31(7):1475-82. doi : 10.1093/humrep/dew085
31. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019 ;25(5):592-632. doi : 10.1093/humupd/dmz012

Remerciements

L'IRéSP remercie tout particulièrement le relecteur extérieur qui a accepté de mettre à profit son expertise sur la thématique développée afin de relire ce numéro.

PRÉSENTATION DE L'INSTITUT POUR LA RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut pour la Recherche en Santé Publique (IRéSP) est un groupement d'intérêt scientifique (GIS) associant 12 membres. Depuis le 5 avril 2024, il est placé sous la direction de Robert Barouki.

L'IRéSP a pour objectif le développement, la structuration et la promotion de la recherche française en Santé Publique afin de renforcer les interventions et politiques visant à l'amélioration de l'état de santé et de bien-être de la population. L'Institut soutient notamment la recherche en promotion de la santé et prévention, la recherche sur les services et politiques de santé, la recherche en santé publique et sciences humaines et sociales relatives à l'autonomie en lien avec l'âge et en lien avec le handicap.

L'objectif général se décline au travers de 5 missions :
■ développer et animer les échanges entre les décideurs publics, les institutions impliquées dans la recherche et la surveillance en santé publique, les

chercheurs et les autres acteurs intéressés aux enjeux de santé publique ;

■ contribuer à l'animation et à la coordination des communautés de recherche en santé publique ;

■ élaborer et gérer des Appels à Projets ;

■ accroître la visibilité et faciliter l'accès aux résultats de la recherche en santé publique à un large public ;

■ promouvoir l'association des parties prenantes aux démarches de recherche notamment dans une perspective de recherche participative.

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IRéSP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un ou plusieurs chercheurs.

MEMBRES DU GIS IRéSP

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM), Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Direction Générale de la Santé (DGS), Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), Direction générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRl), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Institut National du Cancer (INCa), Institut National d'Études Démographiques (INED), Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (Mildeca), Santé publique France.

Cet article ainsi que les précédents numéros de *Questions de Santé Publique* sont téléchargeables sur le site internet de l'IRéSP : www.iresp.net



de santé publique

Bulletin d'inscription

La revue Questions de Santé Publique existe aussi en format numérique !

Si vous souhaitez continuer de recevoir la revue en format papier, veuillez vous inscrire à l'aide de ce formulaire.

Si vous souhaitez recevoir la revue en format numérique, veuillez vous renseigner sur notre site internet www.iresp.net

- Oui je souhaite m'inscrire pour recevoir gratuitement en format papier* le bulletin de l'IReSP
« Questions de Santé Publique »

Informations d'inscription :

NOM.....
Prénom.....
Institution.....
Fonction.....
Adresse
Ville.....Code Postal.....
Pays
Mail de contact

→ Bulletin à retourner par voie postale à cette adresse :

Questions de santé publique
EDP Sciences
17, avenue du Hoggar, PA de Courtaboeuf
91944 Les Ulis Cedex A, France

OU

**→ informations d'inscription à renvoyer directement par e-mail
à l'adresse suivante : qsp@edpsciences.org**

* Du fait de sa gratuité, l'abonnement papier est limité. Les abonnements papiers pourront faire l'objet d'un tri avec priorité donnée aux inscrits appartenant à des institutions publiques de recherche ou prévention et établissements scolaires et limitation du nombre d'abonnés pour une même institution. L'abonnement à la revue en format numérique reste disponible sans limite de nombre d'inscrits directement depuis notre site internet www.iresp.net