



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la douleur au cours du parcours de fécondation in vitro : l'étude ENDALGOFIV

Présentée et soutenue publiquement le 9 avril 2021 à 16h
au Pôle Formation
par **Alice CATHELAIN - DELAoustre**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Pauline PLOUVIER

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Chrystèle RUBOD DIT GUILLET

Avertissement

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

Avertissement	2
Liste des abréviations	5
Résumé	6
Introduction	8
Matériel et méthode	10
Résultats	14
Discussion	26
Conclusion	32
Annexe	33
Bibliographie	38

Liste des abréviations

AMH : Anti-Mullerian Hormone

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CFA : Compte Folliculaire Antral

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DN4 : Douleur Neuropathique 4 questions

EN : Echelle Numérique

EQ-5D : EuroQol- 5 Dimension (Qol = Quality of life)

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Folliculo stimulating hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HAD : Hospital Anxiety and Depression

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HeiQ : Health education impact Questionnaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

LH : Luteinizing hormone

PCS : Pain Catastrophizing Scale

POV : Ponction Ovocytaire

QDSA : Questionnaire Douleur Saint Antoine

Résumé

Introduction :

L'endométriose est responsable de douleurs chroniques et d'infertilité. La douleur est un phénomène complexe qu'il est nécessaire de connaître dans toutes ses composantes pour adapter la prise en charge. Les études d'évaluation de la douleur chez les patientes endométriosiques restent limitées à une évaluation quantitative, sans contextualisation des manifestations douloureuses. Il existe peu d'études sur l'évaluation de la douleur des patientes en parcours d'AMP, et celles-ci sont essentiellement à l'aide d'échelle visuelle analogique, numérique ou des questionnaires non validés.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la typologie et l'impact de la douleur chez les patientes infertiles, à différents moments du parcours de FIV, en comparant les patientes atteintes ou indemnes d'endométriose.

Matériel & Méthode :

Une étude de cohorte prospective, monocentrique et observationnelle, a été menée dans le service d'AMP du CHU de Lille de novembre 2019 à décembre 2020. Des questionnaires d'évaluation de la douleur à l'aide d'échelles validées ont été remis aux moments clés du parcours de FIV : avant de débuter les traitements, en fin de stimulation et le jour de la ponction ovocytaire.

Résultats :

156 patientes ont été analysées. 48 patientes étaient endométriosiques et 108 patientes étaient indemnes d'endométriose. À l'initiation du parcours FIV, les patientes endométriosiques ont des scores de douleur plus importants que les patientes indemnes (EN moyenne à 4,02 versus 1,08

($p < .0001$) et 20% des patientes endométriosiques présentent des douleurs à expression neuropathique. D'un point de vue psychologique, avant de débiter les traitements, 20% des patientes endométriosiques ont une dépression suspectée ou avérée, et 31% ont une anxiété confirmée par les questionnaires (contre 6% et 15% chez les patientes non endométriosiques).

L'endométriose est associée à des scores de douleurs plus importants au cours du parcours de FIV. Cependant, on n'observe pas d'augmentation de la douleur en fin de stimulation et le jour de la ponction pour les patientes atteintes d'endométriose, contrairement aux patientes témoins chez qui on observe une augmentation des douleurs au cours de la prise en charge.

Conclusion :

L'endométriose est associée à des scores de douleurs plus élevés, avant l'initiation des traitements, en fin de stimulation et le jour de la ponction, mais il n'y a pas d'augmentation de la douleur au cours du parcours de FIV chez les patientes endométriosiques, contrairement aux patientes indemnes d'endométriose. Il semble essentiel de dépister et de caractériser les douleurs chez toutes les patientes, avant de débiter les traitements et pendant la stimulation afin d'améliorer leur prise en charge.

Introduction

La douleur est un phénomène complexe qu'il est nécessaire de connaître dans toutes ses composantes pour adapter la prise en charge thérapeutique. Les études d'évaluation de la douleur chez les patientes endométriosiques restent limitées à une évaluation quantitative de la symptomatologie douloureuse, sans contextualisation des manifestations douloureuses (1).

C'est pourquoi une étude de cohorte rétrospective, monocentrique et observationnelle sur la typologie des douleurs liées à l'endométriose avait été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille entre 2013 et 2017 (2). Les résultats de cette étude montraient qu'une forte proportion des patientes endométriosiques avait des douleurs à expression neuropathique.

En raison des douleurs, la qualité de vie des patientes endométriosiques est généralement altérée, d'où l'importance de l'évaluer à l'aide d'échelles validées (3).

On estime qu'environ 25 à 50% des patientes atteintes d'endométriose sont infertiles et peuvent être amenées à avoir recours aux techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) (4–7).

De plus, l'infertilité peut générer de l'anxiété et une dépression (8–10), qui peuvent être majorées notamment en fonction des résultats obtenus à l'issue du parcours de Fécondation In Vitro (11).

Inversement, la satisfaction concernant la prise en charge en AMP, évaluée sur une échelle de 0 à 10, semblait meilleure en cas de grossesse évolutive, chez les patientes endométriosiques (12).

Cependant, peu d'études se sont intéressées à ces thématiques.

Suite à ces constatations, les équipes médicales se sont posé la question de l'évaluation et de l'impact de la douleur en cours de cycle d'AMP, notamment chez les patientes endométriosiques.

D'une façon générale, l'évaluation de la douleur en AMP est très peu étudiée (13). Pour les études qui existent, il s'agit essentiellement d'évaluations quantitatives : échelle visuelle analogique (EVA) et échelle numérique (EN) ou d'études avec des questionnaires non validés. Les résultats de ces

études montrent que chez les patientes endométriosiques, il n'y aurait pas de majoration des douleurs au cours de la prise en charge en d'AMP (12,14–16).

Face à ces constats, nous avons souhaité réaliser une enquête sur la douleur, ses causes et conséquences chez les patientes lors de leur parcours d'AMP.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la typologie et l'impact de la douleur chez les patientes infertiles bénéficiant d'une FIV, à différents moments clés du parcours d'AMP, en comparant les patientes atteintes ou indemnes d'endométriose.

Selon les résultats obtenus lors de cette étude, des stratégies thérapeutiques de prise en charge des douleurs pourraient être proposées. Il pourrait s'agir de discuter d'une prise en charge chirurgicale exclusive, d'une prise en charge chirurgicale avant AMP ou d'une prise en charge médicale de la douleur en amont et pendant la période de protocole de traitement en vue d'une FIV, dans le but d'améliorer la qualité de vie et potentiellement les résultats en termes de fertilité chez ces patientes.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, monocentrique et observationnelle, non interventionnelle, de catégorie 3.

Cette étude a été menée dans le service d'AMP du CHU de Lille de novembre 2019 à décembre 2020.

L'objectif primaire de notre étude était l'évaluation de la typologie de la douleur, de l'anxiété, de la dépression, du catastrophisme et de la qualité de vie chez les patientes à l'initiation d'une prise en charge en FIV en comparant les patientes endométriosiques et non endométriosiques.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient les suivants : comparer l'évolution des caractéristiques de la douleur chez les patientes endométriosiques et non endométriosiques entre l'initiation du parcours de FIV, la fin de stimulation et la ponction ovocytaire.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : toutes les patientes qui débutent un cycle de FIV dans le service d'AMP de l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille (première tentative ou non).

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : patiente ayant déjà participé à l'étude, refus de participation à l'étude, patiente mineure ou de plus de 43 ans, IMC > 35, femme enceinte, impossibilité de délivrer une information claire à la patiente, patiente sous tutelle ou curatelle, absence de couverture santé, patiente en FIV avec don d'ovocyte, patiente en FIV pour préservation ovocytaire.

Nous avons exclu secondairement les patientes qui n'avaient pas répondu à l'ensemble des questionnaires remis.

Il n'existe pas de méthode consensuelle pour calculer un nombre de sujets pour ce type d'étude. Certains auteurs recommandent de se baser sur le nombre de sujets par variable avec un minimum de 10 à 20 sujets par variable. Rouquette & al recommandent de disposer d'au moins 300 sujets

pour des analyses en composantes principales dans la problématique du développement d'échelles subjectives. Ce chiffre était compatible avec le recrutement potentiel du service d'AMP du CHU de Lille, c'est pourquoi il a été décidé d'inclure 300 patientes pour cette étude (17).

Nous avons choisi d'utiliser les questionnaires d'évaluation de la douleur qui avaient été utilisés dans l'étude réalisée par L. Lannez qui concernait la typologie de la douleur des patientes endométriosiques (2). L'intensité de la douleur était évaluée à l'aide de l'échelle numérique (EN). La dimension affective et sensorielle de la douleur était déterminée par le questionnaire de la douleur Saint-Antoine (QDSA) (18). Les douleurs à expression neuropathique étaient recherchées à l'aide du questionnaire DN4 (19). Le catastrophisme était évalué par le questionnaire Pain Catastrophism Scale (20). La dépression et l'anxiété étaient évaluées par le questionnaire HAD (21). La capacité à gérer sa santé était évaluée par le questionnaire HeiQ (22). La qualité de vie était évaluée à l'aide de l'échelle EQ-5D (23).

L'étude était présentée oralement aux patientes par le médecin consultant lors de la consultation d'inscription en parcours de Fécondation In Vitro (FIV). Si la patiente mentionnait par oral son intérêt pour participer à l'étude, une lettre d'information et de non-opposition était remise à la patiente. Aucun rendez-vous supplémentaire autre que ceux nécessaires au parcours FIV n'était requis pour cette étude. Une consultation avec un psychologue ou un psychiatre était toutefois systématiquement proposée dans le cadre d'une prise en charge en AMP dans notre service.

Le questionnaire 1 était remis à l'issue de la consultation où les ordonnances pour la stimulation en vue d'une FIV étaient remises. Il permettait de recueillir les réponses aux questionnaires suivants : EN, QDSA, DN4, HAD, PCS, HeiQ et EQ-5D, correspondant à l'état de base de la patiente, en dehors de toute prise de traitement relatif à son infertilité.

Le questionnaire 2 (EN, QDSA, DN4) était remis aux patientes qui allaient bénéficier d'un protocole long avec instauration d'un traitement par agoniste de la GnRH. Les patientes y répondaient après 15 jours de traitement, avant de débiter la stimulation par gonadotrophines.

Le questionnaire 3 (EN, QDSA, DN4) était remis en cours de protocole de stimulation par gonadotrophines, et à remplir en fin de période de stimulation, juste avant de réaliser le déclenchement de l'ovulation.

Le questionnaire 4 (EN, QDSA, DN4) était remis au retour en chambre, juste après la ponction d'ovocytes (POV), et était rempli par la patiente avant la sortie d'hospitalisation ambulatoire.

Les autres caractéristiques des patientes qui étaient recueillies pour l'analyse des données correspondaient aux données anamnestiques, cliniques et paracliniques issues des dossiers médicaux archivés et informatisés dans le logiciel « JFIV » (version 1.8; RD services, Langlade, France) afin de pouvoir comparer les données des patientes (données anthropométriques, antécédents, indication de FIV (indication principale et indication secondaire), bilan de réserve ovarienne (24,25), type de protocole de FIV (cf annexe) et issues de la tentative.

Le diagnostic d'endométriose était posé par l'imagerie (échographie ou IRM) et/ou la chirurgie (preuve anatomopathologique). Le type d'endométriose était défini à partir de données d'imagerie ou de chirurgie. Il était détaillé comme suit : patiente ayant une endométriose pelvienne superficielle, une endométriose pelvienne profonde, une endométriose pelvienne profonde avec atteinte digestive, un ou des endométriomes ou patiente endométriosique ayant eu une chirurgie complète sans récurrence.

Analyses statistiques :

Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

L'évolution des paramètres binaires au cours du temps a été étudiée et comparée entre les deux groupes par un modèle mixte linéaire généralisé ; l'évolution des paramètres numériques au cours du temps a été étudiée et comparée entre les deux groupes par un modèle linéaire mixte (modèle à covariance pattern non structurée) pour tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées

d'un même patient. Dans les deux cas, le temps, le groupe et l'interaction groupe*temps ont été considérés comme effets fixes. En cas d'interaction significative, des comparaisons post-hoc intra groupe (entre le questionnaire 1 et chaque mesure de suivi) ont été réalisées par des contrastes linéaires. Pour les paramètres numériques, la normalité des résidus a été vérifiée. En cas d'écart à la normalité des résidus, la variable a été transformée en logarithme. La comparaison des deux groupes (présence ou absence d'endométriose) et la comparaison des autres facteurs analysés sont réalisées par le test du Khi-deux ou du Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, et par le test de Mann-Whitney ou du Kruskal-Wallis pour les paramètres quantitatifs. Enfin, la corrélation entre les paramètres quantitatifs, est réalisée par l'analyse du coefficient de corrélation de Spearman.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

Éthique : Cette étude a reçu l'approbation favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud Est III. Le numéro d'enregistrement de l'essai était le 2019-012-B. L'identifiant Clinical Trial était le suivant : NCT04103320.

Résultats

Nous avons analysé les données de 156 patientes ayant eu une tentative de FIV pour cette étude.

À noter que, pour des raisons organisationnelles propres à l'activité de notre centre, certaines patientes n'ont pas été incluses, car l'étude ne leur a pas été proposée en consultation.

De plus, en raison de la crise sanitaire de la COVID-19, toutes les tentatives de FIV ont été stoppées du 13 mars 2020 au 24 août 2020. L'objectif fixé à 300 patientes n'ayant pu être atteint, l'étude actuelle présentée dans cette thèse est une analyse intermédiaire.

Au total, 219 patientes ont été incluses dans l'étude du 18 novembre 2019 au 18 décembre 2020 sur les 679 patientes ayant bénéficié d'une ponction ovocytaire en vue d'une FIV/ICSI dans notre service durant cette période.

Tous les abandon(s) ou exclusion(s) ont été notés et les résultats partiels ont été colligés.

1) Diagramme de flux et caractéristiques des patientes :

219 patientes ont rempli le premier questionnaire 1 à l'issue de la consultation d'organisation d'une tentative, mais n'ont pas toutes réalisé de FIV dans les suites. 10 patientes ont refusé de participer à l'étude en raison de la longueur des questionnaires. 1 patiente a souhaité quitter l'étude en cours de participation. 156 patientes ont eu une ponction d'ovocyte et sont donc analysées pour cette étude.

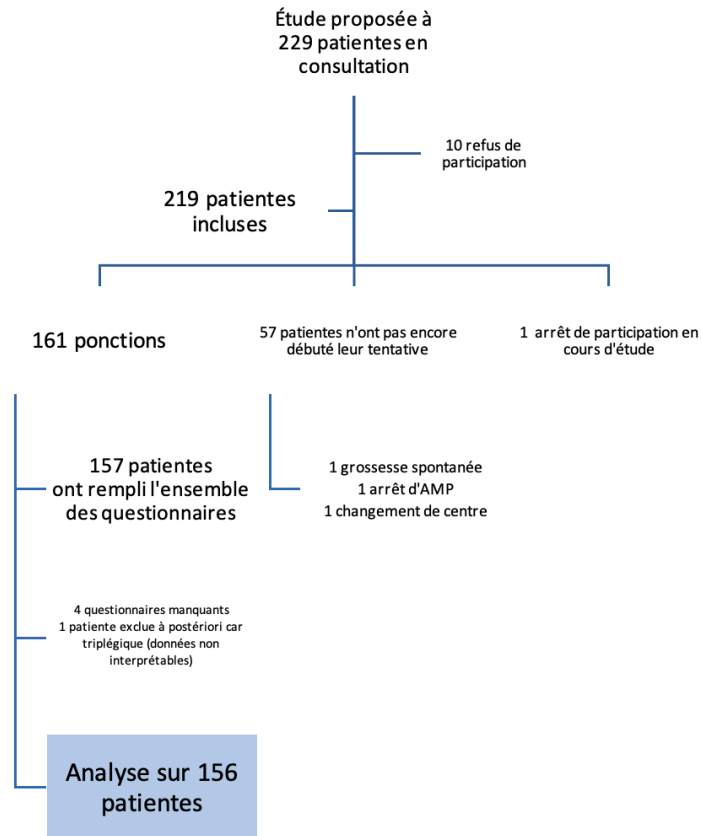


Figure 1 : Diagramme de flux

Les caractéristiques générales des patientes sont résumées dans le **Tableau 1**.

Sur les 156 patientes analysées, 48 patientes étaient atteintes d'endométriose (30,77%) et 108 indemnes d'endométriose (69,23%). La moyenne d'âge des patientes était de 33 ans. Environ 70% des patientes présentaient une infertilité primaire. Les caractéristiques des patientes étaient similaires dans les deux groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes			
nombre de patientes ayant eu une ponction (n=156)			
	endométriose n = 48 (30,77%)	non endométriose n = 108 (69,23%)	p value
âge (ans), moyenne +/- DS	33,08 +/- 3,52	33,81 +/- 4,83	0,33
IMC moyenne +/- DS	23,62 +/- 3,79	24,31 +/- 4,13	0,34
tabagisme actif (n (%))	6 (12,50%)	13 (12,04%)	0,94
type infertilité (n (%))			0,94
primo-secondaire	7 (14,58%)	18 (16,67%)	
primaire	34 (70,83%)	74 (68,52%)	
secondaire	7 (14,58%)	16 (14,81%)	
durée infertilité (mois), moyenne +/- DS	55,92 +/- 37,55	61,73 +/- 40,96	0,38
indication principale (n (%))			NA
tubaire isolée	2 (4,17%)	10 (9,26%)	
tubaire et masculine FIV C	2 (4,17%)	9 (8,33%)	
idiopathique	1 (2,08%)	29 (26,85%)	
endométriose	34 (70,83%)	0 (0%)	
masculine isolée FIV C	7 (14,58%)	53 (49,07%)	
ovulatoire	1 (2,08%)	4 (3,70%)	
masculine FIV D	1 (2,08%)	3 (2,78%)	
indication secondaire (n (%))			NA
Pas d'indication secondaire	27 (56,25%)	84 (77,78%)	
tubaire isolée	0	0 (0%)	
mixte	0	0 (0%)	
idiopathique	0	0 (0%)	
endométriose	10 (20,83%)	0 (0%)	
masculine isolée FIV C	1 (2,08%)	2 (1,85%)	
baisse de RO	8 (16,67%)	16 (14,81%)	
masculine ICSI	1 (2,08%)	0 (0%)	
ovulatoire	1 (2,08%)	6 (5,56%)	
rang de FIV (n (%))			0,28
1	28 (58,33%)	72 (66,67%)	
2	10 (20,83%)	20 (18,52%)	
3	7 (14,58%)	10 (9,26%)	
4	3 (6,25%)	6 (5,56%)	
AMH (pmol/L), médiane [range]	13,40 [6,95 - 28,05]	18,45 [10,45 - 31,90]	0,07
FSH (UI/L), moyenne +/- DS	6,96 +/- 2,78	7,21 +/- 2,3	0,21
E2 (pg/mL), moyenne +/- DS	43,83 +/- 22,47	39,09 +/- 17,78	0,31
CFA moyenne +/- DS	20,56 +/- 14,58	23,54 +/- 14,56	0,22

NA : pas de test en raison de l'effectif faible

IMC = indice de masse corporel, FIV C = FIV Classique, FIV D = FIV avec Donneur de sperme, RO = réserve ovarienne, ICSI = Intracytoplasmic Sperm Injection, AMH = Anti Mullerian Hormon, FSH = Folliculo Stimulating Hormon, E2 = Estradiol, CFA = Compte Folliculaire Antral

AMH dosée selon la méthode immunométrique sur analyseur automatique Access-dxi Beckman Coulter (USA), la FSH (Automate Architect de la société ABBOTT), et l'E2 (analyseur automatique (Abbott Laboratories (USA))

n : nombre de cas

% : pourcentage de cas

DS : déviation standard

[range] : intervalle interquartile

La répartition selon le type d'endométriose est détaillée dans le **Tableau 1 bis**.

Tableau 1 bis : Caractéristiques des patientes endométriosiques	
nombre de patientes endométriosiques n= 48 (30,77%)	
Type endométriose (nombre (%))	
EPS	1 (2,08%)
EPP	5 (10,42%)
Endométriome	6 (12,50%)
Chirurgie complète sans récurrence	15 (31,25%)
EPP avec atteinte digestive	4 (8,33%)
EPP + endométriome	11 (22,92%)
EPS + endométriome	1 (2,08%)
EPP avec atteinte digestive + endométriome	5 (10,42%)

EPS = endométriose péritonéale superficielle, EPP = endométriose pelvienne profonde

Les caractéristiques des tentatives sont détaillées dans le **Tableau 2**. Les tentatives étaient comparables dans les deux groupes, sauf pour la dose totale de gonadotrophines qui était plus importante dans le groupe "endométriose" (3005 UI versus 2471 UI, $p=0,02$). Il n'y avait pas de différence significative ni pour le nombre d'ovocyte(s) ou d'embryon(s) obtenu(s) ni pour le nombre de transfert frais réalisé entre les deux groupes.

Parmi les 156 patientes ayant eu une tentative de FIV analysée, nous avons pu relever des effets indésirables : 6 patientes ayant nécessité une surveillance rapprochée par 48h en consultation pour syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) léger à modéré, 1 patiente hospitalisée 48h pour HSO sévère, 1 patiente hospitalisée pour hémopéritoine post ponction avec coelioscopie en urgence à visée hémostatique et 2 patientes ayant fait une grossesse extra-utérine, avec traitement médicamenteux par Méthotrexate.

Aucune patiente n'a eu une tentative annulée en raison de douleur au cours de la prise en charge.

Tableau 2 : Caractéristiques de la tentative			
nombre de patientes ayant eu une tentative = 156			
	endométriose n = 48	non endométriose n = 108	p value
déprogrammation avant la tentative (n (%))	3 (6,25%)	9 (8,33%)	0,76
effets indésirables pendant la tentative (n (%))	2 (4,17%)	8 (7,41%)	0,72
analgésie			0,46
neuroleptanesthésie	43 (89,58%)	92 (85,19%)	
AG	0 (0%)	0 (0%)	
locale	5 (10,42%)	16 (14,81%)	
technique AMP			NA
FIV	32 (66,67%)	40 (37,04%)	
ICSI	15 (31,25%)	67 (62,04%)	
IMSI	1 (2,08%)	1 (0,93%)	
type de protocole			0,10
antagoniste	13 (27,08%)	44 (40,74 %)	
agoniste	35 (72,92%)	64 (59,26%)	
nombre de jours de stimulation (moyenne +/- DS)	10,60 +/- 1,81	11,44 +/- 3,05	0,13
dose totale de gonadotrophines (UI) (moyenne +/- DS)	3005 +/- 1487	2471 +/- 1518	0,02
type de déclenchement			0,17
hCG	47 (97,92%)	98 (90,74%)	
agoniste de la GnRH	1 (2,08%)	10 (9,26%)	
nombre de follicules > 15mm en fin de stimulation (moyenne +/- DS)	7,25 +/- 3,30	8,18 +/- 4,22	0,24
nombre d'ovocytes ponctionnés (moyenne +/- DS)	6,10 +/- 4,40	7,43 +/- 4,88	0,07
nombre d'ovocytes fécondés (moyenne +/- DS)	5,46 +/- 4,30	6,31 +/- 4,37	0,16
nombre d'embryon(s) obtenus (moyenne +/- DS)	3,54 +/- 3,41	4,05 +/- 3,39	0,26
nombres d'embryon(s) transférés (moyenne +/- DS)	0,92 +/- 0,82	0,97 +/- 0,79	0,68
nombre d'embryon(s) congelés (moyenne +/- DS)	1,06 +/- 1,86	1,25 +/- 1,76	0,30
transfert frais (nombre (%))	30 (62,50%)	73 (67,59%)	0,54

NA : pas de test en raison de l'effectif faible

n : nombre de cas

% : pourcentage de cas

DS : déviation standard

2) Analyse de "l'état de base" avant l'initiation des traitements :

- Évaluation de la douleur

La douleur évaluée par le score EN était plus élevée dans le groupe endométriose versus non endométriose (4,02 versus 1,08 ($p < .0001$)).

Concernant l'intensité de cette douleur, 12,5% (n=6) des patientes endométriosiques présentaient des douleurs intenses (EVA $>$ ou $=$ 8/10) avant de débiter les traitements contre 2,80 % (n=3) des patientes indemnes d'endométriose ($p < .0001$).

Concernant les douleurs à expression neuropathique, 20,83% (n=10) des patientes endométriosiques avaient un score DN4 supérieur ou égal à 3 témoignant de la présence de douleurs à caractère neuropathique, versus 3,70% (n=4) pour les patientes indemnes d'endométriose ($p=0,001$).

- Évaluation de la dépression, de l'anxiété, du catastrophisme et de la qualité de vie

Les scores de dépression et d'anxiété étaient plus élevés chez les patientes endométriosiques ($p = 0,004$ et $p=0,01$). Il existait une dépression et une anxiété avérée (respectivement 12,5% et 31,25%) chez les patientes endométriosiques contre 0,93% et 15,74% chez les patientes indemnes d'endométriose.

On retrouvait un catastrophisme présent chez 27,08% (n=13) des patientes endométriosiques versus 4,63% (n=5) des patientes indemnes d'endométriose. ($p < .0001$)

Il existait une diminution de qualité de vie chez les patientes endométriosiques avec un score EQ-5D en moyenne à 0,77 versus 0,93 pour les patientes indemnes d'endométriose ($p < .0001$). Le score HeiQ bien-être était plus élevé dans le groupe "endométriose" (8,15 versus 5,80 $p=0,0004$).

L'ensemble des résultats est détaillé dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : État de base (Questionnaire 1)			
nombre de patientes ayant eu une tentative = 156			
	endométriose n = 48	non endométriose n = 108	p value
EN (moyenne +/- DS)	4,02 +/- 2,65	1,08 +/- 2,04	<.0001
intensité de la douleur (n (%))			<.0001
douleur faible	19 (39,58%)	94 (87,85%)	
modérée	23 (47,92%)	10 (9,35%)	
intense	6 (12,5%)	3 (2,80%)	
QDSA sensoriel (moyenne +/- DS)	7,58 +/- 6,75	1,58 +/- 2,65	<.0001
QDSA affectif (moyenne +/- DS)	7,31 +/- 7,50	1,59 +/- 3,66	<.0001
Douleur neuropathique (n (%))	10 (20,83%)	4 (3,70%)	0,001
score de dépression (moyenne +/- DS)	4,75 +/- 3,95	2,86 +/- 2,68	0,004
HAD dépression (n (%))			NA
absence	38 (79,17%)	101 (93,52%)	
suspectée	4 (8,33%)	6 (5,56%)	
avérée	6 (12,50%)	1 (0,93%)	
HAD anxiété (moyenne +/- DS)	8,71 +/- 4,25	6,67 +/- 3,76	0,01
anxiété			0,07
absence	22 (45,83%)	67 (62,04%)	
suspectée	11 (22,92%)	24 (22,22%)	
avérée	15 (31,25%)	17 (15,74%)	
score de catastrophisme (moyenne +/- DS)	15,19 +/- 13,86	5,06 +/- 7,82	<.0001
présence d'un catastrophisme (nombre (%))	13 (27,08%)	5 (4,63%)	<.0001
score impuissance (moyenne +/- DS)	7,04 +/- 6,67	2,02 +/- 3,66	<.0001
score amplification (moyenne +/- DS)	3,46 +/- 3,19	1,13 +/- 1,86	<.0001
score rumination (moyenne +/- DS)	4,69 +/- 4,76	1,91 +/- 3,05	<.0001
score HeiQ engagement (moyenne +/- DS)	11,08 +/- 2,02	11,37 +/- 1,90	0,40
score HeiQ santé (moyenne +/- DS)	7,46 +/- 1,83	7,71 +/- 2,69	0,41
score HeiQ compétence (moyenne +/- DS)	7,35 +/- 1,77	8,04 +/- 1,78	0,06
score HeiQ service (moyenne +/- DS)	10,92 +/- 1,97	11,79 +/- 2,20	0,04
score HeiQ attitude (moyenne +/- DS)	10,92 +/- 2,27	11,54 +/- 2,33	0,08
score HeiQ perspicacité (moyenne +/- DS)	12,15 +/- 2,24	12,34 +/- 2,38	0,54
score HeiQ soutien (moyenne +/- DS)	10,71 +/- 2,63	11,31 +/- 2,67	0,22
HeiQ bien-être (moyenne +/- DS)	8,15 +/- 3,77	5,80 +/- 3,53	0,0004
EQ5D (moyenne +/- DS)	0,77 +/- 0,24	0,93 +/- 0,10	<.0001

NA : pas de test en raison de l'effectif faible
Q1 = questionnaire 1 (état de base)
EN = échelle numérique, QDSA = questionnaire douleur Saint Antoine, DN4 = Douleur Neuropathique 4 questions, HeiQ = Health Education Impact Questionnaire, EQ5D = EuroQol 5D
n : nombre de cas
% : pourcentage de cas
DS : déviation standard

3) Période de freinage, fin de stimulation et jour de la ponction :

Le questionnaire 2 était rempli par les patientes en fin de période de freinage par agonistes de la GnRH. 27 patientes sur 35 ayant un protocole agoniste ont répondu chez les patientes atteintes d'endométriose (8 données manquantes). 41 patientes sur les 64 qui avaient un protocole agoniste ont répondu dans le groupe "non endométriose" (25 données manquantes). La douleur était plus importante chez les patientes qui ont de l'endométriose, qu'il s'agisse de la douleur évaluée à l'aide de l'échelle numérique ((EN = 3,0 versus 1,27, $p=0,01$) ou celle du Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA) sensoriel (6,22 versus 2,73, $p = 0,03$).

Le questionnaire 3 était rempli le jour du déclenchement de l'ovulation, en fin de période de stimulation ovarienne par gonadotrophines. La douleur évaluée par le QDSA sensoriel et affectif était significativement plus importante dans le groupe endométriose (5,98 versus 4,06 $p=0,03$ et 3,83 versus 1,68 $p=0,01$). Le score de douleur du questionnaire DN4 était plus élevé chez les patientes atteintes d'endométriose (1,1 versus 0,68, $p=0,02$).

Après la ponction (questionnaire 4), le nombre de patientes ayant des douleurs neuropathiques était plus important dans le groupe endométriose (16,76% ($n=8$) versus 2,78% ($n=3$), $p = 0,004$).

Ces résultats sont détaillés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Scores de douleurs aux Q2,Q3,Q4			
nombre de patientes ayant eu une tentative = 156			
	endométriose n = 48	non endométriose n = 108	p value
Questionnaire 2			
EN* (moyenne +/- DS)	3,0 +/- 3,04	1,27 +/- 2,05	0,01
Intensité de la douleur * (n (%))			0,02
douleur faible	18 (66,67%)	37 (90,24%)	
modérée	6 (22,22%)	2 (4,88%)	
intense	3 (11,11%)	2 (4,88%)	
QDSA sensoriel* (moyenne +/- DS)	6,22 +/- 6,86	2,73 +/- 3,31	0,03
QDSA affectif* (moyenne +/- DS)	3,19 +/- 4,95	1,02 +/- 1,71	0,29
Présence d'une douleur neuropathique* (n (%))	2 (7,41%)	1 (2,44 %)	NA
Questionnaire 3			
EN (moyenne +/- DS)	3,02 +/- 2,22	2,33 +/- 2,19	0,05
Intensité de la douleur (n (%))			0,19
douleur faible	31 (64,58%)	80 (74,77%)	
modérée	16 (33,33%)	22 (20,56%)	
intense	1 (2,08%)	5 (4,67%)	
QDSA sensoriel (moyenne +/- DS)	5,98 +/- 5,19	4,06 +/- 3,83	0,03
QDSA affectif au Q3 (moyenne +/- DS)	3,83 +/- 5,54	1,68 +/- 3,30	0,01
Présence d'une douleur neuropathique (n (%))	6 (12,50%)	8 (7,55%)	0,37
Questionnaire 4			
EN (moyenne +/- DS)	3,25 +/- 2,45	2,86 +/- 2,42	0,32
Intensité de la douleur (n (%))			0,09
douleur faible	26 (55,32%)	75 (69,44%)	
modérée	19 (40,43%)	27 (25%)	
intense	2 (4,26%)	6 (5,56%)	
QDSA sensoriel (moyenne +/- DS)	5,96 +/- 5,51	4,22 +/- 4,68	0,06
QDSA affectif (moyenne +/- DS)	2,60 +/- 3,82	1,55 +/- 2,84	0,17
Présence d'une douleur neuropathique (n (%))	8 (16,67%)	3 (2,78%)	0,004

Q2 = questionnaire 2 (fin de période de freinage), Q3 = questionnaire 3 (fin de stimulation), Q4 = questionnaire 4 (jour de la ponction)
EN = échelle numérique, QDSA = Questionnaire Douleur Saint-Antoine, DN4 = Douleur Neuropathique 4 questions
n : nombre de cas
% : pourcentage de cas
DS : déviation standard
* Q2 : pour les protocoles agonistes =
27 / 35 ont répondu = 8 données manquantes chez endométriose - 41 / 64 ont répondu 25 données manquantes chez non endométriose

- Analyses bivariées :

L'endométriose était significativement associée à des scores de douleur plus importants lors du questionnaire de fin de stimulation (EN, QDSA et DNA lors du questionnaire 3) et le jour de la ponction (QDSA sensoriel et DN4 lors du questionnaire 4), comme le montrent les données du **Tableau 5**.

Il n'existait pas ou peu d'associations significatives entre les différentes formes d'endométriose et les scores de douleurs lors des questionnaires 3 et 4.

Tableau 5 : Analyses bivariées - scores de douleurs aux Q3 et Q4			
	endométriose n = 48	pas d'endométriose n = 108	p value
Questionnaire 3			
EN médiane [range]	3 [1,5-4]	2 [0-4]	0,05
QDSA sensoriel médiane [range]	5 [2-8,5]	3 [1-6]	0,03
QDSA affectif médiane [range]	2 [0-4,5]	1 [0-2]	0,01
DN4 médiane [range]	1 [0-2]	0 [0-1]	0,02
Questionnaire 4			
EN médiane [range]	3 [1-5]	3 [1-4]	0,32
QDSA sensoriel médiane [range]	4 [1,5-10]	3 [1-6]	0,06
QDSA affectif médiane [range]	1 [0-3,5]	0 [0-2]	0,17
DN4 médiane [range]	0,5 [0-2]	0 [0-1]	0,01

Q3 = questionnaire 3 (fin de stimulation), Q4 = questionnaire 4 (jour de la ponction)
 EN = échelle numérique, QDSA = Questionnaire Douleur Saint-Antoine, DN4 = Douleur Neuropathique 4 questions
 [range] : intervalle interquartile

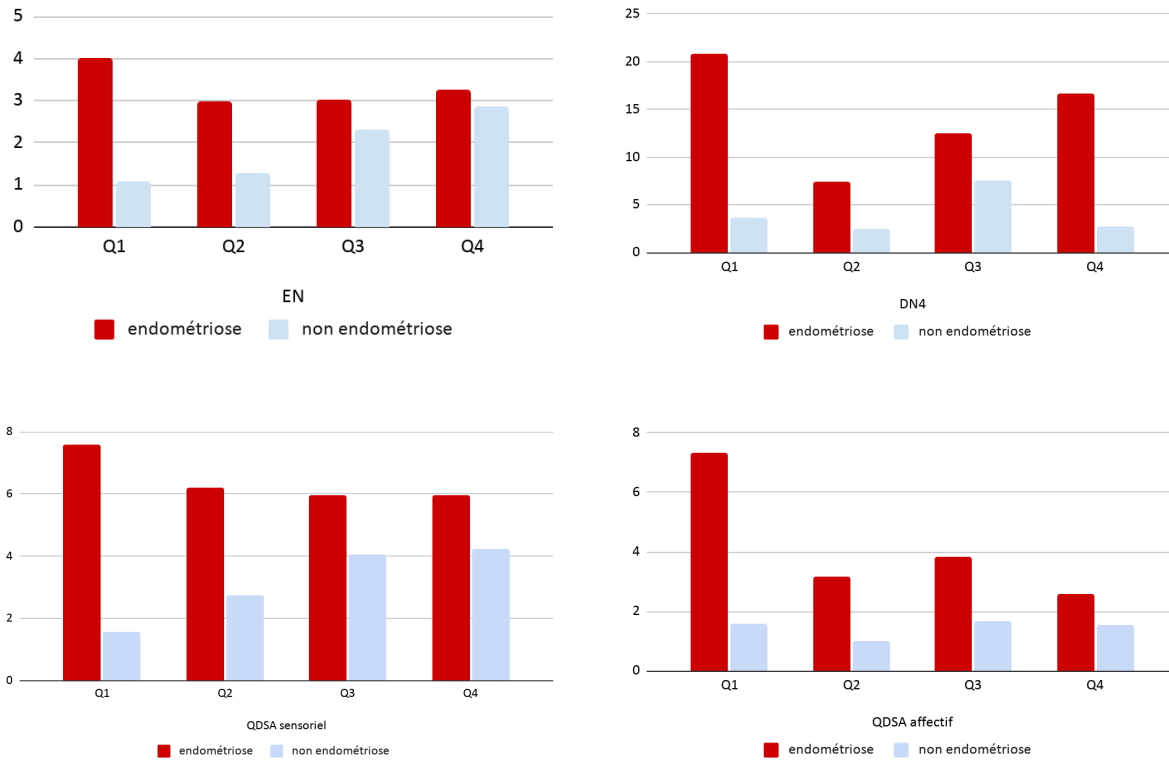
- Évolution de la douleur au cours de la prise en charge :

Au cours de la prise en charge, il existait une augmentation significative de la douleur (échelle numérique et QDSA sensoriel) entre l'état de base (avant de débiter les traitements = Questionnaire 1), la fin de la période de freinage (Questionnaire 2), la fin de la stimulation (Questionnaire 3) et le jour de la ponction (Questionnaire 4) chez les patientes non endométriosiques, tandis qu'il existait une diminution non significative de la douleur (échelle numérique et QDSA sensoriel) chez les patientes endométriosiques. Il existait une diminution significative de la douleur (score QDSA affectif) entre les questionnaires 1, 2, 3 et 4 chez les

patientes endométriosiques. (**Tableau 6**)

Tableau 6 : Évolution dans le temps				
	endométriose n= 48	p value *	non endométriose n = 108	p value *
EN				
Questionnaire 1 (moyenne +/-DS)	4,02 +/- 2,65	<i>ref</i>	1,08 +/- 2,04	<i>ref</i>
Questionnaire 1 ° (n (%))	29 (60.42%)	<i>ref</i>	13 (12.15%)	<i>ref</i>
Questionnaire 2 (moyenne +/-DS)	3 +/- 3,04	0,01	1,27 +/- 2,05	0,07
Questionnaire 2 ° (n (%))	9 (33.33%)	0,02	4 (9.76%)	0,79
Questionnaire 3 (moyenne +/-DS)	3,02 +/- 2,22	0,10	2,33 +/- 2,19	<.0001
Questionnaire 3 ° (n (%))	17 (35.41%)	0,01	27 (25.23%)	0,01
Questionnaire 4 (moyenne +/-DS)	3,25 +/- 2,45	0,24	2,86 +/- 2,42	<.0001
Questionnaire 4 ° (n (%))	21 (44.69%)	0,0984	33 (30.56%)	0,0008
° douleur modérée à intense (EN > ou = 4 / 10)				
QDSA sensoriel				
Questionnaire 1 (moyenne +/-DS)	7,58 +/- 6,75	<i>ref</i>	1,58 +/- 2,65	<i>ref</i>
Questionnaire 2 (moyenne +/-DS)	6,22 +/- 6,86	0,17	2,73 +/- 3,31	0,00
Questionnaire 3 (moyenne +/-DS)	5,98 +/- 5,19	0,40	4,06 +/- 3,83	<.0001
Questionnaire 4 (moyenne +/-DS)	5,96 +/- 5,51	0,31	4,22 +/- 4,68	<.0001
QDSA affectif				
Questionnaire 1 (moyenne +/-DS)	7,31 +/- 7,50	<i>ref</i>	1,59 +/- 3,66	<i>ref</i>
Questionnaire 2 (moyenne +/-DS)	3,19 +/- 4,95	<.0001	1,02 +/- 1,71	0,80
Questionnaire 3 (moyenne +/-DS)	3,83 +/- 5,54	0,00	1,68 +/- 3,30	0,06
Questionnaire 4 (moyenne +/-DS)	2,60 +/- 3,82	<.0001	1,55 +/- 2,84	0,30
DN4				
Questionnaire 1 (n (%))	10 (20,83%)	<i>ref</i>	4 (3,70%)	<i>ref</i>
Questionnaire 2 (n (%))	2 (7,41%)	0,28	1 (2,44%)	0,06
Questionnaire 3 (n (%))	6 (12,50%)	0,91	8 (7,55%)	0,02
Questionnaire 4 (n (%))	8 (16,67%)	0,64	3 (2,78%)	0,29
EN = échelle numérique, QDSA = Questionnaire Douleur Saint-Antoine, DN4 = Douleur Neuropathique 4 questions				
n : nombre de cas				
% : pourcentage de cas				
DS : déviation standard				

Les graphiques associés à l'évolution de la douleur au cours du parcours de prise en charge en FIV sont les suivants :



Evolution dans le temps :

Entre Q1 = questionnaire 1 (état de base), Q2 = questionnaire 2 (fin de période de freinage), Q3 = questionnaire 3 (fin de stimulation) et Q4 = questionnaire 4 (jour de la ponction)

Scores de douleur :

EN = échelle numérique de 0 à 10 (moyenne)

QDSA = Questionnaire Douleur Saint-Antoine versant sensoriel compris entre 0 et 36 (moyenne) et versant affectif compris entre 0 et 28 (moyenne)

DN4 = Douleur Neuropathique 4 questions (% de patientes présentant une douleur à expression neuropathique)

Figure 2 : Évolution des scores de douleur en fonction du temps

Discussion

Au total, dans notre étude, les patientes atteintes d'endométriose sont plus algiques, avec une composante neuropathique pour 20% d'entre-elles, mais aussi plus anxieuses et plus déprimées que les patientes non endométriosiques avant de débiter leur tentative de FIV. L'endométriose est également associée à des scores de douleurs élevés en fin de stimulation et après la ponction. Cependant, les douleurs des patientes ne semblent pas s'aggraver au cours de la prise en charge en AMP. Aucun type d'endométriose ne semble être associé à une douleur plus importante.

Chez les patientes non endométriosiques en revanche, on observe une augmentation significative des scores de douleur au cours de la prise en charge, bien que les scores de douleurs soient toujours moins élevés que chez les patientes endométriosiques. Une prise en charge adaptée doit donc aussi être proposée à ces patientes.

Peu d'études se sont intéressées à la douleur et au ressenti des patientes en parcours d'AMP. En 2017, Bourdon & al avaient évalué de façon rétrospective la douleur chez les patientes bénéficiant d'une FIV. Ils retrouvaient une augmentation de la douleur au cours de la prise en charge en AMP, avec une augmentation moindre de la douleur dans le groupe déclenchement par agoniste de la GnRH par rapport au déclenchement par hCG (13). En 2014, Van der Houwen & al avaient comparé la satisfaction à l'aide d'une évaluation sur une échelle de 0 à 10 des patientes prises en charge en vue d'une insémination intra-utérine ou d'une FIV selon un protocole agoniste ou antagoniste. Il n'y avait pas de différence de satisfaction selon le type de prise en charge (12). En 2011, Benaglia & al avaient évalué la douleur avant et 3 à 6 mois après le cycle de FIV chez 64 patientes endométriosiques. L'étude montrait que la FIV n'était pas responsable d'augmentation de la douleur à distance de la prise en charge (15). En 2018, Mathiasen & al avaient comparé de façon prospective

les douleurs ressenties avant de débiter la stimulation et 10 jours après la ponction d'ovocytes chez des patientes atteintes (n=52) et indemnes d'endométriose (n=52). L'étude ne retrouvait pas d'aggravation des douleurs ou de qualité de vie chez les patientes atteintes d'endométriose (16).

Seule l'étude de Santulli & al analysait l'évolution de la douleur des patientes endométriosiques au cours de la prise en charge en FIV, notamment lors de la période de stimulation, et comparait les patientes endométriosiques (n=102) avec une population témoin indemne d'endométriose (n=104) (14). Comme dans notre étude, ils ont mis en évidence que les douleurs sont plus importantes chez les patientes endométriosiques, mais sans majoration de celles-ci pendant la stimulation en vue d'une FIV. Les autres études citées précédemment n'évaluaient pas la douleur de façon répétée, avant, en fin de traitement de stimulation ovarienne ni le jour de la ponction d'ovocyte(s).

Dans notre étude, nous observons chez les patientes endométriosiques une tendance à la diminution des scores de douleurs en fin de stimulation et suite à la ponction ovocyttaire, bien que les scores restent toutefois plus élevés que chez les patientes non endométriosiques. En effet, l'intensité de la douleur est modérée à intense (EN > ou = 4) pour plus d'un tiers des patientes en fin de stimulation et le jour de la ponction d'ovocyte(s). On peut supposer que le fait d'être pris en charge par une équipe médicale avec un suivi rapproché permet aux patientes endométriosiques de mieux supporter cette douleur, et que l'objectif de parentalité permet de mieux l'accepter.

En revanche, les patientes non endométriosiques, qui ne sont peu voire jamais confrontées à des douleurs, sont davantage marquées par l'effet des traitements de stimulation et par la médicalisation à laquelle elles n'ont pas l'habitude de devoir faire face, ce qui peut expliquer des scores de douleurs plus élevés au cours de la prise en charge.

Concernant le ressenti psychologique et l'impact de la douleur chronique, environ 20% des patientes endométriosiques ont une dépression suspectée ou avérée par le questionnaire rempli avant de débiter la prise en charge. À propos de l'anxiété, c'est plus de 50% des patientes endométriosiques qui semblent concernées. Le score HeiQ bien-être est plus élevé chez les patientes endométriosiques, ce qui correspond à des personnes qui ont des niveaux élevés d'effet négatif global sur la santé, une attitude négative envers la vie, des niveaux élevés d'anxiété, de stress, de colère et de dépression (22). Ce résultat est concordant avec les scores d'anxiété et de dépression élevés chez nos patientes endométriosiques et la littérature récente sur le sujet. En 2020, Ceran & al ont montré que les patientes atteintes d'endométriose étaient plus susceptibles à l'anxiété et à la dépression que les patientes indemnes d'endométriose en cours de prise en charge en AMP (26).

À propos de la typologie de la douleur, on observe que plus de la moitié des patientes endométriosiques ont des douleurs modérées à intenses et que 20% des patientes ont des douleurs à caractère neuropathique avant même de débiter la tentative. Cette proportion diminue mais reste supérieure à 15% le jour de la ponction. La proportion de patientes ayant des douleurs neuropathiques est inférieure à celle évoquée dans la thèse de L. Lannez, qui était estimée à 36% des patientes atteintes d'endométriose, tous stades d'endométriose confondus, et qui était concordante à la littérature sur le sujet (2,27). Un taux de 20% est tout de même important et invite à dépister ce type de douleur pour mieux les prendre en charge.

Notre étude marque par son originalité, puisqu'à notre connaissance, il n'existe qu'une seule autre étude proposant une évaluation répétée de la douleur à différents moments clés du parcours d'AMP comparant les patientes endométriosiques et non endométriosiques (14). De plus, ce travail permet de caractériser l'état de base des patientes en termes de

dépression, anxiété, qualité de vie, mais également de détailler la typologie douleur à l'aide des questionnaires QDSA et DN4 à chaque étape clé du parcours FIV.

Notre étude comporte certains biais.

La crise sanitaire du Covid-19 a compliqué le parcours en AMP pour les patientes, avec la fermeture de notre centre de mars à août 2020. L'anxiété des patientes était majorée par les délais de prise en charge plus longs et le risque d'annulation de tentative (28).

Ensuite, l'analgésie peut différer selon l'anesthésiste et l'infirmier anesthésiste. Il n'existe pas de protocole de neuroleptanesthésie spécifique dans notre centre. À noter que lors de la deuxième vague de Covid-19, en raison d'un manque d'effectif dans l'équipe d'anesthésie, un protocole a été mis en place pour l'analgésie lors de la POV. A compter du 18 novembre 2020, toutes les POV étaient effectuées avec une prémédication par Xanax 0.25mg, perfusion de Paracétamol, de Profénid et de Spasfon en l'absence de contre-indication et avec la réalisation d'un bloc paracervical à la Xylocaïne et sédation à l'aide mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote 50% / 50%. Il existe donc un biais concernant la douleur post-ponction évaluée dans le questionnaire 4 en fonction du type d'anesthésie pour les patientes. Cependant, peu de patientes sont concernées par la prémédication complétée d'une anesthésie locale dans cette analyse intermédiaire.

Certaines patientes (en particulier les patientes endométriosiques, d'âge avancé ou avec une baisse de réserve ovarienne) ont mentionné par oral ou à l'écrit en annexe des questionnaires l'effet anxiogène du temps qui passe, qui n'était pas spécifiquement évoqué dans nos questionnaires. En effet, les patientes endométriosiques sont souvent confrontées à un retard de diagnostic de 4 à 11 ans selon les études et les pays (29), le délai d'un an pour évoquer le diagnostic d'infertilité (30), les délais d'obtention de consultation, d'exams complémentaires ou de prise en charge chirurgicale avant FIV. À cause de la COVID-19 et

des réglementations gouvernementales, certaines patientes ont eu des consultations ou examens, voire leur cycle annulé ou repoussé (de minimum 5 mois plus tard dans notre centre), ce qui pouvait engendrer une grande déception (31).

Fort de ces constatations, il semble primordial de dépister la douleur, le ressenti psychologique et d'évaluer le retentissement de l'infertilité sur la qualité de vie des patientes qui sont amenées à bénéficier d'une prise en charge en FIV, et ce d'autant plus chez les patientes atteintes d'endométriose. Cette évaluation globale doit ensuite permettre de proposer une prise en charge personnalisée aux patientes, en amont de l'initiation des traitements. Celle-ci pourrait comprendre un dépistage des douleurs à caractère neuropathique chez l'ensemble des patientes endométriosiques à l'aide du questionnaire DN4 afin de leur proposer un traitement antalgique spécifique. Bien qu'une prise en charge psychologique soit déjà systématiquement proposée à toutes nos patientes, un suivi spécifique devrait être conseillé aux patientes ayant des scores de dépression ou d'anxiété élevés.

Chez les patientes endométriosiques, il est d'autant plus important de discuter des indications de chirurgie versus FIV en réunion de concertation pluridisciplinaire endométriose, avec la possibilité de proposer une prise en charge de la douleur en amont du parcours FIV, mais également des traitements antalgiques spécifiques pendant la stimulation et le jour de la ponction.

À l'issue de ce travail, nous souhaitons développer des protocoles multidisciplinaires standardisés destinés à l'ensemble de nos patientes pour mieux les prendre en charge pendant leur parcours d'assistance médicale à la procréation.

Les perspectives de cette étude sont également les analyses des questionnaires 5 et 6 qui correspondent aux douleurs et au ressenti à la suite d'un éventuel transfert d'embryon(s) et

à 6 semaines de la ponction d'ovocyte(s). Nous souhaitons évaluer l'impact de la réussite ou de l'échec d'une tentative sur les douleurs et le ressenti, mais aussi le retentissement de la douleur sur les résultats de la FIV (nombre d'ovocyte(s) et d'embryon(s) obtenu(s), taux d'implantation, taux de grossesse et taux de naissance vivante).

Il serait également intéressant de réaliser une étude proposant les mêmes questionnaires en cours de grossesse sur 4 populations : patientes enceintes non endométriosiques ayant eu une grossesse spontanée, patientes enceintes endométriosiques ayant eu une grossesse spontanée, patientes non endométriosiques enceintes à l'issue d'une FIV et patientes endométriosiques enceintes à l'issue d'une FIV.

Enfin, notre base de données permettra d'analyser la douleur et les aspects psychologiques (anxiété, dépression, catastrophisme) qui seront l'objet d'autres publications.

Conclusion

L'endométriose est associée à des scores de douleurs plus élevés, avec une composante neuropathique importante, avant même l'initiation des traitements en vue d'une FIV, en fin de stimulation et le jour de la ponction. Cependant, on n'observe pas d'augmentation de la douleur au cours de la prise en charge en FIV chez les patientes endométriosiques. Ces résultats sont différents chez les patientes indemnes d'endométriose, puisqu'on observe une augmentation de la douleur chez nos patientes témoins au cours de la prise en charge.

Il semble essentiel de dépister et de caractériser les douleurs chez les patientes endométriosiques, afin d'établir la stratégie de prise en charge de l'infertilité. En cas de parcours AMP, il faut élaborer une prise en charge spécifique de la douleur en fonction de la typologie de celle-ci avant de débiter les traitements et pendant la stimulation. Enfin, il est également nécessaire de proposer une prise en charge antalgique au cours du parcours FIV même chez les patientes indemnes d'endométriose, pour améliorer la prise en charge de toutes les patientes suivies pour infertilité.

Il est également important de souligner le versant psychologique avec une proportion de patientes avec une dépression ou une anxiété avérée, qu'il est nécessaire de dépister et de prendre en charge en parallèle de la prise en charge de la douleur.

Annexe

Description des questionnaires d'évaluation de la douleur :

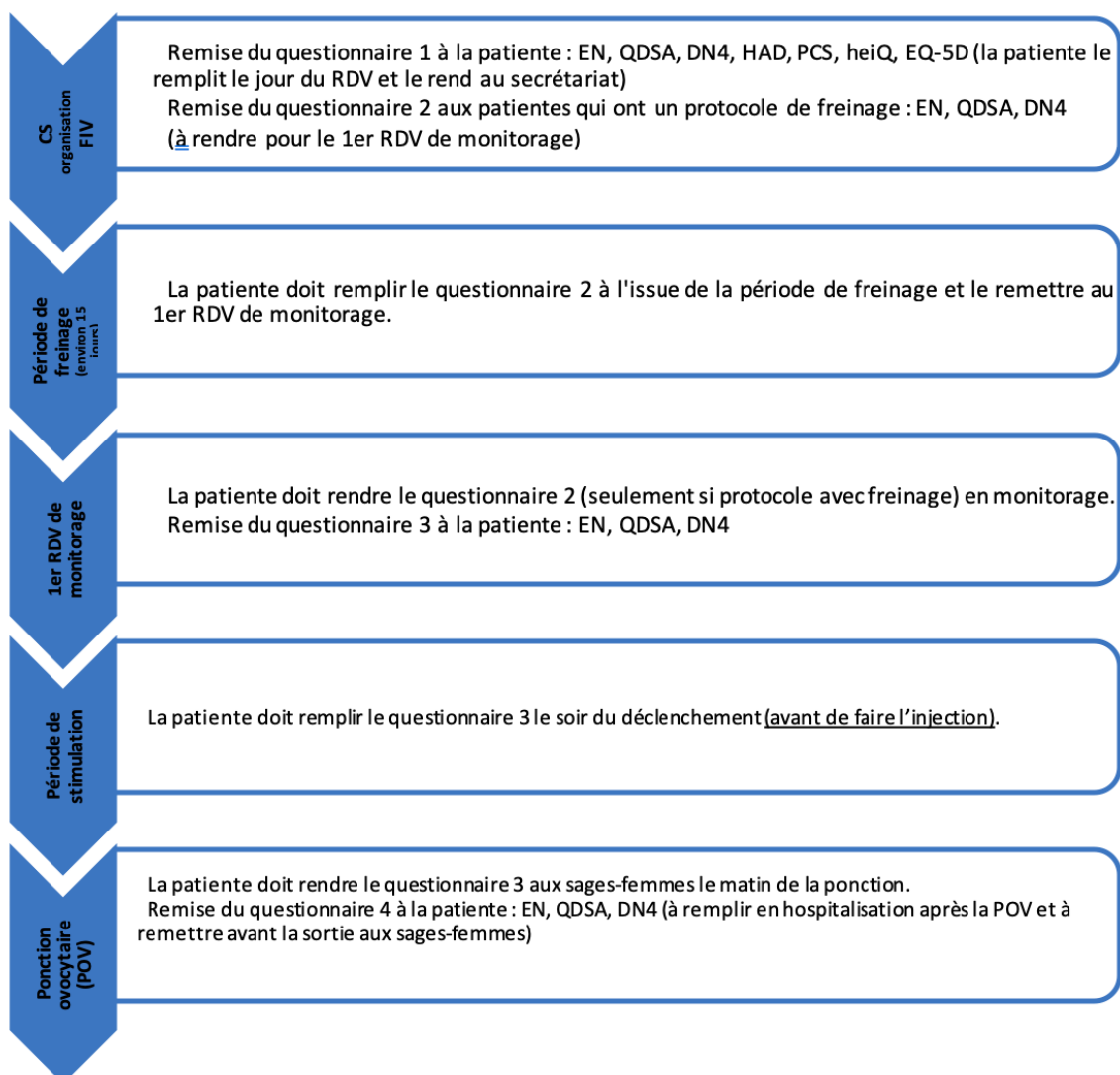
- EN (Echelle Numérique) : c'est une échelle d'auto-évaluation de l'intensité douloureuse, sensible et reproductible. Elle est cotée de 0 à 10. La patiente désigne le chiffre qui correspond à l'intensité de la douleur ressentie. La douleur est considérée comme faible pour les valeurs de 0 à 3, modérée pour les valeurs de 4 à 7, et intense pour les valeurs de 8 à 10.
- QDSA (Questionnaire Douleur de Saint-Antoine) abrégé : c'est une échelle multidimensionnelle qui comprend 16 items. Elle permet de préciser la sémiologie sensorielle et d'apprécier le vécu de la douleur. En effet, les neuf premiers items représentent le versant sensoriel de la douleur (élancements, pénétrante, décharges électriques, coups de poignard, étouffement, tiraillements, brûlures, fourmillements et lourdeur) et les sept derniers items représentent le versant affectif de la douleur (épuisante, angoissante, obsédante, insupportable, énervante, exaspérante et déprimante). Chaque item est coté de 0 (absent) à 4 (extrêmement fort). Le score sous total sensoriel est compris de 0 à 36 et le score affectif est coté de 0 à 28. Le score total du QDSA abrégé est compris entre 0 et 64. (18)
- DN4 : Le questionnaire DN4 se compose de deux parties. Il permet d'évoquer le caractère neuropathique d'une douleur. La première partie repose sur l'interrogatoire du patient et reprend les caractéristiques de la douleur (brûlures, sensation de froid douloureux et décharges électriques), et de l'association à des paresthésies ou dysesthésies (fourmillement, picotement, engourdissement, démangeaison). La seconde partie correspond à l'examen clinique et décrit la présence ou non d'hypoesthésie au tact

ou à la piqûre et l'allodynie. La patiente répond par oui ou par non pour ces 10 items. Il est coté sur 10, avec un seuil de positivité supérieur ou égal à 4. La sensibilité de ce test est de 82.9% et la spécificité de 89.9%. La première partie peut être utilisée en autoquestionnaire et devient le DN4 interview. Il est coté sur 7, avec un seuil de positivité supérieur ou égal à 3 sur 7. La sensibilité de ce test est de 78% et la spécificité de 81.2% (19).

- HAD (Hospital Anxiety and Depression) : Ce questionnaire permet d'évaluer le contexte anxieux et dépressif lié aux manifestations algiques chroniques. L'échelle HAD est constituée de sept questions évaluant l'anxiété et de sept questions évaluant la dépression. Chaque item est coté de 0 à 3. Le score maximal de chaque partie est de 21. Un score entre 8 et 10 /21 pour chaque versant évoque une symptomatologie anxieuse ou dépressive suspecte. Un score supérieur ou égal à 11/21 pour chaque versant évoque une symptomatologie anxieuse ou dépressive confirmée (21,32).
- PCS (Pain Catastrophizing Scale) : il s'agit d'une échelle contenant 13 items permettant d'identifier et de quantifier le catastrophisme de chaque patient douloureux. Chaque item est coté de 0 (pas du tout) à 4 (en permanence). Elle regroupe 3 sous-groupes permettant d'évaluer la rumination, l'exagération et la vulnérabilité. Le score peut donc varier de 0 à 52. Un score supérieur à 23 a été choisi pour définir le risque de catastrophisme ; ce nombre étant la moyenne chez la population étudiée (20).
- L'HeiQ permet d'évaluer la gestion de la santé, sur huit dimensions explorées selon un barème de 1 (complètement en désaccord) à 4 (complètement d'accord). Les dimensions sont les suivantes : l'engagement positif et actif dans la vie, le comportement axé sur la santé, l'acquisition de compétences et de techniques, les

attitudes et approches constructives, l'autosurveillance et perspicacité, l'orientation dans les services et organismes de santé, l'intégration et soutien sociaux et le bien-être émotionnel (21).

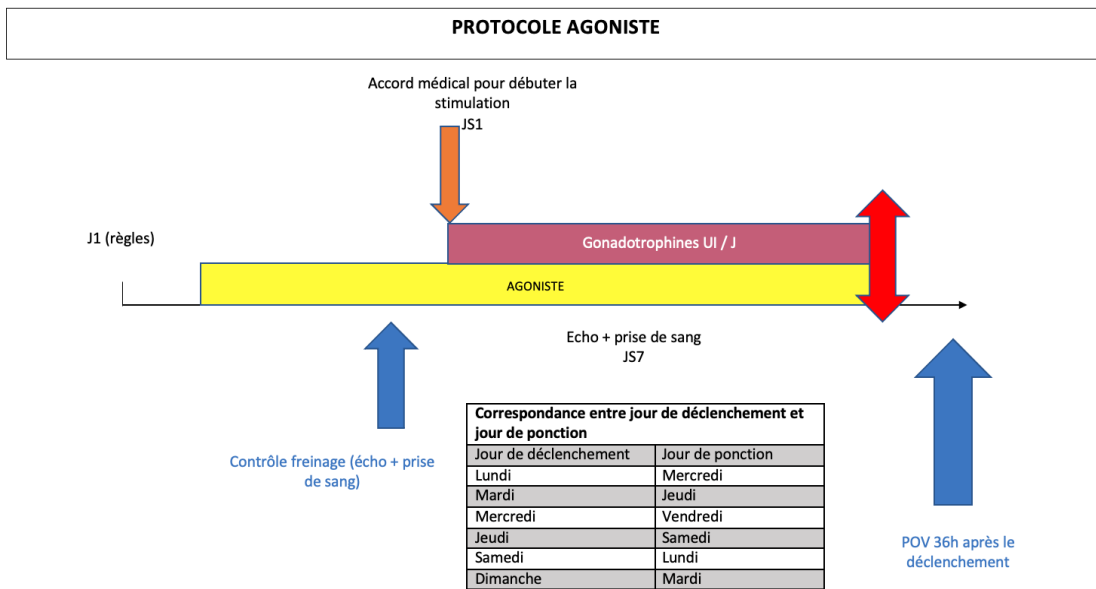
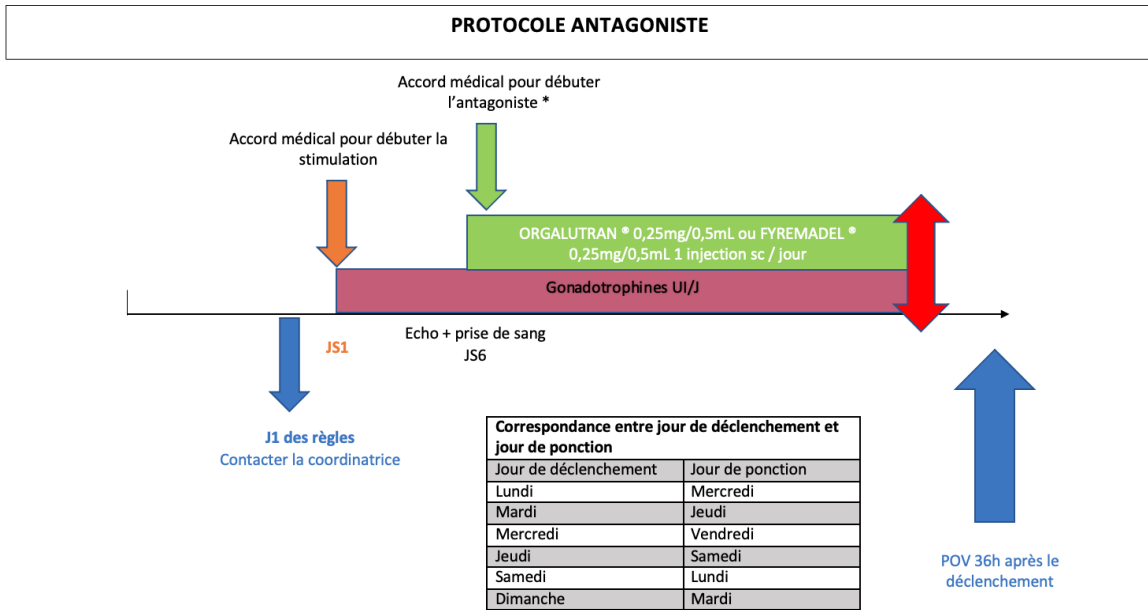
Schéma de l'étude :



Phases d'évaluation des critères pendant l'étude :

Questionnaires / phases de suivi	Rendez-vous initial de début de parcours FIV Questionnaire 1	Après période de freinage (si protocole agoniste) Questionnaire 2	Après stimulation Questionnaire 3	Après ponction ovocytaire (POV) Questionnaire 4
Informations personnelles (nom/prénom/date de naissance) date d'inclusion	X	X	X	X
Parité / Endométriose oui/non	X			
EN	X	X	X	X
QDSA	X	X	X	X
DN4	X	X	X	X
HAD	X			
PCS	X			
heiQ	X			
EQ-5D	X			

Protocoles de prise en charge en FIV :



Bibliographie

1. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. févr 2015;21(1):136-52.
2. Lannez L. Typologie des douleurs liées à l'endométriose [Internet]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-9349>
3. Bourdel N, Chauvet P, Billone V, Douridas G, Fauconnier A, Gerbaud L, et al. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLoS ONE*. 10 janv 2019;14(1).
4. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril*. déc 1982;38(6):667-72.
5. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. [Endometriosis and infertility]. *Gynecol Obstet Fertil*. mai 2006;34(5):379-84.
6. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. oct 2008;115(11):1382-91.
7. Taylor HS, Adamson GD, Diamond MP, Goldstein SR, Horne AW, Missmer SA, et al. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. août 2018;142(2):131-42.
8. Chiaffarino F, Baldini MP, Scarduelli C, Bommarito F, Ambrosio S, D'Orsi C, et al. Prevalence and incidence of depressive and anxious symptoms in couples undergoing assisted reproductive treatment in an Italian infertility department. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2011;158(2):235-41.
9. Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Abedinia N, Zayeri F, Khanafshar N, Shariat M, et al. A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility. *BMC Womens Health*. 6 nov 2004;4(1):9.
10. Gdańska P, Drozdowicz-Jastrzębska E, Grzechocińska B, Radziwon-Zaleska M, Węgrzyn P, Wielgoś M. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekol Pol*. 2017;88(2):109-12.
11. Verhaak CM, Smeenk MJ, Evers AWM, Kremer J a. M, Kraaijmaat FW, Braat DDM. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update*. févr 2007;13(1):27-36.
12. van der Houwen LEE, Schreurs AMF, Schats R, Lambalk CB, Hompes PGA, Mijatovic V. Patient satisfaction concerning assisted reproductive technology treatments in moderate to severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. nov 2014;30(11):798-803.
13. Bourdon M, Santulli P, de Ziegler D, Gayet V, Maignien C, Marcellin L, et al. Does GnRH Agonist Triggering Control Painful Symptom Scores During Assisted Reproductive Technology? A Retrospective Study. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. sept 2017;24(9):1325-33.
14. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil Steril*. avr 2016;105(4):978-987.e4.

15. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod.* 1 sept 2011;26(9):2368-72.
16. Mathiasen M, Egekvist AG, Kesmodel US, Knudsen UB, Seyer-Hansen M. Similar evolution of pain symptoms and quality of life in women with and without endometriosis undergoing assisted reproductive technology (ART). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(1):77-85.
17. Rouquette A. Mesures subjectives et épidémiologie : problèmes méthodologiques liés à l'utilisation des techniques psychométriques. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI; Université de Montréal, 2014. Français. ffNNT : 2014PA11T097ff. fftel-01127420f.
18. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain.* juill 1992;50(1):59-65.
19. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* mars 2005;114(1-2):29-36.
20. Darnall BD, Sturgeon JA, Cook KF, Taub CJ, Roy A, Burns JW, et al. Development and Validation of a Daily Pain Catastrophizing Scale. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2017;18(9):1139-49.
21. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry.* 16 déc 2014;14:354.
22. A B, C H, M F, J A, T B, Mc C. Validation of a French-language version of the health education impact Questionnaire (heiQ) among chronic disease patients seen in primary care: a cross-sectional study [Internet]. Vol. 13, Health and quality of life outcomes. *Health Qual Life Outcomes*; 2015 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306793/>
23. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* déc 2011;20(10):1727-36.
24. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* avr 2016;105(4):1063-1069.e3.
25. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 2017;32(8):1716-22.
26. Ceran MU, Yilmaz N, Ugurlu EN, Erkal N, Ozgu-Erdinc AS, Tasci Y, et al. Psychological domain of quality of life, depression and anxiety levels in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles of women with endometriosis: a prospective study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 8 juill 2020;1-8.
27. Whitaker LHR, Reid J, Choa A, McFee S, Seretny M, Wilson J, et al. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. *PloS One.* 2016;11(4):e0151950.
28. Esposito V, Rania E, Lico D, Pedri S, Fiorenza A, Strati MF, et al. Influence of COVID-19 pandemic on the psychological status of infertile couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2020;253:148-53.
29. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 1 avr 2019;220(4):354.e1-354.e12.
30. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART)

and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* nov 2009;92(5):1520-4.

31. Turocy J, Robles MDA, D'Alton M. The Emotional Impact Of The ASRM Guidelines On Fertility Patients During The COVID-19 pandemic. :10.
32. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J Clin Res Ed.* 1 févr 1986;292(6516):344.

AUTEUR : Nom : CATHELAIN - DELAOUSTRE Prénom : Alice

Date de soutenance : 9 avril 2021

Titre de la thèse : Évaluation de la douleur au cours du parcours de FIV : l'étude ENDALGOFIV

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : gynécologie – médecine de la reproduction

DES + spécialité : gynécologie-obstétrique

Mots-clés : évaluation, douleur, infertilité, endométriose, fécondation in vitro

Résumé :

Introduction : L'endométriose est responsable de douleurs et d'infertilité. La douleur est un phénomène complexe qu'il est nécessaire de connaître dans toutes ses composantes pour adapter la prise en charge. Les études d'évaluation de la douleur chez les patientes endométriosiques restent limitées à une évaluation quantitative, sans contextualisation des manifestations douloureuses. Il existe peu d'études sur l'évaluation de la douleur des patientes en parcours d'AMP, et celles-ci sont essentiellement à l'aide d'échelles visuelle analogique, numérique ou des questionnaires non validés.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la typologie et l'impact de la douleur chez les patientes infertiles, à différents moments du parcours de FIV, en comparant les patientes atteintes ou indemnes d'endométriose.

Méthode : Une étude de cohorte prospective, monocentrique et observationnelle, a été menée dans le service d'AMP du CHU de Lille de novembre 2019 à décembre 2020. Des questionnaires d'évaluation de la douleur à l'aide d'échelles validées ont été remis aux moments clés du parcours de FIV : avant de débuter les traitements, en fin de stimulation et le jour de la ponction ovocytaire.

Résultats : 156 patientes ont été analysées. 48 patientes étaient endométriosiques et 108 étaient indemnes d'endométriose. À l'initiation du parcours FIV, les patientes endométriosiques ont des scores de douleur plus importants que les patientes témoins (EN moyenne à 4,02 versus 1,08 ($p < .0001$)) et 20% des patientes endométriosiques présentent des douleurs à expression neuropathique. Sur le plan psychologique, avant de débuter les traitements, 20% des patientes endométriosiques ont une dépression suspectée ou avérée, et 31% ont une anxiété confirmée par les questionnaires.

L'endométriose est associée à des scores de douleurs plus importants au cours du parcours de FIV. Cependant, on n'observe pas d'augmentation de la douleur en fin de stimulation et le jour de la ponction pour les patientes atteintes d'endométriose, contrairement aux patientes témoins chez qui on observe une augmentation des douleurs au cours de la prise en charge.

Conclusion : L'endométriose est associée à des scores de douleurs plus élevés, avant l'initiation des traitements en vue d'une FIV, en fin de stimulation et le jour de la ponction, mais il n'y a pas d'augmentation de la douleur au cours du parcours de FIV chez les patientes endométriosiques. Il semble essentiel de dépister et de caractériser les douleurs chez toutes les patientes, avant de débuter les traitements et pendant la stimulation afin d'améliorer leur prise en charge.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Assesseurs : Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Pauline PLOUVIER

Directeur de Thèse : Madame le Professeur Chrystèle RUBOD DIT GUILLET