



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT D'E-
VALUATION**

Évaluation du test salivaire Endotest® dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose

Validé par le Collège le 21 décembre 2023

Descriptif de la publication

Titre	Évaluation du test salivaire Endotest® dans les situations complexes de diagnostic d'endométriose
Méthode de travail	Consultation des associations de patientes en amont de la phase d'expertise, analyse critique de la littérature fournie par le fabricant avec le soutien d'experts externes ; recueil des réactions des parties prenantes, examen préparatoire en Commission d'évaluation des tests diagnostiques, pronostiques et prédictifs (CEDiag)
Objectif(s)	Évaluer l'utilité clinique du test salivaire ENDOTEST® dans les cas complexes de diagnostic d'endométriose ayant une indication de coelioscopie exploratoire en 2023
Cibles concernées	Décideurs publics (ministère de la Santé, Assurance maladie), professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de l'endométriose, patientes
Demandeur	Auto-saisine de la HAS
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP) Coordination : Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL) Secrétariat : Louise TUIL, assistante SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, Estelle DIVOL FABRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille, et Marie GEORGET, adjointe à la cheffe de service
Auteurs	Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service SEAP
Conflits d'intérêts	Les experts consultés ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les experts ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation.
Validation	Version du 21 décembre 2023 Version 1.1 du 11 avril 2024 : des erreurs ont été corrigées p 26 et p 27 (partie 4.4.1) concernant en particulier la description des modalités d'imputation des données manquantes de l'analyse de sensibilité 1. Dans le cadre de l'analyse de sensibilité 1 (partie 4.4.3, p 27 -28), la Figure 6 (courbe d'analyse de décision) a été corrigée pour correspondre aux performances diagnostiques rapportées dans le Tableau 6 (performances inchangées par rapport à la v1.0). Ces corrections ne modifient ni les performances diagnostiques du test dans la précédente version ni les conclusions finales du rapport.
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172117-3

Table des figures

Figure 1. Algorithme de prise en charge d'une douleur pelvienne chronique suspecte d'endométriose : indication potentielle (en vert) d'un nouveau test biologique d'orientation dans la stratégie habituelle de référence	15
Figure 2. Diagramme de flux des patientes de l'étude ENDOmiARN salive test (groupe 2)	21
Figure 3. Résumé de l'analyse de validité de ENDOmiARN salive test (groupe 2) par la grille internationale QUADAS 2	23
Figure 4. Bénéfice net entre les stratégies pour décider d'une coelioscopie exploratoire à visée thérapeutique à la prévalence de l'étude de 49 % (méthode des courbes d'analyse de décision)	25
Figure 5. Nombre net de diminution des coelioscopies inutiles pour 100 patientes testées avec la stratégie basée sur Endotest® par rapport à la stratégie coelioscopie pour toutes les patientes avec la prévalence de 49 % de l'étude (méthode des courbes d'analyse de décision)	26
Figure 6. Nombre net de coelioscopies inutiles évitables pour 100 patientes testées avec Endotest® par rapport aux stratégies par défaut (méthode des courbes d'analyse de décision)	28
Figure 7. Nombre net de coelioscopies inutiles évitables pour 100 patientes testées avec Endotest® par rapport à la stratégie par défaut en cas de prévalence théorique de 75% (méthode des courbes d'analyse de décision)	29
Figure 8. Etat des lieux des utilisations possibles du test salivaire au regard des données disponibles et des questions restant en suspens	43

Table des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de la technologie et de son utilisation	13
Tableau 2. Périmètre d'évaluation basé sur le format PICO	17
Tableau 3. Documentation fournie par le fabricant	20
Tableau 4. Diagramme de flux des patientes de l'étude ENDOmiARN salive test (groupe 2)	22
Tableau 5. Tableau de contingence 2x2 sur les 237 patientes opérées (données du fabricant)	23
Tableau 6. Analyse de sensibilité (imputation selon le biais maximum (n = 10 exclues) et imputation selon le statut local « endométriose » (n = 6))	27
Tableau 7. Tableau de contingence en cas d'imputation fictive d'une prévalence de 75%	28
Tableau 8. Appréciations générales du rapport d'évaluation et de l'accord ou non avec les conclusions proposées concernant les parties prenantes consultées	33
Tableau 9. Réponses de la HAS à certains commentaires appelant à un besoin de clarification	36

Sommaire

Résumé	6
1. Informations générales	9
1.1. Historique	9
1.2. Phase de cadrage préalable	9
2. Cadre général de l'évaluation	10
2.1. Cadre général de la maladie	10
2.2. Épidémiologie	10
2.3. Estimation de la population cible	11
2.4. Prise en charge existante de l'endométriose	11
2.4.1. Signes évocateurs	11
2.4.2. Bilan d'imagerie et place de la coelioscopie exploratoire	11
2.4.3. Marqueurs biologiques	12
2.4.4. Traitements disponibles	12
2.4.5. Filières de soins régionales	12
2.5. Caractéristiques de la technologie de santé en évaluation	13
3. Méthode d'évaluation	16
3.1. Étapes de l'évaluation	16
3.2. Délimitation du thème / question à traiter	16
3.2.1. Champs exclus de l'évaluation	18
4. Résultats	19
4.1. Informations fournies par le fabricant	19
4.1.1. Revue systématique, registre des études	19
4.1.2. Données cliniques et publications	19
4.2. Etude de validation clinique : ENDO miARN Salive test	20
4.2.1. Caractéristiques des patientes de l'étude	20
4.2.2. Evaluation de la validité interne (risque de biais) et externe (applicabilité) de l'étude	22
4.2.3. Analyse principale : performances diagnostiques	23
4.3. Analyse principale : modélisation indirecte de l'impact du test sur le nombre de coelioscopies inutiles évitables	24
4.3.1. Méthode des courbes d'analyse de décision	24
4.3.2. Courbes d'analyse de décision avec Endotest®	25
4.3.2.1. Bénéfice net de la stratégie avec Endotest®	25
4.3.2.2. Bénéfice net en termes de résultats négatifs et nombre de patientes à tester pour éviter une coelioscopie inutile	26
4.4. Analyses de sensibilité	26
4.4.1. Analyse de sensibilité 1 : imputation des résultats inconnus ou incertains	26

4.4.2. Analyse de sensibilité 1 : performances diagnostiques	27
4.4.3. Analyse de sensibilité 1 : modélisation indirecte de l'impact du test sur la décision d'éviter une coelioscopie inutile	27
4.4.4. Analyse de sensibilité 2 : imputation d'une prévalence d'endométriose de 75 %	28
5. Synthèse de la consultation des experts	30
6. Synthèse des réactions des parties prenantes	32
6.1. Cadre et objectif de la consultation	32
6.2. Bilan des retours de cette consultation	32
6.3. Impact de cette consultation	33
6.4. Appréciation de la rigueur générale et des conclusions proposées dans le rapport	33
6.5. Réactions des organismes professionnels	34
6.6. Réactions des associations de patientes	35
6.7. Réponses de la HAS à certains besoins de clarification des parties prenantes	36
7. Conclusions	40
Table des annexes	44
Références bibliographiques	68

Résumé

Objectif

En juillet 2023, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est auto-saisie pour évaluer l'efficacité diagnostique et l'utilité clinique du test salivaire Endotest® pour les situations complexes de diagnostic de l'endométrie en vue de statuer sur le bien-fondé d'un remboursement par l'Assurance maladie dans une indication pertinente. Lors de l'évaluation, ce test signature à 109 microARN dosés par une méthode de séquençage haut débit dans la salive est le seul disposant d'un marquage CE dans l'endométrie. Dans ce contexte, les données cliniques (non encore publiées) ont été directement fournies par le fabricant, sans besoin de réaliser une revue systématique de la littérature complémentaire.

Résultats et conclusion

Toutes les données cliniques recevables proviennent d'un sous-groupe de l'étude multicentrique de validation EndomiARN salive test (non encore publiée), financée par le fabricant, concernant 237 patientes suspectes d'endométrie, sans diagnostic radiologique formel, ayant une indication de coelioscopie exploratoire décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les performances diagnostiques d'Endotest® sont élevées (sensibilité : 0,95 [0,89-0,98] ; spécificité : 0,94 [0,88-0,98] ; rapport de vraisemblance négatif : 0,054 ; valeur prédictive négative : 0,95 [0,91 - 0,99] ; valeur prédictive positive (VPP) : 0,86 [0,78-0,91] pour une prévalence de 49 %) mais reposent sur une étude ayant un risque de biais incertain et une applicabilité clinique incertaine avec l'outil international QUADAS 2.

La modélisation indirecte de l'impact du test sur la diminution du nombre de coelioscopies inutiles a été réalisée par la méthode des courbes d'analyse de décision. Partant des performances diagnostiques, cette modélisation montre un bénéfice net supérieur de la stratégie avec Endotest® par rapport à la stratégie de référence par défaut « coelioscopie exploratoire pour toutes ces patientes », analyses de sensibilité incluses. La stratégie avec Endotest® avec un seuil décisionnel raisonnable pour opérer équivaut à tester trois patientes pour éviter (possiblement) une coelioscopie inutile à une patiente. En cas de prévalence fictive à 75 %, cette stratégie avec Endotest® équivaut à tester cinq patientes pour éviter (possiblement) une coelioscopie inutile à une patiente. Les deux analyses de sensibilité (imputation des données manquantes ou discordantes, prévalence de fictive de 75 %) ne remettent pas en cause les bonnes performances et la validité clinique du test (sensibilité : 0,94 ; spécificité : 0,86), si prévalence fictive de 75 % (valeur prédictive négative : 0,86 ; valeur prédictive positive : 0,98). Il faut toutefois signaler que le risque d'erreurs diagnostiques et de fausse réassurance en cas de test négatif serait de 14 % (VPN = 0,86) en cas de prévalence à 75 % ; prévalence prévisible pour les experts dans une population restreinte et bien sélectionnée. Selon les experts, de nombreux éléments cliniques non renseignés dans l'étude ne permettent pas de conclure avec confiance sur l'applicabilité effective des résultats à la pratique courante.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de déterminer directement l'utilité clinique (existence d'un impact clinique ou décisionnel favorable sur l'état de santé et/ou la prise en charge des soins des patientes) avec le nouveau test Endotest®.

Au total, si Endotest® présente un très fort potentiel souligné par les experts et des performances diagnostiques validées, une étude complémentaire, indépendante, à caractère confirmatoire, de plus haut niveau de preuve et applicable aux critères relevant des recommandations françaises existantes de la HAS, s'avère donc nécessaire pour démontrer l'utilité clinique du test et ainsi pouvoir répondre aux attentes importantes des patientes et des cliniciens, quant à son usage dans la pratique.

La Haute Autorité de santé souligne, en accord avec l'ensemble des parties consultées, le caractère novateur indéniable d'Endotest® dans l'indication considérée (biomarqueurs recherchés, technologies utilisées), son caractère non invasif (prélèvement salivaire), et son potentiel à pouvoir couvrir un besoin médical insuffisamment couvert dans cette indication, comme le suggèrent les dernières données de performances diagnostiques d'Endotest®. Par ailleurs, Endotest® est en phase précoce de diffusion en France et n'a jamais fait l'objet d'une prise en charge par la collectivité.

Si la prise en charge pérenne d'Endotest® ne peut encore être envisagée à ce stade, Endotest® est néanmoins susceptible de répondre favorablement aux critères d'éligibilité du forfait innovation, tels qu'énoncés par l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale. Ce dernier pourrait alors permettre un accès précoce et sécurisé au test, avec une prise en charge dérogatoire conditionnée à la réalisation de l'étude d'utilité clinique. Cette dernière pourrait permettre d'apporter à la Haute Autorité de santé les données critiques manquantes requises pour une prise en charge pérenne de droit commun. De plus, comme le prévoit l'article R.165-73 du code de la sécurité sociale, le recours au forfait innovation permettrait également de donner un accès plus large à Endotest® dans l'indication susmentionnée pour des patientes au-delà de celles incluses dans l'étude d'utilité clinique.

La Haute Autorité de santé propose donc la réalisation d'une étude d'utilité clinique prospective, interventionnelle et comparative diagnostique évaluant l'impact décisionnel sur la prise en charge des patientes avant-après le résultat du test chez toutes les patientes (*change-in-management study*). Celles-ci réaliseraient toutes le test salivaire et seraient suivies cliniquement avec un recul de quelques mois. L'objectif principal serait la diminution du nombre de coelioscopies inutiles découlant de la décision finale partagée avec la patiente, que l'on associerait, dans le même temps et sur un nombre suffisant de patientes, à d'autres éléments informatifs sur la stratégie de prise en charge (autres modalités thérapeutiques, expérience de soins, performances diagnostiques, qualité de vie...).

La Haute Autorité de santé souligne également l'importance de l'implication des professionnels de santé et des patientes dans le processus d'élaboration du protocole de l'étude d'utilité clinique. Dans le cadre de ses actions d'accompagnement, la HAS pourra assurer un soutien méthodologique lors de l'élaboration de cette étude.

Enfin, en complément de l'étude d'utilité clinique, la Haute Autorité de santé souhaiterait disposer des éléments complémentaires suivants :

- l'accès aux données de répétabilité et de reproductibilité des résultats du test chez une même patiente à des moments différents du cycle et de normalisation du test au décours d'une résection chirurgicale complète (en cas de surveillance de la récurrence) ;
- une enquête de pratiques au sein des professionnels de santé pour estimer le volume de prescription du test dans la population cible de la HAS (avant une coelioscopie) et au-delà du cadre restreint de celle-ci (en aval d'un bilan d'imagerie non contributif) ;
- une enquête d'acceptabilité des patientes « IRM négative ou incertaine tout venant » sur les enjeux proposés par cette étude de confirmation et les suites du test en cas de test négatif ou positif (*via* l'aide d'une association de patientes par exemple).

Méthode de travail

La méthode de cette évaluation s'est fondée sur la méthode PICOTS, la consultation préalable de deux associations de patientes en phase accélérée de cadrage produisant avec les recommandations en vigueur un algorithme clinique de la prise en charge diagnostique actuelle, une analyse critique des données non encore publiées fournies par le fabricant, la consultation d'experts externes multidisciplinaires (gynécologues, radiologue, biologiste médical), le recueil des réactions des organismes professionnels et des associations de patientes en tant que parties prenantes, un examen en Commission

d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictifs (CEDiag) et la validation finale par le Collège de la HAS.

Perspectives

D'autres tests de biologie sont à l'étude (EndoDtect[®]) ou en cours de validation clinique (DotEndo[®]) et pourront être évalués une fois les résultats obtenus. L'Endotest[®] est en cours de validation en population adolescente (ADOMiARN : NCT05928442).

1. Informations générales

1.1. Historique

Ce travail d'évaluation concernant le test salivaire Endotest® dans la prise en charge diagnostique de l'endométriose résulte d'une auto-saisine du Collège de la Haute Autorité de santé (HAS) ayant conduit à une inscription au programme de travail du 13 juillet 2023¹. Cette évaluation technologique est exclusivement basée sur les données cliniques publiées et celles non encore publiées fournies par le fabricant Ziwig. Une première phase de cadrage accélérée de cette auto-saisine a permis de déterminer que les recommandations professionnelles en vigueur (1) et les différentes synthèses publiées (2) ne préconisent pas - à l'heure actuelle - l'utilisation de biomarqueurs biologiques à but diagnostique - que ce soit dans le sang, le sérum, les urines ou les menstruations – pour orienter les cliniciens vers un diagnostic d'endométriose (2). Endotest® serait donc le premier marqueur validé en cas d'avis favorable de la HAS.

1.2. Phase de cadrage préalable

En amont de l'analyse réalisée dans le présent travail, une phase de cadrage préalable de l'évaluation a été nécessaire pour sélectionner les données disponibles cliniquement pertinentes répondant à une question transposable à l'utilisation qui sera faite du test pour renseigner le décideur public. Sur la base d'une recherche documentaire synthétique non exhaustive ciblant les documents de référence au niveau national et européen (3, 4) et de la consultation des experts externes pour consolider ces connaissances, un algorithme clinique de la prise en charge diagnostique actuelle d'une douleur pelvienne chronique évocatrice d'une endométriose a pu être établi (cf. Figure 1). En parallèle, une consultation préalable de deux associations de patientes en amont de la phase d'expertise a permis d'identifier le besoin médical à couvrir et les différentes attentes exprimées par les patientes afin de mieux comprendre le contexte et les raisons des limites actuelles de la prise en charge chez la femme en âge de procréer (cf. comptes-rendus synthétiques de ces auditions en Annexe 1 et Annexe 2).

Précisions sur le calendrier de réception et la nature des données cliniques adressées à la HAS par le fabricant (Ziwig)

L'analyse descriptive et critique des données cliniques concernant Endotest® concerne principalement les données finales non encore publiées de l'étude prospective et transversale de performances diagnostiques ENDO miARN salive test (NCT05244668) fournies par le fabricant et son prestataire dans le cadre d'un rapport d'étude clinique. Des données complémentaires et des réanalyses ont été demandées par la HAS au fabricant le 14 septembre 2023 et le 04 octobre 2023 (analyses séparées concernant le groupe 2 et 3 de l'étude notamment). Celles-ci ont été obtenues le 25 octobre 2023 au sein d'un rapport d'analyse statistique v2.0 rendant possible la consultation des experts le 15 novembre 2023.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/programme_de_travail_has.pdf

2. Cadre général de l'évaluation

Cette évaluation technologique s'inscrit dans le contexte de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose depuis février 2022. Le deuxième comité de pilotage du plan stratégique est effectif depuis octobre 2023².

2.1. Cadre général de la maladie

L'endométriose est définie par la présence anormale d'amas de tissu endométrial en dehors de l'utérus, que ce soit dans la cavité péritonéale (ovaire, péritoine, intestin, diaphragme) ou en extra péritonéal (vessie, uretères, rectum). Des localisations rares peuvent concerner la cavité thoracique. Des symptômes douloureux invalidants rythmés par le cycle menstruel peuvent apparaître. D'autres femmes peuvent rester asymptomatiques ; l'endométriose est alors découverte lors d'un bilan d'infertilité, même si le lien entre endométriose et infertilité n'est pas entièrement élucidé.

Il existe trois classes phénotypiques d'endométriose bien distinctes :

- l'endométriose ovarienne (endométriome) dans 30 % des cas, visualisée le plus souvent à l'échographie pelvienne ;
- l'endométriose profonde (atteinte d'organes) dans 20 % des cas, visualisée le plus souvent à l'IRM pelvienne ;
- l'endométriose superficielle (limitée au péritoine), comprenant des formes mixtes, dans 70 à 80 % des cas, visualisée exclusivement lors d'une coelioscopie exploratoire (5, 6).

La sévérité des symptômes ressentie par la patiente est mal corrélée au degré de l'atteinte lésionnelle visualisée macroscopiquement lors d'une coelioscopie exploratoire et classée selon l'échelle rASRM³ (classe I à IV ; du stade lésionnel le plus léger au plus sévère).

La présence anormale de tissu endométrial restant confinée à l'utérus se nomme adénomyose. Elle présente une stratégie diagnostique et thérapeutique différente la faisant sortir du cadre de cette évaluation.

2.2. Épidémiologie

Selon certains documents de synthèse, l'endométriose concernerait entre 2 et 10 % des femmes en âge de procréer dans la population générale et entre 30 et 50 % des femmes en situation d'infertilité (3, 7-9). Toutefois, tout en étant une pathologie fréquente, l'analyse des revues systématiques et des études épidémiologiques les plus récentes montrent que la prévalence de la maladie symptomatique dans les études représentatives de la population générale (excluant les études hospitalières) se situerait plus probablement entre 1 et 6 % des femmes de 15 ans à 50 ans ; allant de 1 et 2 % dans les registres identifiant les endométrioses diagnostiquées jusqu'à une valeur proche de 6 % dans les enquêtes déclaratives auprès des femmes (ayant un faible taux de réponse et un risque de sélection limité) (10-14).

² <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/deuxieme-comite-de-pilotage-de-la-strategie-nationale-de-lutte-contre-l>

³ Revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM).

2.3. Estimation de la population cible

Il est communément admis que 35 à 40 % des femmes ayant des douleurs pelviennes chroniques au moment des règles auraient une endométriose⁴. Toutefois, le taux d'endométriose constaté chez des femmes asymptomatiques serait, lui aussi, important (8, 15).

Selon la HAS, la population atteinte d'endométriose pourrait représenter jusqu'à 600 000 à 700 000 patientes âgées entre 18 et 50 ans partant des chiffres populationnels de l'INSEE en 2020⁵ (soit treize millions de femmes en âge de procréer) et si l'on retient une prévalence de l'ordre de 5 % en population générale (comme le suggère les experts français du groupe FRIENDS) (16). Partant des mêmes chiffres, la maladie pourrait toucher environ 50 000 adolescentes de 15 à 17 ans. Si l'on estime qu'une patiente sur trois en âge de procréer se plaignant de douleurs pelviennes chroniques présenterait une endométriose (2), la population source où se pose potentiellement la question du diagnostic d'endométriose représenterait près de deux millions de femmes.

2.4. Prise en charge existante de l'endométriose

2.4.1. Signes évocateurs

La suspicion d'endométriose est clinique ; la dysménorrhée (douleur intense lors des règles) étant la plainte la plus fréquente et la plus souvent révélatrice de la maladie. D'autres signes d'appels peuvent être présents comme une infertilité ou ceux associés à une atteinte profonde de la maladie (signes localisateurs) représentée par des dyspareunies profondes, des douleurs à la défécation durant les règles (atteinte rectale) ou des signes urinaires cycliques associés (signes vésicaux, retentissement rénal d'une dilatation pyélocalicielle).

2.4.2. Bilan d'imagerie et place de la coelioscopie exploratoire

L'algorithme clinique de prise en charge diagnostique d'une douleur pelvienne chronique, évocatrice d'une endométriose, chez une femme en âge de procréer est synthétisé en Figure 1.

Cette prise en charge diagnostique débute par un interrogatoire et un examen pelvien. Un traitement probabiliste ou empirique est débuté précocement en cas de douleur évocatrice pour soulager les symptômes (antalgiques de niveau 1, hormonothérapie de 1^{ère} intention). En cas de bilan d'imagerie négatif ou incertain mais avec des symptômes bien contrôlés par la prise en charge empirique, le diagnostic probabiliste d'endométriose est alors posé en raison du test thérapeutique ou d'épreuve positif.

Le bilan d'imagerie de référence comporte une échographie endovaginale de 1^{ère} intention ± une IRM pelvienne de 2^{ème} intention (refaite / relue par un expert référent en cas de situation douteuse) à la recherche d'une lésion typique faisant le diagnostic d'endométriose maladie en cas de concordance clinico-radiologique.

Devant un bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain et de douleur non contrôlée par le traitement médical, la coelioscopie exploratoire à but diagnostique (± thérapeutique si lésions), où des patientes pourraient être opérées à tort, est d'indication de plus en plus rare en 2023. En effet, sans sélection renforcée des patientes, la probabilité de diagnostiquer une endométriose en peropératoire serait alors insuffisante au regard de l'exposition aux risques et aux contraintes d'une chirurgie inutile. Un seuil de probabilité de confirmer une endométriose pour opérer une patiente de 70 % ou moins par

⁴ <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/> (consultée le 29 novembre 2023).

⁵ https://www.insee.fr/fr/statistiques/7633062?sommaire=7633086&geo=FE-1#ancre-POP1B_V1

exemple, peu exigeant, serait appelé « seuil diagnostique »⁶. Dans ce genre de situations complexes, des lésions souvent minimes, peu répondeuses à la résection chirurgicale et ne faisant pas la preuve d'une maladie endométriosique seraient fréquentes, justifiant des essais randomisés européens en cours (5, 6).

A contrario, l'indication résiduelle de coelioscopie exploratoire nécessite une symptomatologie et un examen clinique très évocateurs associés à une situation douloureuse en impasse thérapeutique pour garantir une probabilité clinique de diagnostiquer une endométriose en per opératoire suffisante au regard de l'exposition aux risques d'une chirurgie inutile. Le seuil de décision pour opérer est alors relativement élevé, de plus de 70 % ou 80 % de visualiser une endométriose en peropératoire par exemple, exigeant, il est appelé « seuil thérapeutique »⁷. Le diagnostic d'endométriose se confirme par une visualisation de lésions typiques en per opératoire lors de l'examen de l'ensemble de la cavité abdominale, au mieux confirmées histologiquement par des biopsies dirigées.

2.4.3. Marqueurs biologiques

Aucun marqueur biologique n'a fait la preuve de son utilité à ce jour dans la prise en charge diagnostique actuelle de l'endométriose (2, 3). Concernant les marqueurs biologiques à microARN, une revue systématique récente relevait dix-huit études dans le domaine de l'endométriose, identifiant 63 microARNs différents au niveau du sang ou du sérum (17). Bien qu'encourageante, la littérature retrouvait des résultats cohérents pour seulement 22 % des microARNs identifiés préalablement, ce qui suggérait le manque de répliquabilité à ce stade des résultats dans des échantillons indépendants, explicable pour partie (selon les auteurs) par des schémas d'étude non comparables et des conditions de réalisation hétérogènes pour un même dosage de microARN.

2.4.4. Traitements disponibles

Le traitement disponible actuellement n'est pas en mesure de guérir la patiente de la maladie. Environ 30 % des patientes ne répondraient pas au traitement médical bien conduit (8). Il repose sur le traitement symptomatique de la douleur et de l'évolution de la maladie par une prise en charge multimodale reposant à la fois des médicaments (antalgiques, hormonothérapie par progestérone ou par pilule oestroprogestative ou par dispositif intra-utérin notamment) et sur des soins de support divers (kinésithérapie, sophrologie, acuponcture...). Une prise en charge spécialisée complémentaire est possible par un algologue en centre anti-douleur (en cas de douleur sévère et résistante et/ou à composante neuropathique) ou par un gynécologue médical en vue d'une assistance médicale à la procréation (si infertilité associée). En cas de douleur invalidante en impasse thérapeutique ou d'infertilité associée, un traitement chirurgical à but thérapeutique par coelioscopie sur des lésions typiques à l'imagerie de référence peut être proposée à la patiente sachant que la récurrence est toujours possible.

2.4.5. Filières de soins régionales

En 2023, cette prise en charge diagnostique et thérapeutique se réalise au mieux dans le cadre des filières de soins régionales⁸ mises en place progressivement sur l'ensemble du territoire sous l'égide des agences régionales de santé (ARS) :

- **Les centres de niveau 1** concernent « *les professionnels de premiers recours aptes à diagnostiquer et proposer une prise en charge de première intention (imagerie + traitement) ou orienter*

⁶ Selon l'avis des experts externes.

⁷ Selon l'avis des experts externes.

⁸ <https://www.endofrance.org/nos-actions/centres-experts-dedies-lendometriose/>

vers un professionnel connaissant l'endométriose (généralistes, sages-femmes, gynécologues de villes) ».

- **Les centres de niveau 2** concernent « les centres hospitaliers et cliniques aptes à prendre en charge les cas d'endométriose légère à modérée. »
- **Les centres de niveau 3** concernent « les centres hospitaliers universitaires et cliniques « tête de pont » de la filière, aptes à prendre en charge les cas complexes, coordonner les réseaux. » où se déroulent les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) « pour discuter des cas complexes ». « Les centres anti-douleurs, l'orientation vers l'Assistance médicale à la procréation fait partie intégrante du niveau 3 ».

2.5. Caractéristiques de la technologie de santé en évaluation

L'Endotest[®] est un test biologique de diagnostic pour des femmes en âge de procréer de plus de 18 ans présentant des douleurs pelviennes chroniques avec des signes évocateurs d'endométriose. Pour plus de détails, les caractéristiques de ce test sont décrites dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la technologie et de son utilisation

Nom du dispositif in vitro, fonction, statut réglementaire	Endotest [®] , test biologique de type diagnostic Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> : auto-marquage CE (Directive 98/79 CE Hors annexe II)
Nom du fabricant	ZIWIG
Nature du dispositif	Signature de 109 microARNs non codants régulant l'expression de gènes dosés dans la salive. Les dosages biologiques sophistiqués sont réalisés par un séquençage haut débit centralisé dans un laboratoire spécialisé. Le résultat fourni au professionnel de santé est estimé par un algorithme sophistiqué d'apprentissage automatique (forêt aléatoire), sans phase de réapprentissage ultérieure (modèle et seuil de positivité établis) : endométriose positif (E+) ou endométriose négatif (E-)
Dispositifs concurrents	Aucun autre test biologique n'a été identifié à ce stade sur le marché français. Existence de deux tests biologiques dans la même indication d'endométriose : <ul style="list-style-type: none"> – DotEndo[®] d'indication et de développement similaires à Endotest[®], c'est-à-dire une signature à microARN développée par la méthode d'apprentissage automatique (forêt aléatoire) pour faire le diagnostic d'endométriose dans le sang et/ou la salive (fabricant : DotLab, USA). Une étude prospective de validation portant sur 750 patientes suspectes d'endométriose ou non ayant une indication de chirurgie exploratoire est en cours aux USA (étude EMPOWER ; NCT04598698 ; débutée en novembre 2020 - fin prévue en 2024). – EndoDtect[®] est un test de diagnostic de l'endométriose au niveau sanguin de nature différente d'Endotest[®] et développé par un fabricant français Endodiag (https://www.endo-diag.com/early-diagnosis). A notre connaissance, il n'existe pas encore de donnée clinique publiée sur les performances cliniques de ce test.
Indications revendiquées⁹	Diagnostic de patientes de 18 à 43 ans présentant des symptômes évocateurs* d'endométriose et dont les examens d'imagerie sont normaux ou équivoques : <ul style="list-style-type: none"> – avant l'instauration d'un traitement médical empirique – en situation de persistance des symptômes malgré un traitement médical. <p>*Symptômes évocateurs : Douleurs pelviennes chroniques +/- dysménorrhée +/- dyspareunie profonde +/- dysurie/miction douloureuse +/- dyschésie/défécation douloureuse +/- saignements rectaux douloureux ou hématurie pendant les règles +/- douleur à la pointe de l'épaule +/- infertilité</p>

⁹ <https://ziwig.com/endotest/>

<p>Non-indications revendiquées (source : fabricant)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Endométriose (endométriome ovarienne) décelés lors d'un examen par échographie et/ou IRM – Endométriose recto-sigmoïdienne décelés lors d'un examen par échographie et/ou IRM – Antécédents de cancer – Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) – Grossesse en cours
<p>Procédure d'utilisation du test</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Prescription médicale requise (spécialités habilitées non renseignées) – Kit salivaire obtenu en pharmacie : DNA Genotec, OMNIgene®.ORAL (OME-505-005) selon le respect de ses conditions d'utilisation – Prélèvement salivaire obtenu sous la supervision d'un professionnel de santé – Conservation (30 jours maximum) et transport du prélèvement entre 15°C and 25°C – Envoi du kit salivaire avec sa fiche de renseignement à un laboratoire spécialisé situé dans un établissement de santé : – Plateforme génomique iGEN Seq de Génotypage/Séquençage Institut du Cerveau / ICM Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (lieu de stockage : Banque ADN & Cellules-ICM Institut du Cerveau – Pitié Salpêtrière) – Kit d'extraction miRNeasy Qiagen ou équivalent validé par ZIWIG – Qualité de l'ARN à l'aide du TapeStation 2200 d'Agilent Technologies – Bibliothèques de séquençage d'ARN à l'aide du kit QIAseq miARN Library Kit (Qiagen) conformément aux instructions du fabricant. – Echantillons indexés par lots de 96, avec une profondeur de séquençage ciblée de 17 millions de lectures par échantillon. – Séquençage à l'aide de lectures à extrémité unique de 100 bases, à l'aide d'un séquenceur Novaseq6000 (Illumina, San Diego, CA, États-Unis). – Phase post analytique : pipeline bio-informatique comprenant un pre-processing des reads par Cutadapt 1.18, un alignement sur le génome humain et la base de données miRBase21 puis une quantification de l'expression des miARN par Bowtie 1.1.1 et MirDeep2 v0.1.0, et une analyse des expressions différentielles par DESeq2 v1.20.
<p>Phase de développement clinique des signatures à micro ARN de Ziwig dans le diagnostic de l'endométriome</p>	<ul style="list-style-type: none"> – 1^{ère} signature diagnostique dans le sang de Ziwig (manuscrit de la publication reçu en septembre 2021) : 86 micro ARNs sur une banque de 2 600 micro ARN humains dans le cadre d'un échantillon d'apprentissage ENDOmiARN constitué entre janvier et juin 2021 (n=200 ; NCT04728152) (18-20), 1^{er} -> à ce jour, cette signature à micro ARN dans le sang n'a pas été validée sur un échantillon indépendant – 2^{ème} signature diagnostique dans la salive de Ziwig (Endotest®) (manuscrit de la publication reçu en novembre 2021) : 109 micro ARNs sur la même banque de micro ARN avec le même échantillon d'apprentissage ENDOmiARN que pour le sang (NCT04728152) et avec la même méthode de sélection des micro ARN (apprentissage automatique, forêt aléatoire) (21). Sur les 109 microARN sélectionnés exclusivement par la statistique, deux microARNs étaient préalablement identifiés dans le domaine de l'endométriome (1,8 %) et un quart environ étaient impliqués dans des mécanismes physiopathologiques et inflammatoires non spécifiques selon les auteurs. – Etude de validation de l'Endotest® chez les femmes de 18 ans et plus : nouvelle étude prospective et transversale ENDOmiARN salive test (n = 1140 ; NCT05244668) constituée entre novembre 2021 et janvier 2023 financée par le fabricant ZIWIG et le Conseil Régional d'Ile de France. Une analyse intermédiaire sur les 200 premières patientes a été publiée par une nouvelle revue en ligne créée en 2022 (NEJM Evidence). La référence n'était toujours pas indexée dans Pubmed le 20 novembre 2023 (7). – Etude de validation de l'Endotest® chez les adolescentes de 15 à 17 ans en cours de recrutement : l'étude ADOmiARN (NCT05928442) sur 60 adolescentes a débuté son recrutement en juillet 2023

Algorithme de prise en charge d'une douleur pelvienne chronique évocatrice d'endométriose et place potentielle d'un nouveau test biologique dans la stratégie habituelle de référence

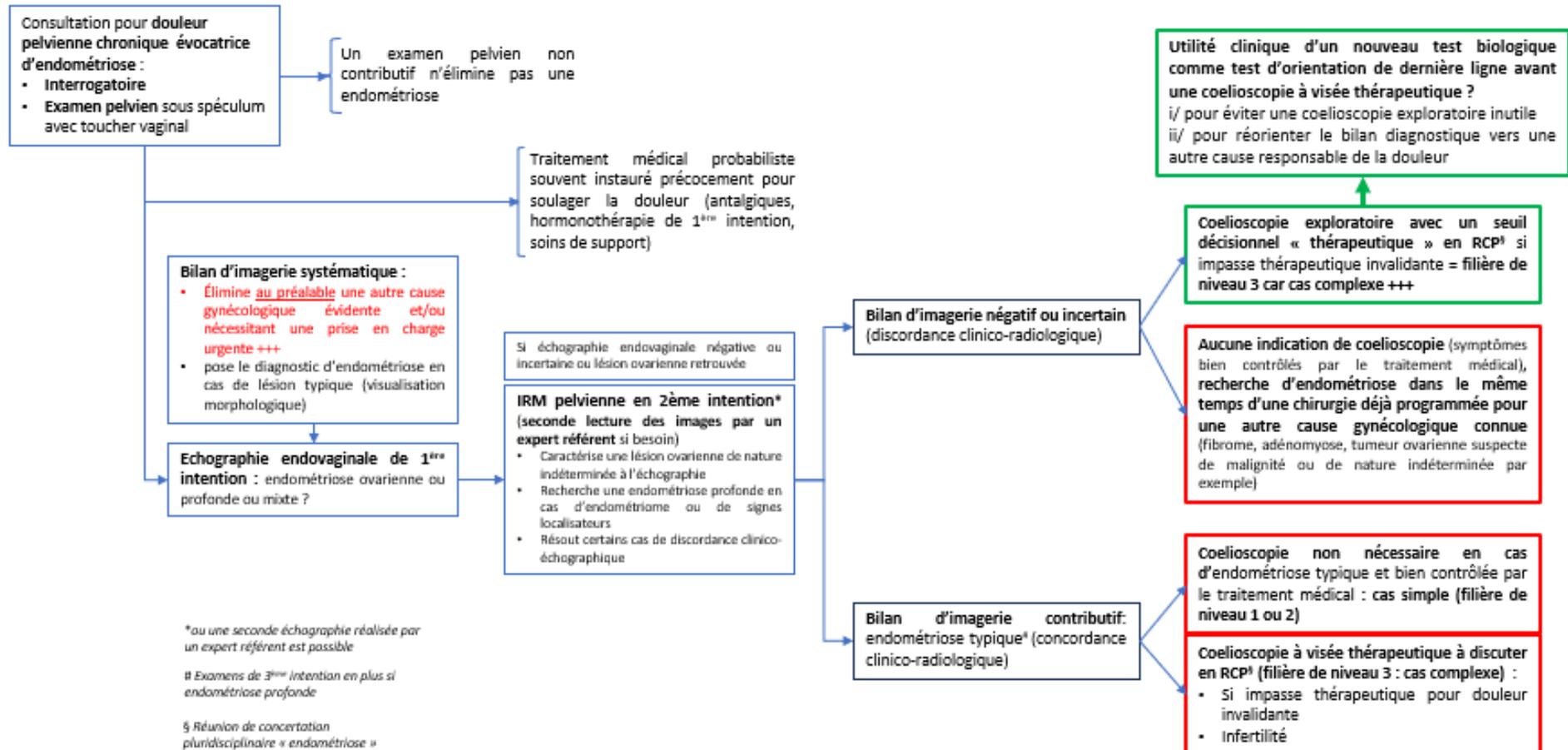


Figure 1. Algorithme de prise en charge d'une douleur pelvienne chronique suspecte d'endométriose : indication potentielle (en vert) d'un nouveau test biologique d'orientation dans la stratégie habituelle de référence

3. Méthode d'évaluation

3.1. Étapes de l'évaluation

La méthode de cette évaluation se fonde sur :

1. Une consultation préalable en audition de deux associations de patientes en tant que partie prenante au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013 afin de recueillir un point de vue collectif concernant le besoin médical à mieux couvrir pour les patientes atteintes d'endométriose et concernant le contexte général de cette prise en charge en France ;
2. Une phase accélérée de cadrage de l'auto-saisine au regard tant des recommandations françaises et européennes les plus récentes (algorithme clinique de référence) que de la consultation préalable des associations de patientes (besoin médical à couvrir) ;
3. Une analyse critique des données de la littérature fournies par le fabricant en particulier celles de l'étude de validation ENDOmiARN salive test (NCT05244668), non encore publiée ;
4. Une consultation d'experts externes multidisciplinaires concernés par cet acte de biologie (gynécologues, radiologue, biologiste médical) dans le cadre d'une réunion d'experts en vue de recueillir des commentaires argumentés sur le contenu du projet de rapport d'évaluation et de contextualiser médicalement les résultats présentés au niveau national ;
5. Un recueil par contribution écrite des réactions et du point de vue des organismes professionnels et des associations de patientes concernés sur la version provisoire du rapport en tant que parties prenantes au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
6. La compilation et la prise en compte de l'ensemble de ces éléments au sein d'un rapport d'évaluation examiné en Commission d'évaluation des tests diagnostiques, pronostiques et prédictifs (CEDiag) en préparation de la phase de validation *in fine* par le Collège de la HAS.

3.2. Délimitation du thème / question à traiter

Au regard tant des données issues de l'analyse contextuelle réalisées par la HAS (algorithme clinique des recommandations françaises et européennes) que des consultations qui se sont tenues par visioconférence le 20 septembre 2023 avec les associations de patientes (besoin médical à couvrir, attente des patientes) et d'une phase de consolidation finale avec les experts externes le 15 novembre 2023, la question clinique pertinente (cf. encadré ci-dessous) et le périmètre d'évaluation de cet acte de biologie ont été définis dans le Tableau 2 ci-dessous.

Question d'évaluation cliniquement pertinente concernant Endotest® : « Endotest® apporte-t-il la preuve de son utilité clinique comme test de 3^{ème} intention en amont d'une coelioscopie exploratoire à but thérapeutique décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire chez des patientes en impasse thérapeutique avec le traitement médical multimodal présentant des douleurs pelviennes chroniques fortement évocatrices d'une endométriose en dépit d'un bilan d'imagerie de référence¹⁰ négatif ou incertain (cas complexes) pour diminuer la iatrogénie résiduelle de la pratique actuelle (baisse du nombre de coelioscopies inutiles) et/ou améliorer leur état de santé (meilleur contrôle de la douleur en post-opératoire, gain en termes de qualité de vie par exemple) ? »

¹⁰ Bilan d'imagerie de référence : échographie endovaginale + IRM pelvienne réalisées et/ou relues si nécessaire par un expert référent de la filière de soins.

Tableau 2. Périmètre d'évaluation basé sur le format PICO

<p>Population cible</p>	<p>Patientes de 18 ans à 43 ans</p> <p>douleurs pelviennes chroniques fortement évocatrices d'endométriose</p> <p>bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain comprenant une échographie endovaginale et une IRM pelvienne refaite ou relue par un expert référent.</p> <p>indication de coelioscopie à but thérapeutique décidée en RCP avec un seuil décisionnel « thérapeutique », c'est-à-dire avec une probabilité de confirmer une endométriose suffisamment élevée pour opérer avec des douleurs invalidantes typiques mais non contrôlées par un traitement médical empirique bien conduit</p> <p>sans indication de chirurgie établie préalablement pour une autre cause gynécologique que la recherche d'endométriose : infertilité associée, hystérectomie ovarienne, myomectomie, kystectomie ovarienne, ovariectomie...</p>
<p>Intervention à évaluer</p>	<p>Endotest®, comme test diagnostique salivaire dont l'objectif est d'orienter le clinicien vers une décision de coelioscopie exploratoire à but thérapeutique ou non en dernière intention de la prise en charge.</p> <p>Un résultat négatif (E-) : réoriente la démarche diagnostique vers une autre cause aux douleurs pelviennes (sensibilisation pelvienne)</p> <p>Un résultat positif (E+) : consolide la décision initiale de coelioscopie exploratoire à but thérapeutique</p>
<p>Comparateur = examen de référence (gold standard)</p>	<p>Visualisation macroscopique de lésions typiques d'endométriose en per opératoire ± preuve histologique par biopsie dirigée</p>
<p>Outcome = critères d'évaluation</p>	<p>Principaux :</p> <p>Impact direct sur la décision chirurgicale et le devenir clinique des patientes :</p> <p>i/ état de santé de la patiente (évolution de la douleur, qualité de vie, satisfaction)</p> <p>ii/ diminution du nombre de coelioscopies inutiles (et réorientation diagnostique vers une autre cause pelvienne),</p> <p>iii/ optimisation de la stratégie thérapeutique proposée</p> <p>En cas de données de nature exclusivement indirecte (performances diagnostiques) : modélisation de l'impact décisionnel basée sur les données extraites du tableau de contingence 2x2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – par la méthode des courbes d'analyse des décision (22-24) – avec des analyses de sensibilité pour tester la robustesse de l'analyse principale : imputation par la méthode du biais maximum ou selon la prévalence attendue <p>Secondaires :</p> <p>Performances cliniques et analytiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tableau de contingence 2x2 – Sensibilité, valeur prédictive négative, rapport de vraisemblance négatif (données les plus informatives pour un test de tri) – Spécificité, valeur prédictive positive, rapport de vraisemblance positif – Reproductibilité analytique du test chez une même patiente sur plusieurs prélèvements salivaires (stabilité du résultat), – Evolution du résultat du test avant et après chirurgie de résection en cas d'utilisation pour surveillance des lésions (relation entre la présence ou non d'endométriose histologique chez une même patiente et l'évolution du résultat du test).

*Biais maximum : erreur diagnostique si échec du test, résultats salivaires indéterminés, patientes exclues a posteriori sans explication rapportée ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

3.2.1. Champs exclus de l'évaluation

Les champs exclus du cadre de cette évaluation sont les suivants :

- Adolescentes de moins de 18 ans ;
- Bilan d'infertilité ;
- Endotest[®] réalisé :
 - avant (en 1^{ère} intention) ou avant la fin (en 2^{ème} intention) du bilan d'imagerie de référence afin de garantir aux patientes la sécurité (autres causes détectées) ou leur éviter des examens inutiles en cas de lésion typique vue à l'imagerie ;
 - pour confirmer une lésion typique d'endométriose visualisée préalablement à l'imagerie (notamment endométriome ou lésion recto-sigmoïdienne) ;
 - pour caractériser une lésion ovarienne indéterminée à l'imagerie (indication chirurgicale de principe) ;
 - pour détecter une récurrence d'endométriose (comme test de surveillance) ;
 - comme test de confirmation diagnostique chez les patientes bien contrôlées par le traitement empirique en général (redondance des examens, absence d'utilité clinique) ;
 - chez toutes les patientes ayant un diagnostic clinique d'endométriose bien contrôlé par le traitement médical empirique (réponse favorable au test thérapeutique) ;
 - chez toutes les patientes, sans distinction, mal contrôlées par un traitement médical empirique multimodal et notamment chez celles pour qui une maladie endométriosique a été écartée en termes de probabilité clinique avec l'algorithme clinique actuel et un bilan d'imagerie de référence complet négatif refait ou relu par un expert référent.

4. Résultats

4.1. Informations fournies par le fabricant

4.1.1. Revue systématique, registre des études

Le fabricant a fourni une revue systématique sur les tests biologiques recourant aux microARN avec une recherche bibliographique datée du 30 avril 2022. Cette recherche n'est plus à jour et n'est donc pas recevable pour cette raison. Cette publication a permis d'identifier un test biologique concurrent (DotEndo[®], Dot Laboratories) en phase de recherche clinique depuis novembre 2020 aux Etats-Unis (*the EMPOWER study* : NCT04598698 ; n = 750 patientes de 18 à 49 ans suspectes d'endométriose ayant une indication chirurgicale). Ce test est une signature à micro-ARN développée par apprentissage automatique dans le sang pour le diagnostic d'endométriose, donc de développement et d'objectif similaire à Endotest[®].

La HAS a réalisé une recherche complémentaire sur le registre en ligne des études cliniques de clinicalTrial.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) retrouvant quatre études terminées, non débutées ou en cours dans le domaine.

- ENDOmiARN (n = 200), NCT04728152, entre janvier 2021 et juin 2021 : étude de développement de l'Endotest[®] ;
- ENDOmiARN Salive Test avec Endotest[®] (n = 1 150), NCT05244668, entre novembre 2021 et janvier 2023 : étude de validation clinique retenue pour le présent travail ;
- EMPOWER STUDY avec DotEndo[®] (n = 750), NCT04598698, suspicion d'endométriose entre 18 à 49 ans, en cours de recrutement, débutée en novembre 2020 → fin prévue 2023-2024 ;
- ADOmiARN avec Endotest[®] (n = 60), NCT05928442 (adolescentes de 10 à 19 ans) : enregistrement en juillet 2023, en cours de recrutement à ce jour, mêmes indications que chez l'adulte (trois sous études en parallèle avec des schémas d'étude différents).

4.1.2. Données cliniques et publications

Le fabricant a fourni une liste d'études de développement et de validation de la signature Endotest[®] dans la salive mais aussi des études sur une autre signature à micro ARN dans le sang.

Parmi les données fournies, la HAS a identifié une seule étude susceptible d'apporter des données cliniques de validation avec Endotest[®]. Cette étude prospective transversale se nomme ENDOmiARN Salive Test (NCT05244668). Les données finales non publiées ont été transmises par le fabricant dans un rapport d'étude clinique le 13 juillet 2023, sans toutefois correspondre aux exigences préalables de la HAS (cf. PICO du Tableau 2 ci-dessus).

En effet, la HAS note que cette étude correspond dans son format d'origine à une agrégation de trois populations distinctes. Seules les données issues de la population suspecte d'endométriose avec discordance clinico-radiologique et présentant une indication chirurgicale retenue en RCP (groupe 2 de l'étude) est recevable. A titre de comparaison, les deux populations exclues de la présente analyse le sont pour des données non applicables à la question clinique posée (cf. Figure 2 ci-dessous) :

- **Groupe 1 de l'étude** (n = 704 patientes) car constitué pour une large part de cas simples d'endométriose connus et suivis en établissement de santé diagnostiqués à l'imagerie (lésion typique) ou de cas plus complexes opérés mais préalablement sélectionnés par les investigateurs ;

- **Groupe 3 de l'étude** (n = 160 patientes) car constitué de patientes opérées pour une autre cause gynécologique que la recherche d'endométriose.

Pour cette raison, la HAS a demandé au fabricant une phase de demande de réanalyse descriptive des résultats **ciblant exclusivement le groupe 2 de l'étude** du 14 septembre au 25 octobre 2023. Les documents obtenus au 25 octobre 2023 sont colligés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Documentation fournie par le fabricant

Référence de l'étude	Sponsor ?	Documentation transmise
ENDOmARN Salive test NCT05244668	Fabricant (Ziwig) + Conseil régional d'île de France	Rapport d'étude clinique avec questionnaire_CSR_v1.0 (reçu le 13 juillet 2023) Statistical report_v2.0 (reçu le 23 octobre 2023) Statistical report_Listing_v2.0 (23/10/2023) Plan d'analyse statistique v2.0 (reçu le 29/11/2023) Protocole_v11 (reçu le 29/11/2023) Protocole_v8.0 (reçu le 26 juin 2023) Publication intermédiaire (BENDIFALLAH <i>et al.</i> , 2023) (7)

4.2. Etude de validation clinique : ENDO miARN Salive test

Cette étude prospective est non interventionnelle (c'est-à-dire ne modifiant pas la prise en charge de soins courant), incluant des patientes suspectes d'endométriose sans statut préalablement connu, avec un schéma d'analyse transversal (c'est-à-dire sans suivi clinique) afin d'estimer des performances diagnostiques du nouveau test par rapport à l'examen de référence (exploration de la cavité abdominale + biopsies des lésions).

Limitations intrinsèques du niveau de certitude des données transmises par le fabricant pour déterminer à ce stade l'utilité clinique d'Endotest® en vie réelle :

En raison du schéma d'étude observationnel non comparatif (étude non interventionnelle monobras de performances diagnostiques), les données cliniques ne sont donc pas en mesure de déterminer avec des éléments de preuves directes l'impact clinique et décisionnel favorable du test sur l'état de santé (douleurs, qualité de vie) et la stratégie de prise en charge des patientes (diminution des coelioscopies inutiles, optimisation de la prise en charge médicale). Cette étude de validation des performances diagnostiques n'a pas été conçue pour estimer la capacité du test à optimiser la prise en charge des patientes. Les données transmises par le fabricant ne rapportent pas les caractéristiques des lésions observées en préopératoire à l'imagerie et l'indication chirurgicale prise en RCP. Les données transmises ne rapportent pas l'étendu du geste opératoire effectué par le chirurgien au-delà de l'exploration de la cavité abdominale à la recherche d'endométriose, et ce notamment lorsque qu'une autre cause gynécologique était déjà connue (22 % des cas).

4.2.1. Caractéristiques des patientes de l'étude

Sur les 1 133 patientes incluses dans l'étude disposant d'un échantillon salivaire¹¹, 254 patientes (22,5 %) appartenaient au groupe 2, recrutées du 25 novembre 2021 au 04 janvier 2023, répondant

¹¹ Un groupe supplémentaire de patientes d'exclues a posteriori (« groupe 4 ») a été secondairement constitué de 23 patientes sans raison rapportée ni description des caractéristiques cliniques. N = 7 patientes ont reçu un diagnostic chirurgical d'endométriose (E+ = 2 ; E- = 5) donc compatible avec une présence dans le groupe 2 pour une analyse de sensibilité.

aux attentes du PICO de la HAS (Tableau 2). Le taux d'échec technique du test salivaire était de 1,2 % (n = 3) dans ce groupe d'intérêt (1 E+ ; 2 E-). Sur les 251 patientes incluses avec un résultat salivaire, quatorze patientes (5,6 %) n'avaient pas encore été opérées au moment des analyses transmises à la HAS et ont été exclues de l'analyse pour cette raison valable (statut endométriosique indéterminé). Ces étapes de sélection sont synthétisées dans la Figure 2 suivante.

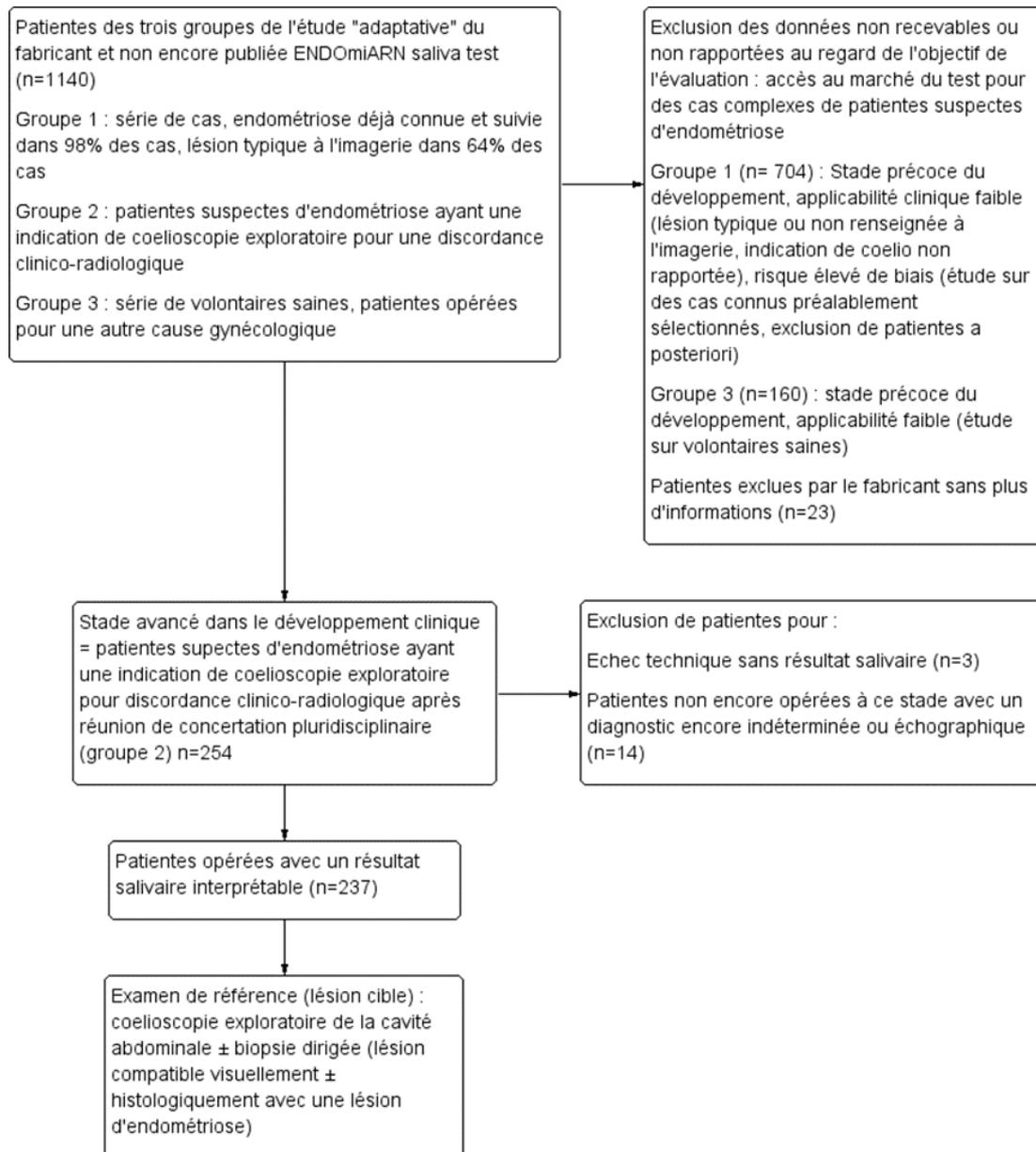


Figure 2. Diagramme de flux des patientes de l'étude ENDOmiARN salivaire test (groupe 2)

Le Tableau 4 ci-dessous décrit les caractéristiques cliniques des 237 patientes suspectes d'endométriose en discordance clinico-radiologique et opérées (disposant donc d'un examen de référence chirurgical).

Tableau 4. Diagramme de flux des patientes de l'étude ENDOmiARN salive test (groupe 2)

Caractéristique des patientes	Groupe 2 (n= 237)
Nbre centres recruteurs	n = 13
Nbre de centres avec plus de 10 patientes recrutées (% effectif total)	n = 5 (87)
Nbre de patientes recrutées dans les autres centres (% effectif total)	n = 30 (13)
Age moyen (ans, écart type)	27,3 ans ± 6,7
Age médian [interquartile]	26 ans [22-32]
Extrêmes	18 à 43 ans
Examen de 1 ^{ère} intention seulement (échographie endovaginale)	9,7 % (23/237)
Examen de 2 ^{ème} intention seulement (IRM pelvienne)	77,2 % (183/237)
Bilan d'imagerie de référence (échographie endo + IRM pelvienne)	11,4 % (27/237)
Bilan d'imagerie non réalisé ou non disponible	1,7 % (4/237)
Prévalence moyenne de l'endométriose (E+), extrêmes par centre	49,4 % [0 – 100 %]
Prévalence médiane de l'endométriose (%)	50 %
Prévalence observée dans les cinq plus grands centres recruteurs [†] (%)	44 à 58 %
Proportion de lésion légère à modérée en per opératoire (rASRM I-II)	95 % (107/113)*
Phénotype lésionnel en peropératoire (± histologie), selon le comité d'adjudication centralisé à Tenon (%)*	Superficiel (59,3 %) Profonde sans envahissement digestif (12,4 %) Atteinte mixte (27,4 %) Endométriome (0,9 %)
Phénotype lésionnel en peropératoire (± histologie) par le centre recruteur au niveau local (%)	Superficiel (50,0 %) Profonde (30,4 %) Atteinte mixte (17,9 %) Endométriome (1,8 %)
En l'absence d'endométriose visualisée en peropératoire, autres cause gynécologiques (%)	Autres causes : 21,7 % (26/120) dont : Adénomyose : 8,3 % (n = 10) Kyste : 7,5 % (n = 9) Fibrome utérin : 4,2 % (n = 5) Infection génitale : 1,7 % (n = 2)

*n=5 données manquantes ; † CHU Angers, Hôpital Tenon, CHU Lyon Sud, CHU de Caen, Clinique Tivoli à Bordeaux

4.2.2. Evaluation de la validité interne (risque de biais) et externe (applicabilité) de l'étude

La validité interne et externe de l'étude ENDOmiARN Salive Test a été évaluée par la grille internationale QUADAS 2 (25). Au regard des items de cette grille, le risque de biais de l'étude (au niveau global) et l'applicabilité des performances diagnostiques nécessaires pour modéliser indirectement la diminution du nombre de coelioscopies inutiles restent tous les deux incertains.

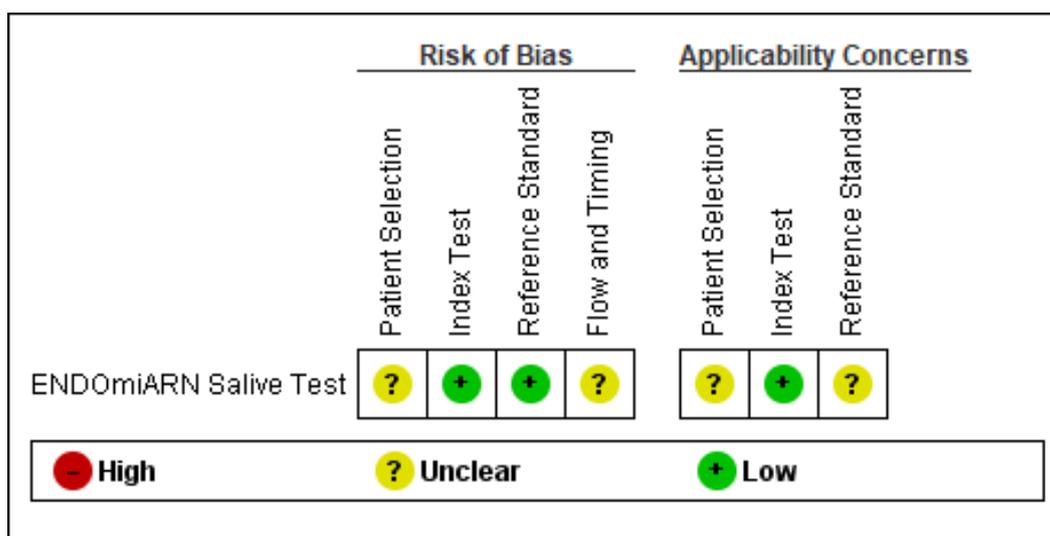


Figure 3. Résumé de l'analyse de validité de ENDOMiARN salive test (groupe 2) par la grille internationale QUADAS 2

L'analyse critique détaillée de l'étude au regard des items de la grille internationale QUADAS 2 est rapportée en Annexe 3.

4.2.3. Analyse principale : performances diagnostiques

Les données de performances diagnostiques du test avec les intervalles de confiance à 95 % (données du fabricant) ont été colligées dans le tableau de contingence 2x2 ci-dessous (Tableau 5).

Tableau 5. Tableau de contingence 2x2 sur les 237 patientes opérées (données du fabricant)

Patientes (n)	Endométriose positif (E+)	Endométriose négatif (E-)	Patientes (n)	
ENDOTEST +	111	7	118	VPP : 0,94 [0,90 – 0,98]
ENDOTEST -	6	113	119	VPN : 0,95 [0,91 – 0,99]
	117	120	Total : 237	
	Se : 0,95 [0,91 – 0,99]	Sp : 0,94 [0,90 – 0,98]		

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

La représentation graphique des performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) ci-dessous a été générée par le logiciel Revman 5.4 (Collaboration Cochrane).



Le rapport de vraisemblance d'un résultat négatif est 0,054 ; IC95 % [0,025 – 0,0119] et le rapport de vraisemblance d'un résultat positif est 16,3 ; IC95 % [7,9 – 33,4].

4.3. Analyse principale : modélisation indirecte de l'impact du test sur le nombre de coelioscopies inutiles évitables

4.3.1. Méthode des courbes d'analyse de décision

En l'absence d'élément de preuves directes d'un impact favorable du test sur les patientes et la décision, une modélisation indirecte du nombre de coelioscopies inutiles évitables par un résultat négatif d'Endotest® en phase préopératoire a été réalisée à l'aide de la méthode des courbes d'analyse de décision sur la base du Tableau 5 (22, 23, 24). Ces estimations ne prennent pas en compte le fait que certaines patientes opérées avaient peut-être une indication chirurgicale concomitante pour une autre cause gynécologique connue au-delà de la simple recherche d'endométriose par une coelioscopie exploratoire (22 % des patientes avaient une autre pathologie gynécologique potentiellement responsable des douleurs). Ces données chirurgicales complémentaires n'ont pas été recueillies prospectivement dans le cadre de cette étude « non interventionnelle ».

La stratégie de tri diagnostique pour décider d'une coelioscopie en fonction du résultat Endotest® a été comparée aux deux stratégies par défaut (coelioscopie pour personne ou coelioscopie pour toutes les patientes) ; la stratégie de référence étant toutefois la coelioscopie exploratoire pour toutes les patientes de l'étude.

Dans le contexte de cette étude de validation clinique, la comparaison du bénéfice net entre ces trois stratégies de prise en charge a été calculée selon la formule suivante :

Bénéfice net (NB) = vrais positifs/N – faux positifs/N x [Pt/(1-Pt)] (24)

Les données nécessaires sont extraites d'un tableau de contingence 2x2. N= effectif total de l'étude ; Pt = seuil décisionnel pour pouvoir préconiser une intervention (en l'occurrence ici, la coelioscopie exploratoire à but thérapeutique), Pt étant aussi la probabilité de confirmer la maladie en cas d'intervention (ici, une endométriose).

Le graphique est généré pour les seuils décisionnels (Pt) « raisonnables » pour le contexte clinique donné afin de déclencher une intervention donnée (biopsie, traitement médical, chirurgie, abstention thérapeutique). Cette zone raisonnable de seuils décisionnels dépendra de la gravité de la pathologie et de l'invasivité comme des risques induits de l'intervention que l'on cherche à décider avec le nouveau test.

Lorsque le bénéfice net du nouveau test (ou « *l'utilité clinique* ») concerne les résultats négatifs du test (comme dans le cas présent), il est possible d'exprimer ce « **bénéfice net** » en termes de résultats **négatifs**, c'est-à-dire en nombre d'interventions évitables (sans diagnostic raté) pour 100 patientes avec la formule suivante :

Nombre net d'interventions évitables avec le test pour 100 patients : (NB test – NB all) x [(1-Pt)/Pt] (22)

NB test = bénéfice net de la stratégie avec le test ; NB all = bénéfice net de la stratégie « intervention pour toutes » ; Pt = seuil décisionnel pour préconiser une intervention (en l'occurrence ici, la coelioscopie exploratoire à but thérapeutique), Pt étant aussi la probabilité de confirmer la maladie en cas d'intervention (ici, une endométriose).

La formule pour convertir le bénéfice net d'une stratégie en « nombre de patients à tester pour détecter une nouvelle lésion ou bien éviter une intervention » est respectivement **l'inverse du bénéfice net (1/NB) ou l'inverse du nombre d'interventions évitées pour 100 patients.**

4.3.2. Courbes d'analyse de décision avec Endotest®

4.3.2.1. Bénéfice net de la stratégie avec Endotest®

Le bénéfice net de la stratégie avec le nouveau test (courbe en bleu) est supérieur aux deux autres stratégies par défaut (particulièrement à la stratégie de référence qui est la coelioscopie exploratoire à but thérapeutique pour toutes les patientes (courbe en rouge) sur l'ensemble des seuils décisionnels raisonnables en cohérence avec le contexte clinique. La Figure 4 a été rognée en deçà d'un seuil décisionnel de 40 % pour opérer une patiente par coelioscopie pour des raisons de clarté.

Etablissement de la zone de seuils décisionnels raisonnables pour décider d'opérer une patiente d'une coelioscopie exploratoire à but thérapeutique dans les centres de référence (seuil décisionnel « thérapeutique » exigeant) : selon les experts consultés pour ce travail (filiales de soins de niveau 3), la zone raisonnable de probabilité nécessaire pour accepter d'opérer une patiente par coelioscopie exploratoire à but thérapeutique (et non simplement à but diagnostique pour toute imagerie négative) serait d'au moins 70 % à 80 % aujourd'hui dans les « grands centres spécialisés », car la coelioscopie est d'indication rare depuis les recommandations de la HAS en 2018. Le nombre acceptable de chirurgies inutiles serait de moins de 30 % au regard de l'exposition aux risques et aux contraintes propres à cette intervention.

Le graphique est reproduit en Figure 4.

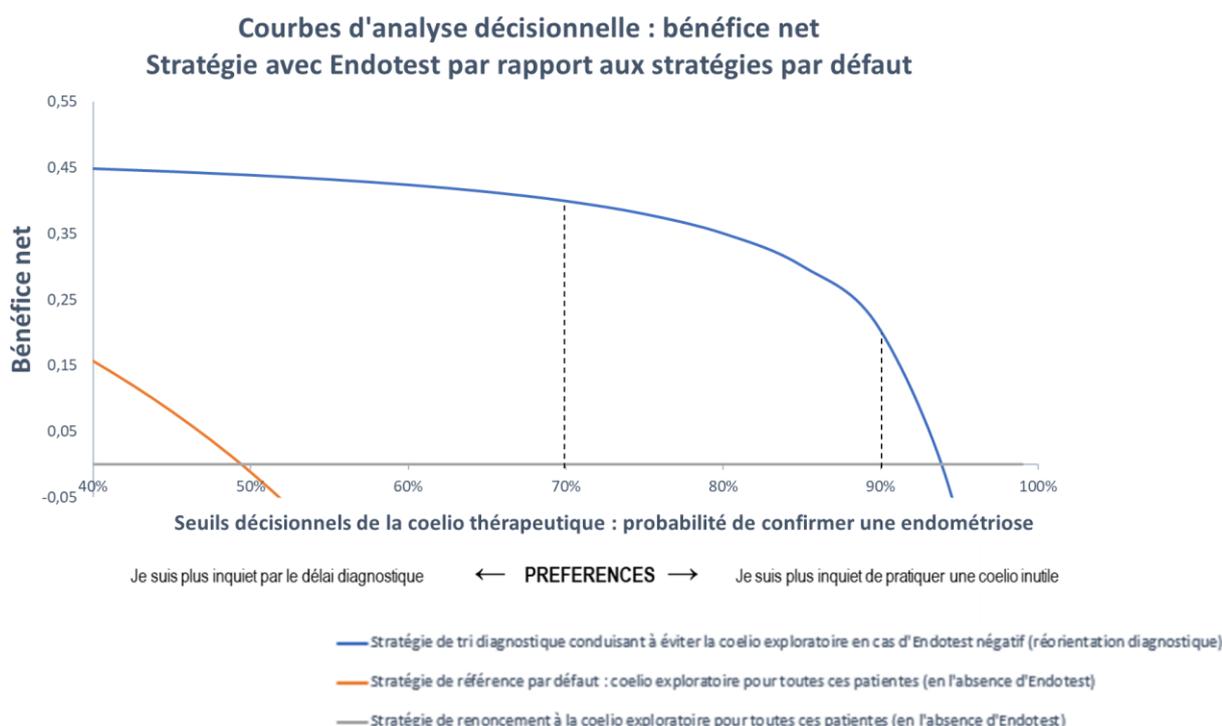


Figure 4. Bénéfice net entre les stratégies pour décider d'une coelioscopie exploratoire à visée thérapeutique à la prévalence de l'étude de 49 % (méthode des courbes d'analyse de décision)

Dans le cadre de l'étude du fabricant (prévalence d'endométriose : 49 %), la valeur du bénéfice net au sein de la zone de seuils décisionnels raisonnables pour opérer à but thérapeutique (seuils de décision de 70 % à 90 %) se situe entre 0,20 et 0,40, soit un bénéfice net avec la stratégie avec Endotest® équivalente à 20 à 40 endométrioses détectées (sans aucune coelioscopie inutile) pour 100 patientes testées par rapport à la stratégie par défaut (coelioscopie pour personne), supérieure à la stratégie de référence (coelio exploratoire pour toutes les patientes de l'étude).

4.3.2.2. Bénéfice net en termes de résultats négatifs et nombre de patientes à tester pour éviter une coelioscopie inutile

De manière plus concrète, étant donné l'objectif d'utilisation du test (diminuer le nombre de coelioscopies inutiles), le bénéfice net de la stratégie avec Endotest® est équivalente à **une diminution du nette de 47 à 48 coelioscopies exploratoires inutiles (sans aucune endométriase ratée) pour 100 patientes testées par rapport à la stratégie de référence par défaut « coelioscopie exploratoire pour toutes » dans la zone de seuils décisionnels raisonnables (70 % à 90 %).**

Cette stratégie de tri diagnostique avec Endotest® équivaut à devoir tester trois patientes avec ce test pour éviter (possiblement) une coelioscopie exploratoire à but thérapeutique à une patiente.

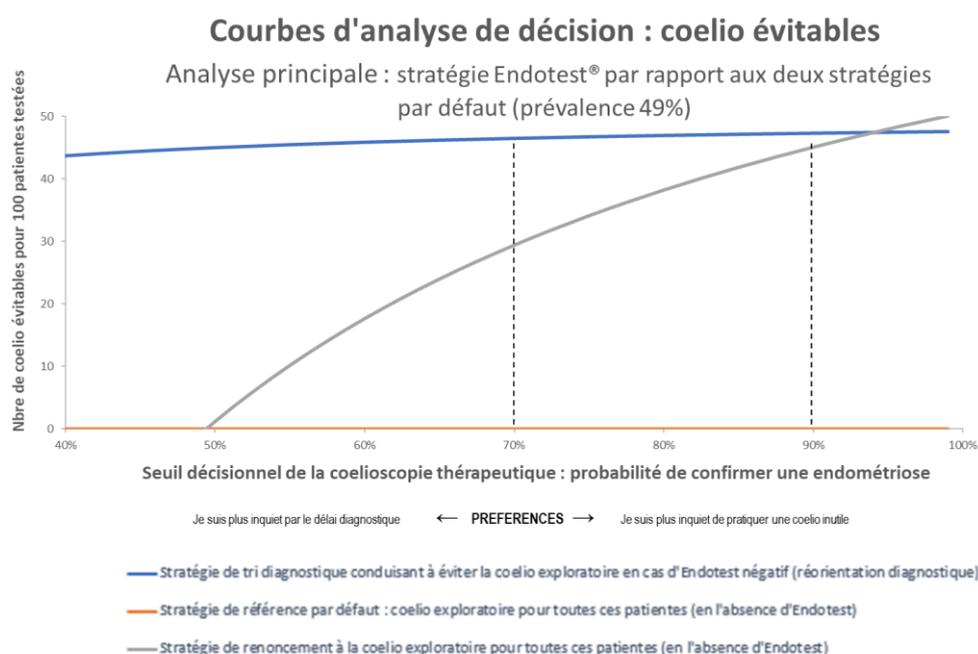


Figure 5. Nombre net de diminution des coelioscopies inutiles pour 100 patientes testées avec la stratégie basée sur Endotest® par rapport à la stratégie coelioscopie pour toutes les patientes avec la prévalence de 49 % de l'étude (méthode des courbes d'analyse de décision)

4.4. Analyses de sensibilité

4.4.1. Analyse de sensibilité 1 : imputation des résultats inconnus ou incertains

L'analyse de sensibilité réalisée correspond à une analyse combinée par la méthode conservatrice d'imputation du biais maximum pour les sept patientes opérées et exclues a posteriori et les trois échecs techniques du test salivaire (n = 10) et à une imputation complémentaire attribuant le statut local « endométriase » plutôt que le statut de la revue médicale de Tenon pour six cas de discordance (n = 6). Chaque résultat indéterminé (échec technique, exclusion a posteriori de patientes) et toute discordance de classement sur le statut E+ ou E- entre le comité d'adjudication centralisé (revue médicale à Tenon) et la classification de l'équipe médicale locale pour le statut endométriase a été considéré ensemble afin de tester la robustesse de l'analyse principale.

Si le résultat Endotest® était « indéterminé », la méthode d'imputation retenue à titre exploratoire comptabilisait le résultat du test comme « faux positif » en cas statut E- (non atteinte) de la patiente (+ 7 « faux positifs »¹²) et comme « faux négatif » en cas de statut E+ (atteinte) de la patiente (+ 3 « faux négatifs »¹³). Pour les six patientes avec un statut chirurgical « endométriose » discordant entre le centre d'investigation local et le comité centralisé d'adjudication de l'étude, les deux cas « faux négatif » (statut E+) ont été considérés comme « vrai négatif » (statut E-) et les quatre cas « vrai positif » (E+) ont été considérés comme « faux positif » (E-) dans le cadre de cette analyse de sensibilité ; le statut « endométriosique » de cette analyse retenant le statut endométriosique initial E- (non atteinte) du centre d'investigation local et non plus le statut a posteriori du comité centralisé d'adjudication.

4.4.2. Analyse de sensibilité 1 : performances diagnostiques

L'analyse de sensibilité correspondant aux règles d'imputation ci-dessus a permis de construire un nouveau tableau de contingence 2x2 (Tableau 6) :

Tableau 6. Analyse de sensibilité (imputation selon le biais maximum (n = 10 exclues) et imputation selon le statut local « endométriose » (n = 6))

Patientes (n)	Endométriose positif (E+)	Endométriose négatif (E-)	Patientes (n)	
ENDOTEST +	107 (-4)	18 (+7, +4)	125	VPP : 0,86 [0,78-0,91]
ENDOTEST -	7 (+3, -2)	115 (+2)	122	VPN : 0,94 [0,89-0,97]
	114	133	Total : 247	
	Se : 0,94 [0,88 – 0,97]	Sp : 0,86 [0,80 – 0,91]		

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; estimation des IC95 % par le calculateur en ligne Epitools (<https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion>) avec la méthode de Wilson préconisée pour un test diagnostique (LINNET *et al*, 2012)

Le nouveau **rapport de vraisemblance en cas de test négatif = 0,07** [(1-Se)/Sp] et le **nouveau rapport de vraisemblance en cas de test positif = 7** [Se/(1-Sp)].

4.4.3. Analyse de sensibilité 1 : modélisation indirecte de l'impact du test sur la décision d'éviter une coelioscopie inutile

Dans la zone raisonnable de seuils décisionnels (70 à 90 %), la stratégie de tri diagnostique avec Endotest® est supérieure aux stratégies par défaut (exceptée une zone étroite comprise entre 85% et 90%). Elle permettrait (en dépit de l'analyse de sensibilité 1) de maintenir **une diminution de 46 à 47 coelioscopies inutiles (sans rater une endométriose) pour 100 patientes testées** par rapport à la stratégie de référence par défaut (coelio exploratoire pour toutes les patientes) (cf. Figure 6).

Cette stratégie de tri diagnostique par Endotest® équivaut à devoir toujours tester trois patientes avec le nouveau test pour éviter (possiblement) une coelioscopie exploratoire à but thérapeutique à une patiente.

¹² 5 patientes exclues a posteriori + 2 échecs techniques du test

¹³ 2 patientes exclues a posteriori + 1 échec technique du test

Courbes d'analyse de décision

Analyse de sensibilité 1 : imputation par le biais maximum + statut local "endométriase"

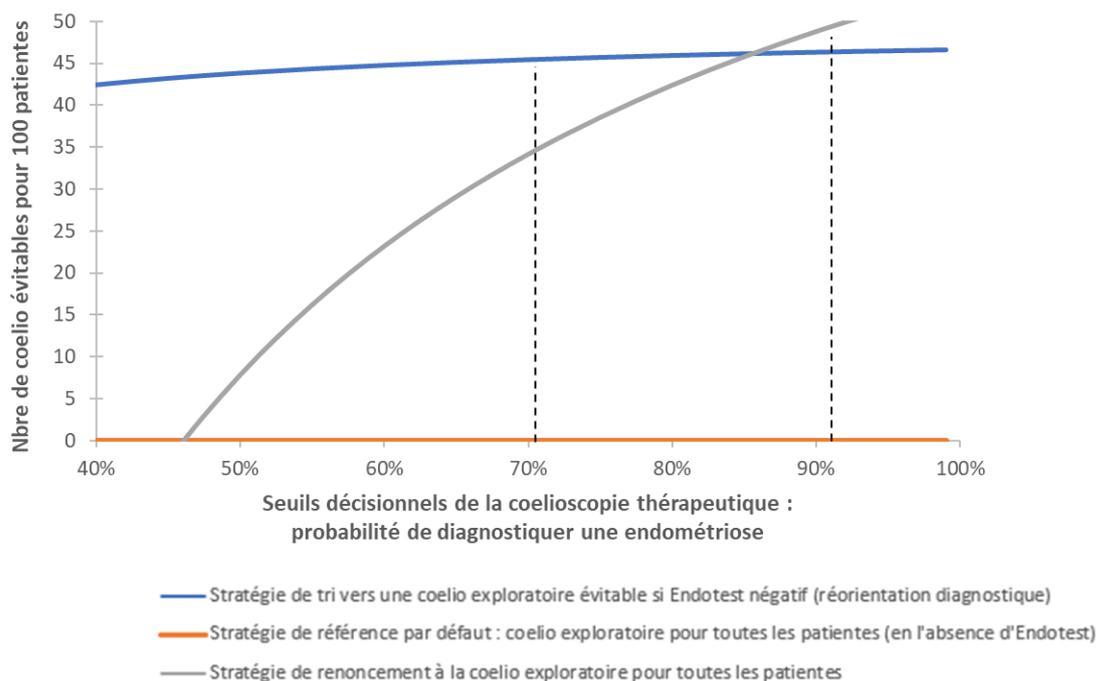


Figure 6. Nombre net de coelioscopies inutiles évitables pour 100 patientes testées avec Endotest® par rapport aux stratégies par défaut (méthode des courbes d'analyse de décision)

4.4.4. Analyse de sensibilité 2 : imputation d'une prévalence d'endométriase de 75 %

En cas de conservation de la sensibilité de 95 % et de spécificité de 94 % avec l'Endotest® (analyse principale), la modélisation des courbes d'analyse de décision pour une prévalence de 75 % (plus proche de l'avis des experts) produirait la Figure 7 ci-dessous. Dans ce cas, la valeur prédictive négative est de 0,86 (soit 14 % d'erreurs diagnostiques en cas de test négatif), et la valeur prédictive positive est de 0,98.

Tableau 7. Tableau de contingence en cas d'imputation fictive d'une prévalence de 75%

	Endométriase positif (E+)	Endométriase négatif (E-)	Patientes (n)	
ENDOTEST +	169	3	172	VPP : 0,98
ENDOTEST -	9	56	65	VPN : 0,86
Patientes (n)	178	59	Total : 237	
	Se : 0,95	Sp : 0,94		

La stratégie avec l'Endotest® reste supérieure aux deux autres stratégies par défaut, même dans la zone raisonnable de seuil décisionnel pour une coelioscopie à but thérapeutique. Cette stratégie avec

ENdotest® équivaut à une diminution nette de 23 à 24 coelioscopies inutiles (sans endométriase ratée) par rapport à la stratégie de référence par défaut (coelioscopies pour toutes les patientes).

Cette stratégie de tri diagnostique par Endotest® dans le cadre d'une prévalence à 75 % équivaut à devoir tester cinq patientes avec le nouveau test pour éviter (possiblement) une coelioscopie exploratoire à but thérapeutique à une patiente.

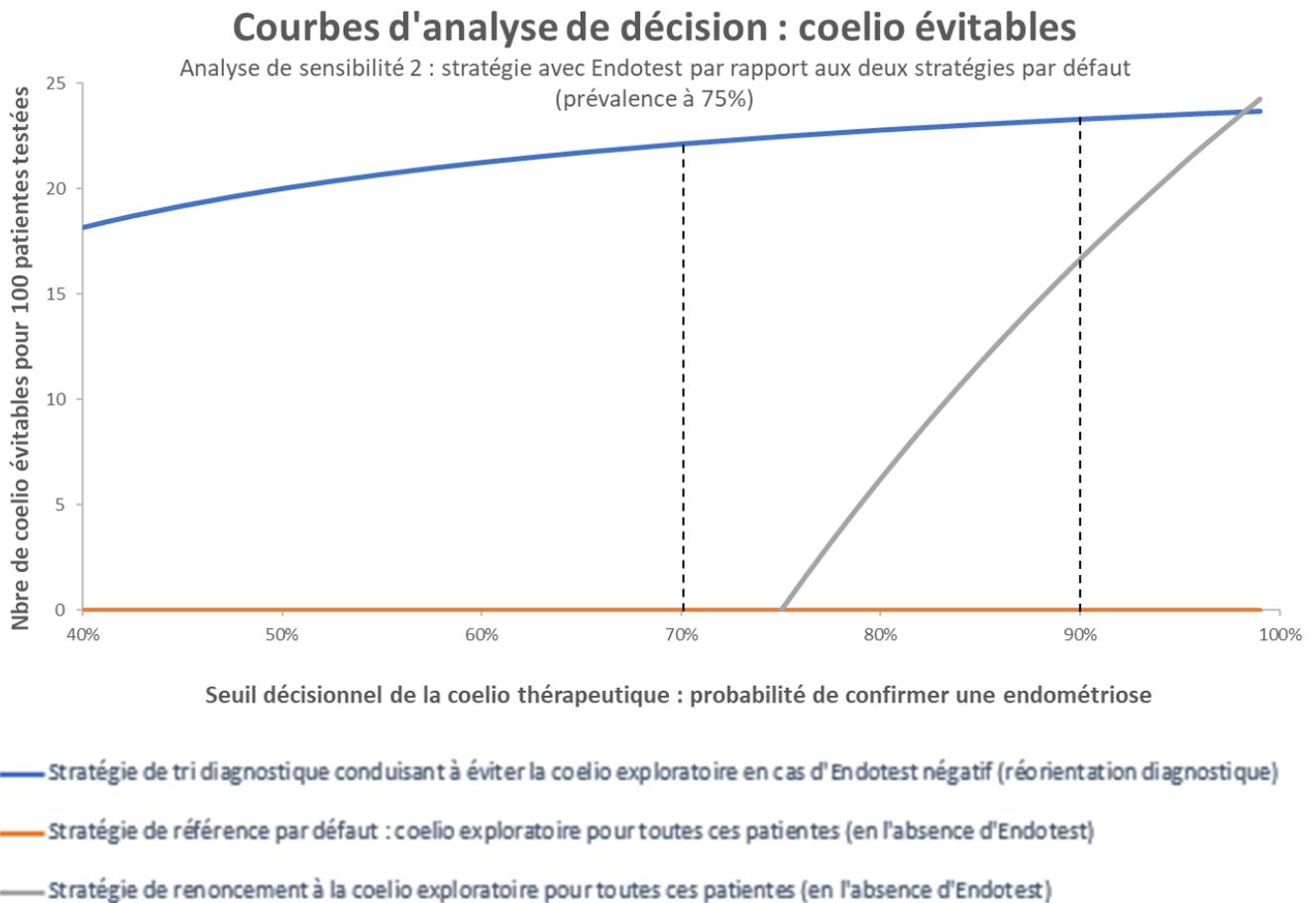


Figure 7. Nombre net de coelioscopies inutiles évitables pour 100 patientes testées avec Endotest® par rapport à la stratégie par défaut en cas de prévalence théorique de 75% (méthode des courbes d'analyse de décision)

5. Synthèse de la consultation des experts

Cette réunion s'est déroulée en format hybride en visio-conférence (TEAMS) et en présentiel le 15 novembre 2023. L'existence de nouveaux liens d'intérêt depuis la déclaration publique d'intérêt a été demandée en début de la réunion, sans déclaration nouvelle des experts présents. Cette synthèse a été validée par l'ensemble des experts présents. Le compte rendu complet est consultable en Annexe 4.

Les experts n'ont pas formulé de remarques sur la clarté, la cohérence et la pertinence médicale du document ni sur l'algorithme clinique proposé dans le projet de rapport. Les remarques ont porté sur les données de l'étude de validation et sur les enjeux actuels de la prise en charge de l'endométriose chirurgicale, qui reste une situation complexe.

Une coelioscopie exploratoire devant un bilan d'imagerie négatif ou incertain à la fois complet (échographie + IRM pelvienne obligatoire) et bien conduit (experts référents de la filière) chez une patiente douloureuse en impasse thérapeutique est envisageable si le seuil décisionnel pour opérer est suffisamment élevé, compte tenu de l'estimation de la probabilité clinique de la patiente, atteignant alors un « seuil thérapeutique » (probabilité de diagnostiquer une endométriose minime de l'ordre de 70 à 80 % des cas dans les grands centres endométriose) et non pas « diagnostique » (probabilité inférieure à ce seuil thérapeutique et de l'ordre probablement de 50 % ou moins) pour au moins cinq raisons qui ont été discutées : l'exposition aux risques et aux contraintes d'une chirurgie inutile chez trop de patientes en cas de bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain en cas de recours à un seuil décisionnel dit « diagnostique », la faible relation causale entre l'existence de lésions minimales et superficielles découvertes en peropératoire et la sévérité des symptômes douloureux ressentis par ces patientes (lésions présentes mais pas de « maladie endométriosique »), la réponse thérapeutique à la chirurgie de résection souvent insatisfaisante et qui nécessite de poursuivre le traitement médical multimodal de la douleur débuté en préopératoire, la majoration possible des symptômes douloureux en postopératoire dans certains cas, la déception majorée chez ces patientes en cas de bilan chirurgical négatif, donc non concluant de leur point de vue.

Toutefois, les experts reconnaissent que certaines des interventions chirurgicales réalisées encore actuellement en France soient réalisées en fin de compte « à but diagnostic » (contrairement aux recommandations françaises), sous la pression de patientes douloureuses en impasse thérapeutique et désireuses de confirmer le diagnostic anatomiquement par le seul moyen restant. Bien que prometteur compte tenu des performances diagnostiques rapportées (sensibilité : 0,95, spécificité : 0,94), et répondant à une attente réelle des cliniciens, le contexte médical actuel pose à ce stade la question pour les experts de l'impact organisationnel et clinique favorable à confirmer du test et du niveau d'acceptabilité des patientes (les plus motivées) vis-à-vis de son résultat - par exemple négatif - et qui orienteraient les patientes vers une poursuite de la prise en charge médicale multimodale d'une pathologie fonctionnelle (sensibilisation pelvienne), privée d'une possibilité (pour certaines lorsque c'est le motif premier de leur consultation) d'infirmier définitivement ce diagnostic par une coelioscopie de dernier recours. Chez des patientes douloureuses¹⁴ avec une imagerie non concluante en général, les experts notent par ailleurs que l'utilisation mal codifiée de ce type de test pourrait augmenter paradoxalement le nombre de coelioscopies exploratoires pour des lésions minimales en cas de résultat positif (ce qui n'est ni conforme aux recommandations françaises, ni recherché par les cliniciens).

¹⁴ Un expert va même au-delà en anticipant une demande de tests par les patientes atteintes d'une forme bien contrôlée par le traitement médical multimodal afin de confirmer leur statut endométriosique. Dans ce cas, la possibilité d'observer des escalades chirurgicales « à but diagnostic » serait envisageable aussi pour cette catégorie de patientes.

Selon eux, cette situation hétérogène et mal codifiée par rapport aux recommandations françaises fragilise toute velléité d'extrapolation clinique basée à ce stade sur des données préliminaires et des hypothèses mais devrait pousser a contrario la recherche à évaluer concrètement l'impact de ce type de test (salivaire ou autres) sur les décisions qui seront réellement prises en accord avec la patiente et sur l'amélioration tangible de cette prise en charge favorisant le bien-être des patientes par rapport à la stratégie existante. Pour ces formes minimales d'endométriose établies seulement par la coelioscopie, la question de la distinction à considérer pour un test potentiellement utile entre endométriose « histologique » et endométriose « maladie » (c'est-à-dire responsable des symptômes) s'est posée aux experts.

Selon les experts, le prescripteur cible théorique pour ce type de test, une fois l'utilité clinique démontrée (cf. infra), devrait être réservé à une décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire (gynécologue chirurgien, gynécologue médical et radiologue spécialisé) dans un centre de référence.

Selon les experts, la recherche clinique portant sur ce type de test devrait être maintenant interventionnelle (ou expérimentale) avec un essai de stratégie, se focalisant sur la capacité du test à prédire une réponse favorable à la chirurgie pour ces formes minimales (marqueur prédictif) sur des critères d'évolution de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie ou bien à surveiller l'évolution de la maladie pour d'autres¹⁵. Des données de reproductibilité du test chez une même patiente ou sur un même échantillon salivaire serait également nécessaire.

Les experts notent l'absence de données dans l'étude proposée par le fabricant concernant les critères d'inclusion radiologiques (« discordance clinico-radiologique » sans plus de précisions) et la localisation des lésions préalablement visualisées à l'imagerie pour comprendre la faible prévalence d'endométriose découverte en peropératoire (49 %), l'ajout de critères d'exclusion a posteriori non explicable de leur point de vue (exclusion des lésions du torus ou des ligaments utéro sacrés ou superficielles isolées pourtant peu visibles à l'imagerie et fréquentes dans la population cible du test), le peu de patientes incluses (n = 237) relativement à l'hétérogénéité des formes d'endométriose rapportées dans l'étude notamment en cas d'analyses de sous-groupes par phénotype (données non rapportées par ailleurs) et enfin l'absence de données d'impact décisionnel et de suivi clinique pourtant nécessaire à connaître dans la situation complexe actuelle.

Selon eux, une étude complémentaire confirmatoire et indépendante de plus haut niveau de preuve et applicable aux recommandations françaises de la HAS pour démontrer l'utilité clinique du test serait maintenant envisageable, du fait de la validation des performances cliniques du test avec l'étude EN-DOmiARN salive test mais d'un autre côté du manque de plausibilité biologique à l'heure actuelle de la signature (découverte de nombreux microARNs inconnus dans l'endométriose par une méthode informatique de machine learning). Cette étude serait même devenue particulièrement nécessaire au regard de l'attente importante des cliniciens et des patientes relatives à son usage dans la pratique.

¹⁵ L'étude de la négativation du résultat des tests préalablement positifs au décours d'une coelioscopie thérapeutique d'exérèse complète serait aussi très informative pour évaluer la capacité de surveillance du test.

6. Synthèse des réactions des parties prenantes

6.1. Cadre et objectif de la consultation

Cette phase de consultation des parties prenantes a été proposée aux représentants des acteurs extérieurs de l'endométriose, organismes professionnels comme associations de patientes.

Le 22 novembre 2023, trois organismes professionnels¹⁶ et deux associations de patientes¹⁷ ont donc été sollicités afin de relire le rapport d'évaluation non encore validée par le Collège de la HAS et de réagir librement au document et aux conclusions proposées par une contribution écrite.

Au moment de la restitution du travail d'expertise réalisé préalablement par le service avec le soutien des experts externes, cette phase de l'évaluation a pour objectif de permettre -- i/ le recueil des réactions et des conséquences prévisibles vis-à-vis des conclusions proposées ii/ de faciliter une meilleure appropriation du travail par cette remontée précoce du terrain (cf. l'encart grisé ci-dessous rappelant toutefois les conditions de cette procédure de consultation à la HAS).

Décision n°2014.0115/DC/MJ du 28 mai 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la procédure de consultation des parties prenantes¹⁸ :

« La [phase de] consultation des parties prenantes n'a pas pour objet la recherche d'un consensus et ne peut pas non plus avoir pour effet de remettre en cause le caractère scientifique et indépendant des travaux [d'expertise] de la HAS ».

« [Cette consultation] est principalement destinée au recueil [des] « points de vue » [des organismes concernés et des associations] sur les conséquences d'avis ou décisions fondés sur une expertise [qui aura été réalisée en amont] » ; c'est à dire de « solliciter [le ou les représentants mandatés de chaque partie prenante] au moment de la restitution des travaux d'expertise, pour réagir sur les conséquences de l'expertise, et faciliter une appropriation des travaux [par les acteurs extérieurs]. »

6.2. Bilan des retours de cette consultation

L'ensemble des parties prenantes sollicitées a répondu à cette consultation à distance via un retour par contribution écrite. Les réactions *in extenso* des parties prenantes découlant de la lecture du rapport et des conclusions proposées avant la phase de validation par le Collège de la HAS sont rapportées en Annexe du présent rapport : CNP-GO/GM en Annexe 5, CNP de radiologie (G4) en Annexe 6 et le CNP de Biologie Médicale (CNP-BM) en Annexe 7, l'association de patientes Endofrance en Annexe 8 et l'association de patientes Endomind en Annexe 9.

¹⁶Le CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale (CNP-GO-GM), le CNP de radiologie et imagerie médicale (G4), le CNP de Biologie Médicale (CNP-BM).

¹⁷ les associations EndoFrance et Endomind.

¹⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf

6.3. Impact de cette consultation

Des parties du présent rapport ont été modifiées sur la base de commentaires pertinents ayant justifié des modifications effectives du document (terminologie, ajout d'informations, requêtes complémentaires). D'autres réactions ont appelé à un besoin de clarification via un argumentaire plus poussé de la HAS. Ces clarifications ont été colligées dans le Tableau 8 ci-dessous.

6.4. Appréciation de la rigueur générale et des conclusions proposées dans le rapport

Le tableau suivant compile les commentaires en rapport avec l'appréciation de la rigueur générale de la phase d'expertise et de l'argumentaire de la HAS avec le soutien des experts externes.

Tableau 8. Appréciations générales du rapport d'évaluation et de l'accord ou non avec les conclusions proposées concernant les parties prenantes consultées

Organismes professionnels et associations de patientes consultés	Appréciation de la rigueur générale du rapport / accord ou désaccord avec les conclusions proposées
CNP-GO-GM (chirurgiens et médecins gynécologues)	<p>« Les lecteurs jugent unanimement le travail de qualité » / « il existe des avis divergents parmi les lecteurs, ce qui était déjà le cas [avant la relecture du rapport] »</p> <p>« Les avis des lecteurs étaient partagés » entre ceux souhaitant une « disponibilité rapide du test » et « ceux qui souhaiteraient avoir des études en vie réelle avec un questionnement pertinent sur la place et l'indication de la coelioscopie suite au résultat de l'Endotest ».</p> <p>« [Si] la question posée par l'HAS concerne [...] la pertinence du test¹⁹ dans ce cas la réponse est positive pour l'adoption d'Endotest, par contre si la question posée concerne la place de l'Endotest dans les nouveaux algorithmes de l'endométriase en fonction du résultat positif ou négatif, il est évident que l'on ne peut répondre maintenant car les études n'ont pas été réalisées »</p>
CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)	Aucun commentaire sur la rigueur du document / en accord avec les conclusions proposées
CNP-BM (biologie médicale)	Aucun commentaire sur la rigueur du document / en accord avec les conclusions proposées
Association de patientes Endofrance	Aucun commentaire sur la rigueur du document / en accord avec les conclusions proposées
Association de patientes Endomind	<p>Aucun commentaire sur la rigueur du document / en désaccord avec les conclusions proposées</p> <p>« L'association regrette [...] le cadre restreint du rapport [se limitant à une utilisation du test pour orienter la décision chirurgicale du clinicien en dernière intention] »</p> <p>« Tant le cadre de l'étude [fournie par le fabricant] que l'argumentaire employé dans le rapport pour conclure au rejet d'un remboursement pérenne de l'Endotest® interpellent fortement l'association ».</p> <p>« [L'argumentaire du rapport] ne tient pas compte des éléments énoncés par l'association durant son audition [préalable au moment du cadrage] et ne reflète pas les intérêts des patientes, dont les préoccupations doivent être prises en compte ».</p>

¹⁹ Il est question ici de la « performance diagnostique » et non de la « pertinence clinique » du test qui relève alors d'une étude d'impact favorable avec le test améliorant l'état de santé des patients.

6.5. Réactions des organismes professionnels

CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale (CNP GO-GM) :

Selon le CNP GO-GM, « les bénéfices attendus du test devrait plus tenir compte **des attentes des patientes** et pas seulement de **la vision médicale** ». En effet, selon le CNP GO-GM, « à l'issue de la décision finale de la HAS, il sera de toute façon **capital pour les sociétés savantes** élaborer des conduites à tenir **en cas d'endotest positif et négatif** ».

En effet, « pour certains lecteurs, il faut recommander [la coelioscopie en cas d'endométriologie diagnostiquée par un test positif], pour d'autres elle est inutile sachant que les données actuelles sont pour la limitation du nombre de chirurgies surtout si à terme une assistance médicale à la procréation est indiquée. En cas de test négatif éliminant avec certitude une endométriologie, l'indication d'une coelioscopie diagnostique est débattue en sachant que dans cette situation clinique une partie des étiologies n'est pas gynécologique [qui pourrait maintenir sa réalisation en dépit du test négatif] ».

Si le CNP GO-GM souligne « l'intérêt majeur du test » et ses « résultats prometteurs », « [il] apparaît des **divergences sur les suites à donner que le test soit positif ou négatif**. Il est évident pour tous que des **questions restent en suspens** » :

1/ « Allons-nous observer une **diminution du nombre de coelioscopies** en population générale ? »

2/ « **Quelles solutions thérapeutiques médico-chirurgicales seront proposées au décours du résultat du test ?** »

Cette divergence entre membres et les questions qui restent en suspens sur les conséquences d'aval au test explique pourquoi « le CNGOF [la société savante] réfléchit actuellement avec ses experts de la commission endométriologie à une modification des algorithmes actuels de prise en charge en intégrant l'Endotest ».

Paradoxalement, le CNP GO-GM atteste dans le même temps que « pour tous les membres [relecteurs] que l'Endotest est un test [performant] et qu'il doit être mis à la disposition des patientes **pour éviter des coelioscopies pouvant être invalidantes et rassurer les patientes avec un test négatif** ».

L'utilisation proposée du test par le CNP GO-GM est bien plus élargie que la population ciblée de la HAS²⁰ en accord avec l'étude de validation du fabricant, c'est-à-dire « en aval de l'imagerie » pour toutes patientes « **après échec d'une première ligne thérapeutique (hormonale ou pas) et une imagerie non contributive** » donc sans présager d'une résistance avérée de la douleur, de la réalisation d'un bilan d'imagerie de référence ou d'une indication de coelioscopie préalable. Selon le CNP, « cet outil devrait donc être disponible **pour les acteurs de proximité et de soins primaires** » pouvant devenir « une réponse indirecte à la problématique **des déserts médicaux** » et réduire ainsi le « **décalage diagnostique de 7 ans à 10 jours** dès que le test est proposé ». Pour le CNP GO-GM, le seul fait de donner un résultat salivaire à la patiente permettrait de proposer « une prise en charge [socio-professionnelle et une reconnaissance] différente des patientes [ayant un test positif] (accès différents aux remboursements [ALD31], congés spécifiques donnés par certaines entreprises en cas d'endométriologie avérée ce qui n'est possible qu'avec un test positif) ».

« [Le] CNP GO-GM pense que **des essais thérapeutiques** devront être conduits secondairement pour évaluer les résultats du test. Car certains lecteurs font part de leur crainte du « **risque de repousser à**

²⁰ Pour rappel, la population ciblée par la HAS correspond aux situations de coelioscopie exploratoire ayant un projet thérapeutique associé chez une patiente douloureuse fortement suspecte d'endométriologie en dépit des traitements médicaux multimodaux et présentant par ailleurs un bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain.

très loin l'utilisation de l'Endotest *si des études en population sont nécessaires pour valider les résultats prometteurs de l'Endotest.*

« **Certains membres du CNP propose que la HAS organise ces études [...] ou les sociétés savantes [...].** » *La HAS précise qu'une implication de sa part est inhérente en cas par exemple de dépôt d'un Forfait Innovation par le fabricant afin d'obtenir un accès précoce par un financement dérogatoire du test, sachant que les professionnels concernés peuvent également soutenir cette démarche industrielle.

En porte-à-faux avec le point de vue et les attentes des associations de patientes comme de la controverse en cours sur l'intérêt de traiter chirurgicalement des lésions minimales et superficielles (5, 6), le CNP-GO-GM reconnaît que sur le terrain « *l'ampleur de l'utilisation de la coelioscopie à des fins diagnostiques ne doit pas être minimisée. En effet, après des années de symptômes sans diagnostic, la souffrance psychologique des femmes est telle que les praticiens finissent par réaliser une coelioscopie diagnostique pour leur apporter une réponse, ce qui va les aider à accepter leur maladie.* » ; cette proportion représenterait « **environ 25 % des patientes qui ont une coelioscopie pour confirmer le diagnostic [parmi les coelioscopies pour endométriose] – ce nombre est par ailleurs confirmé par les associations de patientes** ».

CNP de biologie médicale (CNP-BM) :

L'organisme souligne que le test salivaire, semblant « *prometteur* », nécessite toutefois « **des investigations plus poussées avant un éventuel passage à la nomenclature** ». « *Devant le parcours médical complexe des patientes* », « **le CNP de BM s'inquiète du risque de mésusage qui entacherait la fiabilité et l'interprétation des résultats obtenus** ».

La plupart des questions formulées par le CNP de BM ne sont pas complètement renseignées dans le dossier du fabricant (précautions d'utilisation pré-analytique, contrôle qualité du biologiste, aspect analytique, format du rendu post-analytique) ; l'Endotest® étant utilisable uniquement avec la salive (une signature avec des micro ARN différents a été identifiée avec le sang).

Le CNP de BM s'interroge i/ sur la pertinence d'une évaluation ciblant « *une analyse biologique en utilisant le nom commercial d'un test* » qui pourrait « *poser problème à terme afin de préserver la possibilité de prise en compte d'autres tests reposant sur les mêmes principes techniques* » ii/ sur la possibilité d'élargir le périmètre d'un forfait innovation à « *d'autres types de tests* » ou pour « *d'autres méthodes* » de biologie dans l'endométriose (par exemple : DotEndo® aux USA <https://www.dotlab.com/> ou EndoDtect® en France : <https://www.endodiag.com/early-diagnosis>)

CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4) qui s'associe au CNP de BM :

Ces deux organismes s'associent pour préconiser « **une analyse de reproductibilité des résultats [du test salivaire]** » et « **à des horaires différents pour une même patiente** ».

6.6. Réactions des associations de patientes

Les deux réactions ont été divergentes entre l'association **Endofrance** (favorable aux conclusions et sans commentaires sur le document) et **Endomind** (défavorable aux conclusions avec de nombreux commentaires).

Commentaires provenant uniquement de l'association Endomind :

L'association a insisté sur la réduction des délais diagnostiques et moins sur la réduction du nombre de coelioscopies exploratoires inutiles.

L'association constate le « *potentiel immense de réduction de l'errance médicale pour des milliers de filles et de femmes* » en rapport avec « *la [bonne] performance de ce test à but diagnostic* » constatée dans l'étude du fabricant.

Au-delà « *du cadre de la chirurgie* », l'association Endomind souligne « *clairement* » « l'utilité [d'Endotest®] dans *le diagnostic global des femmes ayant eu une imagerie négative* » afin de d'améliorer le « *délai de diagnostic* » et répondre aux « *attentes des malades* » permettant « *à des milliers de femmes d'obtenir enfin des réponses* ».

En cas de test positif, « *celui-ci permet[trait] à la patiente d'accéder à des soins et traitements adaptés à sa situation, de prétendre à des aides sociales, ainsi que d'avancer dans son cheminement psychologique* ».

L'association insiste sur l'importance pour les patientes d'obtenir le statut de malade reconnu d'endométriose au moyen d'un test salivaire positif, qui pose un diagnostic « *primordial* », apporte « *un soulagement* » sur différents aspects, et ouvre droit « *aux aides sociales et au bénéfice de l'éducation thérapeutique* ».

La situation diagnostique complexe et hétérogène dans laquelle se trouve les patientes à IRM négative ayant un test salivaire négatif « *ne devrait pas constituer un facteur défavorable dans l'évaluation de la pertinence de l'Endotest®* ».

L'association propose trois autres indications à celle identifiée par la HAS :

i/ pour statuer comme atteintes d'endométriose, des patientes actuellement sans endométriose cliniquement et radiologiquement avérée au regard de l'algorithme clinique actuel (c'est-à-dire celles « *uniquement atteintes de douleur pelvienne chronique [fonctionnelle]* ») et qui seraient pour cette raison en « *errance médicale* » depuis des années ;

ii/ pour ne plus dépendre de la pénurie d'offres de soins spécialisés dans certains « *déserts médicaux* » et hors de toute filière de soins régionale ; autrement dit pour se passer temporairement de l'offre d'imagerie et en experts référents actuellement disponibles sans retarder le diagnostic ;

iii/ pour limiter le recours à des « *centres privés* » d'imagerie pratiquant « *les dépassements d'honoraire qui sont souvent importants* » par un « *test facile, non invasif et fiable* », comme le test salivaire.

6.7. Réponses de la HAS à certains besoins de clarification des parties prenantes

Tableau 9. Réponses de la HAS à certains commentaires appelant à un besoin de clarification

Besoin de clarification exprimé par une ou plusieurs parties prenantes	Réponse argumentée de la HAS
CNPGO-GM / Association Endomind : élargissement de la population ciblée par la HAS à toute patientes « en aval de l'imagerie » qui serait « négative » ou « non contributive » ou « après échec d'une 1ère ligne thérapeutique (hormonale ou pas) et une imagerie non contributive »	Les critères proposés par le CNP GO-GM et l'association Endomind pour définir cette population au-delà de celle de la HAS semblent particulièrement larges et mal définis par rapport aux propositions ressortant de la consultation par la HAS des experts externes multidisciplinaires. Cet élément est à prendre en compte si 5 % des femmes françaises majeures en âge de procréer ²¹ étaient atteintes d'endométriose permettant d'estimer la population source candidate à un bilan d'endométriose pour douleurs pelviennes chroniques à environ 15 % des femmes majeures en âge de procréer ²² (soit trois fois plus). La proportion de patientes suspectes cliniquement d'endométriose

²¹ 600 à 700 000 femmes (estimation HAS).

²² Environ deux millions de femmes (estimation HAS).

Besoin de clarification exprimé par une ou plusieurs parties prenantes	Réponse argumentée de la HAS
<p>« Cet outil devrait donc être disponible pour les acteurs de proximité et de soins primaires. »</p>	<p>et ayant une « imagerie non contributive » mériterait d'être également estimée parmi les près de deux millions de femmes susceptibles de débuter un jour une investigation (cf. le chiffre de 15 % ci-dessus). De plus, cette proposition d'indication ne correspond à aucune population évaluée spécifiquement dans l'étude de validation fournie par le fabricant (groupes d'analyse 1, 2, 3 confondus).</p> <p>Selon le retour d'expérience d'un expert externe consulté par la HAS, une coelioscopie exploratoire (population HAS) serait indiquée en pratique tous les 40 à 50 dossiers à « imagerie non contributive » présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire dans un grand centre de l'endométriose. Ainsi, la taille de la population proposée par le CNPGO-GM pourrait se révéler 40 fois plus importante (si ce n'est plus) que la population proposée par la HAS. Selon la HAS, les patientes éligibles définies par la question clinique préalable devaient être i/ en situation de résistance avérée à un traitement médical bien conduit ii/ disposées d'un bilan à la fois complet (deux imageries distinctes) et de référence (refaite ou relue par un expert référence) pour être classé comme « non contributif ». Pour rappel, ce test salivaire reste un test techniquement exigeant dans sa réalisation et recourant à une technologie encore coûteuse (séquençage haut débit). Pour ces raisons (faisabilité technique, impact financier et organisationnel), ce type de test n'est généralement pas positionné précocement dans des algorithmes de prise en charge diagnostique portant sur une pathologie fréquente. A titre d'information, le fabricant a proposé un coût de son test dans une fourchette approximative de 500 à 1 000 euros (coût revendiqué de base : 750 euros) dans le cadre de sa propre étude médico-économique en 2023 (26); étude qui sort par ailleurs du cadre de cette évaluation.</p>
<p>CNPGO-GM : la question du choix de limiter l'analyse pertinente de la HAS au groupe 2 de l'étude concernant les patientes suspectes d'endométriose candidates à une coelioscopie exploratoire et l'origine des divergences de performances avec l'analyse intermédiaire à 20 % de l'effectif total publiée en ligne dans le NEJM Evidence en juin 2023 :</p> <p>i/ « Une taille de la population cible qui aurait pu être [augmentée]. Il peut être en effet réducteur de ne retenir que 237 des 1133 patientes dans l'étude de validation. »</p> <p>ii/ « Une présentation des performances diagnostiques divergent des données publiées qui ont été contrôlées par les reviewers des différentes revues anglosaxonnes y compris ceux du NEJM Evidence »</p> <p>iii/ « Les preuves apportées sont suffisantes et la valeur ajoutée que peut apporter ce test [...], a été démontrée par une étude de validation prospective</p>	<p>L'effectif total de la population d'analyse de l'étude du fabricant - PVT : population de validation du test, pour les trois groupes confondus, concerne 1 064 patientes.</p> <p>Groupe 1 : n = 673 + 6 exclues a posteriori (Se : 0,98 ; Sp : 0,76)</p> <p>Groupe 2 : n = 237 (Se : 0,95 ; Sp : 0,94)</p> <p>Groupe 3 : n = 148 (Se : 0,92 ; Sp : 0,95)</p> <p>Tout d'abord, le CNPGO-GM cite l'article de référence Linnet et al 2012 [référence 5 du document de réactions du CNP] portant sur les performances diagnostiques d'un test (27). En accord avec les choix de la HAS, les auteurs de l'article soulignent en conclusion que « le schéma d'étude d'une cohorte prospective chez des patients suspects d'avoir la maladie d'intérêt est l'approche optimale pour estimer les performances diagnostique d'un test »²³ ; en particulier dans le cas présent d'une « maladie fréquente » comme l'endométriose et en vue de statuer sur un accès d'un test dans les soins courants. Cette préconisation correspond donc uniquement au schéma d'étude du groupe 2 de l'étude du fabricant.</p> <p>Enfin, la HAS fait le choix habituel (comme pour un médicament ou un dispositif médical) de s'appuyer sur les données consolidées et finalisées fournies par le fabricant, fussent-elles non encore publiées dans une revue, plutôt que des résultats intermédiaires estimés sur 20 % de l'effectif (tous groupes confondus). Par ailleurs, l'implication de « reviewers » pour l'article du NEJM Evidence (toujours non accessible sur Medline) n'a pas permis de rapporter des analyses séparées des trois voies de recrutement de patientes</p>

²³ « The prospective cohort design in patients suspected of having the disease of interest is the optimal approach to estimate the accuracy of a diagnostic test ».

Besoin de clarification exprimé par une ou plusieurs parties prenantes	Réponse argumentée de la HAS
<p><i>multicentrique publiée en juin 2023 dans le New England Journal of Medicine Evidence »</i></p>	<p>de signification médicale distincte (peut-être en raison du faible d'effectif de patientes dans le groupe 2 et 3 à ce stade) (7). Ces analyses séparées demandées au fabricant sont pourtant médicalement importantes du point de vue d'une agence d'évaluation technologique s'intéressant aux données les plus informatives possibles relatives à la situation qui sera réellement rencontrée sur le terrain pour éclairer un décideur public en vue d'un remboursement.</p> <p>Raisons de l'exclusion de l'analyse plus poussée du groupe 1 (risque de biais, élevé, applicabilité clinique faible par rapport à la question d'évaluation) : 98 % de cas déjà connus et suivis d'endométriome, 64 % de diagnostic établi à l'imagerie et excluant les lésions fréquentes du thorax et/ou des ligaments utérosacrés.</p> <p>Deux tiers des patientes présentaient une lésion typique à l'imagerie sans indication de coelioscopie exploratoire ; différente de la population cible du test salivaire ; celui-ci étant à réserver pour l'ensemble des acteurs « en aval de l'imagerie » qui serait « non contributive ». Les autres patientes du groupe étaient opérées sans préciser l'indication, celles traitées pour une lésion typique à l'imagerie notamment.</p> <p>Raisons de l'exclusion de l'analyse du groupe 3 (applicabilité clinique faible par rapport à la question d'évaluation) : ces patientes sont considérées comme des « volontaires saines », opérées pour une autre indication gynécologique que la recherche d'endométriome. Les lésions « histologiques » d'endométriome retrouvées dans 25 % des cas n'ont pas de signification médicale implicite ; la présence de ces lésions n'étant pas pathognomoniques de la maladie endométriosique et étant relativement fréquente chez des patientes entièrement asymptomatiques.</p>
<p>CNPGO-GM : la question de la « validité du test », « reproductible » et « suffisante » en lien avec « une pertinence élevée » fondée sur des performances diagnostiques prometteuses, pour lequel « un comparateur serait difficile à trouver » :</p> <p><i>i/ « Les preuves apportées sont suffisantes et la valeur ajoutée que peut apporter ce test diagnostic, non-invasif et reproductible »</i></p> <p><i>ii/ « La question principale était la validité du test pour un diagnostic sensible et spécifique. Ainsi, il faut rappeler que le but d'un test diagnostique est de permettre de différencier avec une pertinence élevée les patientes atteintes d'une maladie avec un taux faible de faux positifs et de faux négatifs »</i></p> <p><i>iii/ « Certains lecteurs soulignent que le risque d'un forfait innovation, dont le comparateur avec l'Endotest sera difficile à trouver »</i></p>	<p>Par définition la reproductibilité d'un test est sa capacité de celui-ci à retrouver le même résultat pour un même patient, la validité clinique d'un test (ou la validation) est sa capacité à classer correctement une maladie chez de nouveaux patients, la réplication d'un résultat est la confirmation des résultats obtenus préalablement dans une première étude de validation dans une nouvelle étude avec des nouveaux patients.</p> <p>A ce titre, l'étude du fabricant est une première étude de validation clinique dont les résultats fournis à ce jour ne permettent ni de statuer sur la répliquabilité des résultats par une étude confirmatoire ni sur la reproductibilité analytique du test chez une même patiente.</p> <p>Le CNPGO-GM cite les articles de Moons <i>et al.</i>, 2012 (28) et de Linnet <i>et al.</i>, 2012 (27), respectivement référence 6 et 5 de son argumentaire.</p> <p>En accord avec les choix de la HAS du présent travail, l'équipe de Moons <i>et al.</i>, 2012, soulignent dans cet article que « <i>pour être utile</i> », « <i>l'adoption de tels [tests ou modèles], doit guider la prise de décision du médecin et le comportement individuel, et par conséquent améliorer l'état de santé du patient et l'efficacité des soins</i> »</p> <p>Dans le second article de cette série d'article de Moons <i>et al.</i>, 2012 (29), les auteurs se focalisent d'ailleurs sur « <i>l'étape suivante</i> » s'intéressant à « <i>comment évaluer l'impact de l'utilisation [d'un nouveau test] sur la décision clinique et l'état de santé des patients par des études d'impact</i> ». De même, les auteurs de l'article de Linnet <i>et al.</i>, 2012 (27), concluent que « <i>les performances diagnostiques [d'un test] devraient être considérées seulement comme un critère intermédiaire</i> ».</p> <p>Enfin, dans un article sur l'utilité clinique d'un test (30), ces mêmes auteurs rapportent que « <i>les décideurs [comme ici par exemple la HAS], les</i></p>

Besoin de clarification exprimé par une ou plusieurs parties prenantes	Réponse argumentée de la HAS
	<p>médecins et les autres utilisateurs souhaitent disposer de plus que les simples mesures de performances analytiques et cliniques : ils souhaitent aussi observés si tester entraîne des bénéfices sur la santé ». Selon eux, « dans la plupart des cas, l'amélioration de l'état de santé issue d'un test diagnostique sera générée par la façon dont les résultats sont utilisés pour la prise en charge d'aval, tel que la décision de débiter, de modifier, d'arrêter ou de suspendre temporairement un traitement ».</p> <p>Un schéma d'étude envisageable pour démontrer l'impact favorable du test salivaire sur la santé et les soins consiste à pouvoir proposer une étude diagnostique d'impact décisionnel avant-après sur la prise en charge chez une même patiente (31, 32) où toutes les patientes de l'étude ont accès au test salivaire pour guider la décision finale de soins.</p>
<p>CNPGO-GM : l'évaluation de la HAS n'a pas vocation à définir « le champ d'utilisation du test », les algorithmes décisionnels du test et l'impact favorable du résultat sur les soins, qui reste des « bénéfices attendus » selon cet organisme</p> <p>i/ « La question suivante mais qui ne relevait pas de sujet de l'évaluation proposée [de la HAS] est de savoir si en population réelle, ce test, de par son résultat, limite ou évite les coelioscopies diagnostiques voir thérapeutiques. »</p> <p>ii/ « Le champ d'utilisation d'un test diagnostique au sein de la stratégie thérapeutique ou de suivi relève de la responsabilité des sociétés savantes »</p> <p>iii/ « A l'issue de la décision finale de la HAS, il sera de toute façon capital pour les sociétés savantes d'élaborer des conduites à tenir en cas d'endotest positif et négatif »</p>	<p>Au même titre que la HAS, les agences d'évaluation technologique indépendantes ont vocation à éclairer le décideur public sur le bien-fondé du remboursement d'un nouveau produit de santé ou d'un acte au sein du panier de soins existant dans les indications couvrant le besoin médical et les conditions d'utilisation habituelles.</p> <p>Selon la doctrine consultable de la HAS sur son site internet, après « la définition du périmètre d'évaluation [ou d'utilisation du test si cela concerne un test] », « chaque évaluation porte[ra] sur une analyse rigoureuse de la littérature scientifique, qui cherchera à établir la balance bénéfices/risques et la pertinence clinique de l'acte évalué pour chaque indication »²⁴.</p> <p>A contrario du marquage CE, estimer la balance bénéfice/risque et la pertinence clinique d'un nouveau test dans la stratégie habituelle nécessite d'aller au-delà des « bénéfices attendus » selon le CNPGO/GM en termes de « réduction du nombre de coelioscopies diagnostiques, réduction du délai diagnostique en vue d'une prise en charge plus précoce des symptômes, de la réduction du nombre d'actes d'imagerie diagnostique et de la réduction individuelle et sociétale des dépenses de santé. »</p> <p>Le fait que l'algorithme décisionnel en cas de test positif ou négatif ne soit pas encore établi par la société savante et que le geste chirurgical au-delà de la recherche d'endométriase ainsi que le suivi clinique des patientes opérées ne soient pas connus ne permet de faire que des présomptions.</p> <p>Selon le CNPGO-GM, « il est évident pour [tous ses lecteurs] que des questions restent en suspens : - Allons-nous observer une diminution du nombre de coelioscopies en population générale ? - Quelles solutions thérapeutiques médico-chirurgicales seront proposées au décours du résultat du test ? ».</p> <p>Les experts consultés pour ce travail ne sont pas certains qu'une solution médico-thérapeutique puisse actuellement être proposée, les patientes à imagerie non contributive et douloureuses étant souvent déjà suivies par un algologue ; la chirurgie de résection étant aussi peu efficace sur ces lésions histologiques minimales. Selon les experts, une augmentation des coelioscopies pourrait être constatée notamment en cas de test positif chez des patientes sans indication préalable de chirurgie. Une répétition des examens d'imagerie en cas de test positif serait aussi possible pour rechercher une confirmation radiologique ou chirurgicale des lésions.</p>

²⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/c_408961/fr/comprendre-l-evaluation-des-actes-professionnels

7. Conclusions

Maladie fréquente, une endométriose pourrait être observée chez 5 % des femmes en âge de procréer soit 600 à 700 000 femmes entre 18 ans et 50 ans dans le pays. Dans près de 30 % des cas d'endométriose, la douleur pelvienne chronique n'est pas soulagée par le traitement médical basé principalement sur des antalgiques et des traitement hormonaux (pilule oestro-progestative, progestatifs, implants). En cas de lésions superficielles et minimales, type de lésions présentes aussi chez des patientes asymptomatiques et qui donc ne sont pas pathognomoniques de la maladie endométriosique, l'imagerie est classiquement négative ; ce bilan d'imagerie devant comporter une échographie pelvienne en 1^{ère} intention et une IRM pelvienne de référence réalisée ou relue par un expert référent en 2^{ème} intention. Parmi les premières coelioscopies réalisées pour une endométriose, environ 25 % seraient pratiquées pour chercher à confirmer une endométriose incertaine à l'imagerie chez des patientes cliniquement suspectes et motivées pour réaliser cet examen invasif. Depuis 2018, cet examen de dernière intention reste préconisé, mais au cas par cas, par la HAS - CNGOF chez des patientes très douloureuses ayant une probabilité clinique suffisante de maladie, et à la condition qu'un projet thérapeutique chirurgical s'avérant utile lui soit associé dans le cadre d'une décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il existe toutefois à l'heure actuelle une controverse avec un besoin de réponses des acteurs concernés (33) concernant l'intérêt thérapeutique de la chirurgie chez ces patientes ayant des lésions superficielles d'endométrioses, non vues à l'imagerie ; des études randomisées européennes étant en cours depuis 2021 (Danish trial NCT05162794, ESPriT 2 : ISRCTN27244948).

Au sein de la stratégie diagnostique actuelle, le test salivaire se situerait donc en 3^{ème} intention, après les examens cliniques et d'imagerie de 1^{ère} et de 2^{ème} intention, et préalablement à toute coelioscopie afin de distinguer les patientes relevant bien de la coelioscopie (en cas de test positif) de celles devant être réorientées vers la recherche d'une autre étiologie de douleurs pelviennes chroniques afin de leur épargner une exposition aux risques et aux contraintes d'une coelioscopie inutile (en cas de test négatif).

C'est dans ce contexte particulièrement complexe et au vu, tant des performances diagnostiques prometteuses du test, que de l'attente forte des patientes et des professionnels, que le test salivaire Endotest® pourrait trouver sa place pour diminuer le nombre de coelioscopies chez des patientes de plus de 18 ans en âge de procréer, non contrôlées par le traitement médical empirique ou ayant un désir de grossesse, pour des douleurs pelviennes chroniques invalidantes et fortement évocatrices d'endométriose mais qui présentent un bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain comprenant une échographie endovaginale et une IRM pelvienne refaite ou relue par un expert référent d'une filière de soins régionale. L'existence d'une cause gynécologique connue justifiant le recours à la chirurgie coelioscopique, au-delà de la recherche d'une confirmation d'endométriose, ne constitue pas une indication au test salivaire. Aucun autre test biologique ne semble à ce stade avoir montré sa validité clinique basée sur des performances diagnostiques suffisantes chez des patientes suspectes d'endométriose.

Les performances diagnostiques d'Endotest® (sensibilité : 0,95 [0,89-0,98], spécificité : 0,94 [0,88-0,98], valeur prédictive positive (VPP) : 0,86 [0,78-0,91] ; valeur prédictive négative (VPN) : 0,94 [0,89-0,97] pour une prévalence de 49 %) ont été rapportées pour 237 patientes suspectes d'endométriose incluses dans la première étude de validation clinique réalisée par le fabricant. Cette dernière présente un risque de biais et une applicabilité clinique incertaine avec l'outil international QUADAS 2.

Les experts notent que cette étude de validation clinique réalisée par le fabricant ne permet pas de montrer l'impact favorable sur l'état de santé et la prise en charge des patientes et ne correspond pas

complètement à la population relevant d'une coelioscopie dans leur pratique quotidienne (prévalence de l'étude bien inférieure à celle rapportée par les experts). **Selon les experts, de nombreux éléments cliniques non renseignés dans l'étude ne permettent pas de conclure sur l'applicabilité réelle des résultats à la pratique courante.**

La modélisation indirecte de l'impact du test sur la diminution du nombre de coelioscopies inutiles par la méthode des courbes d'analyse de décision et les deux analyses de sensibilité (imputation des données manquantes ou discordantes (sensibilité : 0,94 ; spécificité : 0,86), prévalence fictive de 75 % : valeur prédictive négative : 0,86 ; valeur prédictive positive : 0,98) ne remettent pas en cause la validité clinique du test. Le risque d'erreurs diagnostiques et de fausse réassurance en cas de test négatif (14 % ; VPN = 0,86) étant toutefois à souligner si une prévalence de 75 % est réellement attendue dans cette population restreinte et hautement sélectionnée. Partant des performances diagnostiques, cette modélisation montre un bénéfice net supérieur à la stratégie de référence par défaut « coelioscopie exploratoire pour toutes ces patientes », analyses de sensibilité incluses. En analyse principale, la stratégie avec Endotest® avec un seuil décisionnel raisonnable pour opérer équivaut à tester trois patientes pour éviter (possiblement) une coelioscopie inutile²⁵ à une patiente. En cas de prévalence fictive à 75 %, cette stratégie avec Endotest® équivaut à tester cinq patientes pour éviter (possiblement) une coelioscopie inutile à une patiente.

De plus, il existe une divergence de point de vue parmi les acteurs extérieurs concernant à la fois le champ d'utilisation et les indications d'un test de séquençage haut débit encore coûteuse²⁶ (cf. Figure 8 ci-dessous), l'algorithme décisionnel à établir en cas de test positif ou négatif, mais aussi de l'absence à ce stade de données sur un impact favorable du test sur l'état de santé des patientes ou sur l'organisation des soins dans une situation médicale complexe et non consensuelle.

Les données cliniques disponibles ne permettent donc pas à ce stade de démontrer l'utilité clinique (impact clinique et décisionnel sur l'état de santé et/ou la prise en charge des soins des patientes) d'Endotest®. L'ensemble de ces éléments soulignent que le développement clinique devrait porter maintenant sur un volet « interventionnel » (ou expérimental) avec ce test salivaire.

Au total, si Endotest® présente un très fort potentiel souligné par les experts et des performances diagnostiques validées, une étude complémentaire, indépendante, à caractère confirmatoire, de plus haut niveau de preuve et applicable aux critères relevant des recommandations françaises existantes de la HAS, s'avère donc nécessaire pour démontrer l'utilité clinique du test et ainsi pouvoir répondre aux attentes importantes des patientes et des cliniciens, quant à son usage dans la pratique.

La Haute Autorité de santé souligne, en accord avec l'ensemble des parties consultées, le caractère novateur indéniable d'Endotest® dans l'indication considérée (biomarqueurs recherchés, technologies utilisées), son caractère non invasif (prélèvement salivaire), et son potentiel à pouvoir couvrir un besoin médical insuffisamment couvert dans cette indication, comme le suggèrent les dernières données de performances diagnostiques d'Endotest®. Par ailleurs, Endotest® est en phase précoce de diffusion en France et n'a jamais fait l'objet d'une prise en charge par la collectivité.

²⁵ Selon les hypothèses de modélisation retenues. Il s'agira de confirmer par l'étude demandée *infra* que ces coelioscopies évitées peuvent en effet être considérées comme inutiles.

²⁶ De l'ordre de 750 euros, à comparer aux 70 euros d'une échographie pelvienne et aux 300 euros d'une IRM pelvienne (selon l'étude du fabricant FEREIR et al 2023) (26).

Si la prise en charge pérenne d'Endotest® ne peut encore être envisagée à ce stade, Endotest® est néanmoins susceptible de répondre favorablement aux critères d'éligibilité du forfait innovation tels qu'énoncés par l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale. Ce dernier pourrait alors permettre un accès précoce et sécurisé au test, avec une prise en charge dérogatoire conditionnée à la réalisation de l'étude d'utilité clinique. Cette dernière pourrait permettre d'apporter à la Haute Autorité de santé les données critiques manquantes requises pour une prise en charge pérenne de droit commun. De plus, comme le prévoit l'article R.165-73 du code de la sécurité sociale, le recours au forfait innovation permettrait également de donner un accès plus large à Endotest® dans l'indication susmentionnée pour des patientes au-delà de celles incluses dans l'étude d'utilité clinique.

La Haute Autorité de santé propose donc la réalisation d'une étude d'utilité clinique prospective, interventionnelle et comparative diagnostique évaluant l'impact décisionnel sur la prise en charge des patientes avant-après le résultat du test chez toutes les patientes (*change-in-management study*). Celles-ci réaliseraient toutes le test salivaire et seraient suivies cliniquement avec un recul de quelques mois. L'objectif principal serait la diminution du nombre de coelioscopies inutiles découlant de la décision finale partagée avec la patiente, que l'on associerait, dans le même temps et sur un nombre suffisant de patientes, à d'autres éléments informatifs sur la stratégie de prise en charge (autres modalités thérapeutiques, expérience de soins, performances diagnostiques, qualité de vie...).

La Haute Autorité de santé souligne également l'importance de l'implication des professionnels de santé et des patientes dans le processus d'élaboration du protocole de l'étude d'utilité clinique. Dans le cadre de ses actions d'accompagnement, la HAS pourra assurer un soutien méthodologique lors de l'élaboration de cette étude.

Enfin, en complément de l'étude d'utilité clinique, la Haute Autorité de santé souhaiterait disposer des éléments complémentaires suivants :

- l'accès aux données de répétabilité et de reproductibilité des résultats du test chez une même patiente à des moments différents du cycle et de normalisation du test au décours d'une résection chirurgicale complète (en cas de surveillance de la récurrence) ;
- une enquête de pratiques au sein des professionnels de santé pour estimer le volume de prescription du test dans la population cible de la HAS (avant une coelioscopie) et au-delà du cadre restreint de celle-ci (en aval d'un bilan d'imagerie non contributif) ;
- une enquête d'acceptabilité des patientes « IRM négative ou incertaine tout venant » sur les enjeux proposés par cette étude de confirmation et les suites du test en cas de test négatif ou positif (*via* l'aide d'une association de patientes par exemple).

Place de l'Endotest® au regard de la littérature

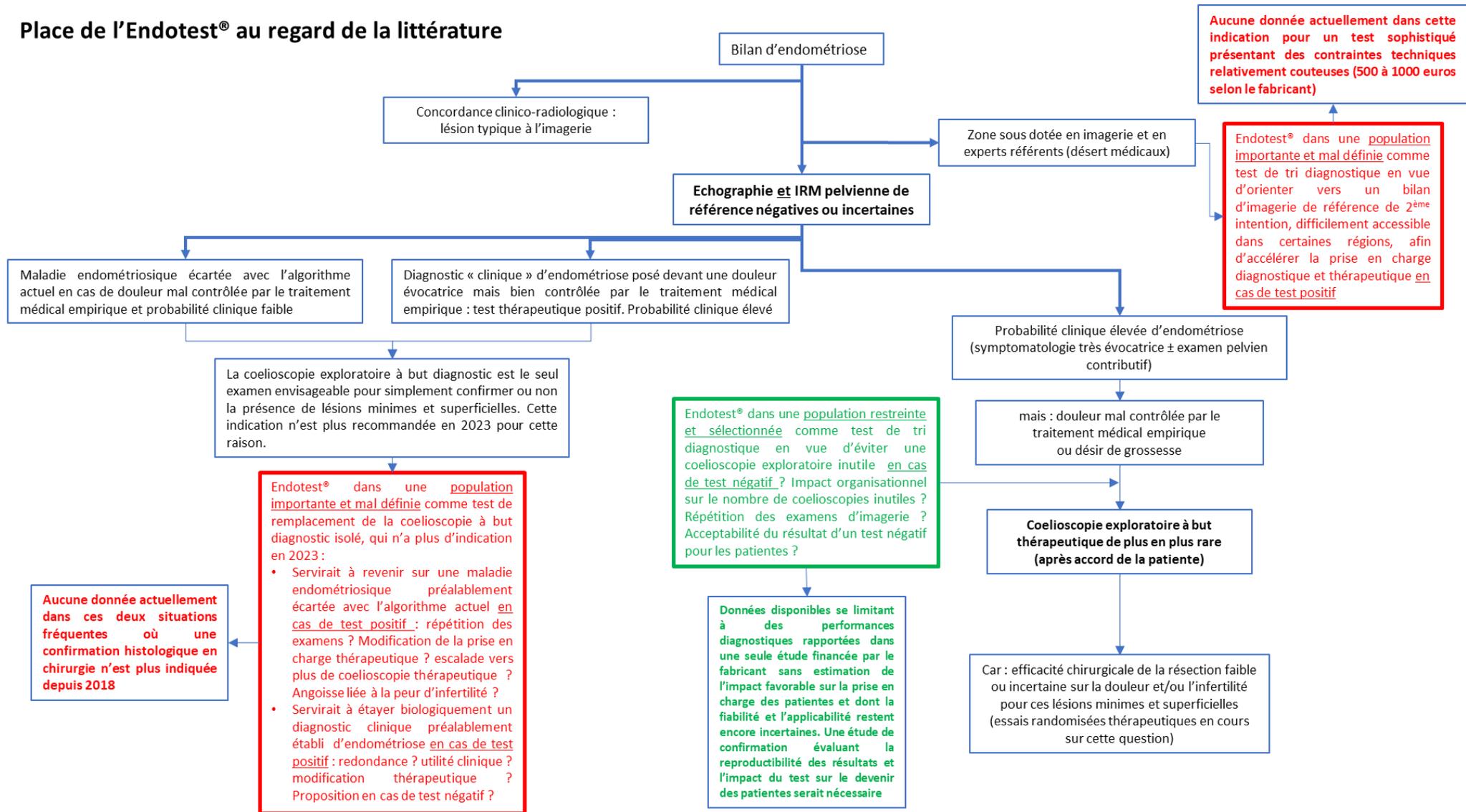


Figure 8. Etat des lieux des utilisations possibles du test salivaire au regard des données disponibles et des questions restant en suspens

Table des annexes

Annexe 1. Compte rendu de la consultation de cadrage de l'association ENDOFRANCE le 20 septembre 2023	45
Annexe 2. Compte rendu de la consultation de cadrage de l'association ENDOMIND le 20 septembre 2023	47
Annexe 3. Analyse critique détaillée du risque de biais et de l'applicabilité de l'étude ENDOmiARN salive test à l'aide de l'outil international QUADAS 2	49
Annexe 4. Synthèse de la consultation des experts externes	52
Annexe 5. Réactions du CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale (rapport des relecteurs + addendum du CNP)	57
Annexe 6. Réactions du CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)	63
Annexe 7. Réactions du CNP de biologie médicale	64
Annexe 8. Réactions de l'association de patientes Endofrance	65
Annexe 9. Réactions de l'association de patientes Endomind	66

Annexe 1. Compte rendu de la consultation de cadrage de l'association ENDOFRANCE le 20 septembre 2023

Type de réunion : Audition par visioconférence par TEAMS

Date : 20 septembre 2023

Mme CANDAU Yasmine, présidente ENDOFRANCE

Ce compte-rendu a été relu et validé à distance par l'association ENDOFRANCE.

OBJET : DESCRIPTION DU CONTEXTE GENERAL DE LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE L'ENDOMETRIOSE ET DES BESOINS RESSENTIS DU POINT DE VUE DES PATIENTES DE L'ASSOCIATION

Selon votre association, pourriez-vous décrire le contexte actuel et les besoins ressentis des patientes vis-à-vis de la prise charge diagnostique des douleurs pelviennes chroniques en France susceptibles d'être en lien avec une endométrie ?

Réponse de l'association :

Depuis les recommandations HAS/CNGOF de 2017, la chirurgie exploratrice en cas de discordance clinico-radiologique serait peu - et de toutes les façons - de moins en moins utilisée pour faire le diagnostic d'endométriose. Selon l'association, la réponse des symptômes à l'instauration d'un traitement d'épreuve par hormonothérapie (appelé aussi « phase de test thérapeutique ») serait actuellement la référence en matière diagnostique, en l'absence d'imagerie contributive (échographie pelvienne + IRM pelvienne). La plupart des patientes seraient explorées par l'imagerie sous hormonothérapie instaurée dans un but thérapeutique et symptomatique. L'aménorrhée secondaire à la prise d'un contraceptif en continu lors du cycle serait alors majoritaire. En 2023, la chirurgie exploratoire serait donc réalisée principalement à but thérapeutique en cas de résistance des douleurs de la patiente à un traitement médical bien conduit après plusieurs lignes d'antalgiques et d'hormonothérapies insuffisamment efficaces. Le traitement des lésions d'endométriose confirmées visuellement se ferait dans le même temps opératoire.

Parmi les cas « complexes » (cas présentant une discordance clinico-radiologique), le traitement d'épreuve par hormonothérapie est donc réalisé précocement à but diagnostique (« confirmation dite probabiliste ») et thérapeutique afin d'améliorer en parallèle et rapidement le confort de vie des patientes en soulageant leurs symptômes.

L'association rappelle qu'un test biologique ne dispenserait pas d'une IRM pour dresser une cartographie des lésions, dans le projet de soins (notamment si chirurgie après échec de traitement).

Selon leurs habitudes et leurs préférences, les patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques compatibles avec une endométriose seraient examinées en 1^{ère} intention par des médecins généralistes, des sages femmes ou des gynécologues.

L'association rappelle qu'au-delà du diagnostic, c'est l'errance médicale (et donc la formation des médecins à continuer à améliorer et à privilégier) qui nuit à la qualité de vie. Un diagnostic sans une prise en charge adaptée derrière ne sert à rien à la patiente si elle ne sait pas comment vivre avec sa pathologie.

De plus en plus de généralistes ou de sages femmes rejoignent les filières de soins « endométriose » pour orienter les patientes rapidement vers un radiologue spécialisé ou pour débiter un traitement de 1^{ère} intention (antalgique de niveau 1 + hormonothérapie). Les patientes non clairement diagnostiquées mais suivies et traitées de façon probabiliste en cabinet de ville par un praticien seraient importantes.

Le traitement repose sur le traitement médicamenteux, les soins de support (centre de la douleur, kinésithérapie...) ; la chirurgie étant proposée en dernier recours en cas d'échec médical avec des douleurs invalidantes.

Les douleurs auraient tendance à s'aggraver avec le temps en cas d'impasse thérapeutique ou d'errance médicale (une chronicisation neuropathique est alors possible).

Certaines patientes pourront avoir plusieurs lignes de traitement médicamenteux successifs (type de pilule, antalgiques actifs sur la douleur neuropathiques par exemple) avant d'être soulagées et éviter ainsi la chirurgie dans les formes sévères et résistantes. Les bloqueurs ovariens (ménopause artificielle) seraient de moins en moins prescrits ; une certaine inquiétude des patientes sur ce type de traitement hormonal serait également observée.

Selon l'association, les freins actuels à une prise en charge rapide et adaptée seraient :

l'absence de formation de certains généralistes non sensibilisés à la recherche d'endométriose dans leur pratique ;

le délai d'attente (\approx 6 à 9 mois) pour obtenir une imagerie de 2ème intention réalisée par un spécialiste ou en centre spécialisé si nécessaire (échographie et IRM pelviennes) ;

le délai pour obtenir une consultation en centre anti douleur (\approx 12 mois) ;

un sentiment de perte de confiance dans la capacité de la médecine à résoudre leur symptômes.

Pour limiter les délais d'attente et accélérer les décisions, les coupes d'IRM pelvienne peuvent être réalisées en centre non spécialisé pour être ensuite relues par un radiologue spécialisé ultérieurement. L'association peut aussi orienter une patiente en errance diagnostique vers un algorithme clinique en ligne pour quantifier son risque clinique d'endométriose et le présenter ainsi à son médecin traitant.

En pratique, une patiente avec des signes évocateurs d'endométriose mais présentant des imageries de 2ème intention non contributives (cas complexe) se verrait réorientée vers une recherche de diagnostic différentiel pour identifier la cause des symptômes et adapter le traitement spécifique en conséquence. Une congestion pelvienne ou un syndrome des ovaires polykystiques serait fréquemment recherché dans ce cas. Les patientes en impasse diagnostique pourraient se voir réaliser d'autres examens plus invasifs allant jusqu'à la coelioscopie exploratoire.

Selon l'association, la priorité reste le soulagement des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie, mais poser le diagnostic d'endométriose ou de toute autre cause gynécologique est aussi une demande fréquente des patientes à travers les remontées par mail (l'association reçoit 45 000 mails par an, de demande d'explications de la maladie, ou demande d'orientation vers des professionnels compétents).

Selon l'association, il n'y aurait pas de raison évidente à leur connaissance pour distinguer adénomyose (forme intra utérine) et endométriose (extra utérine) et exclure la recherche d'adénomyose du développement d'un nouveau test biologique.

Si un test biologique idéal existait, il permettrait (si test est positif) de confirmer un diagnostic complexe d'endométriose (en particulier en cas d'imageries non contributives) en vue de poursuivre la phase d'adaptation du traitement médical avec une meilleure acceptation de la patiente en dépit d'une résistance initiale au traitement ou (si le test est négatif) d'orienter plus rapidement l'équipe médicale vers une recherche de diagnostic différentiel gynécologique ou autres par d'autres examens dont la chirurgie exploratoire

Le refus de l'échographie endovaginale serait très rare (amplification des douleurs lors de l'examen). Les remontées de refus de l'IRM pelvienne pour claustrophobie seraient peu fréquentes mais d'autres questions remonteraient en lien avec l'injection de gadolinium et ses conséquences.

L'association précise que les études disponibles pour un nouveau test biologique de l'endométriose ne devraient pas porter sur des patientes dont le diagnostic est déjà connu de longues dates comme celles atteintes et suivies pour une endométriose dans les centres spécialisés.

Annexe 2. Compte rendu de la consultation de cadrage de l'association ENDOMIND le 20 septembre 2023

Type de réunion : Audition par visioconférence (TEAMS)

Date : 20 septembre 2023

Mme SARACCO Priscilla, directrice générale de l'association ENDOMIND

Ce compte-rendu a été relu et validé à distance par l'association ENDOMIND.

OBJET : DESCRIPTION DU CONTEXTE GENERAL DE LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE L'ENDOMETRIOSE ET DES BESOINS RESSENTIS DU POINT DE VUE DES PATIENTES DE L'ASSOCIATION

Selon votre association, pourriez-vous décrire le contexte actuel et les besoins ressentis des patientes vis-à-vis de la prise en charge diagnostique des douleurs pelviennes chroniques en France susceptibles d'être en lien avec une endométriose ?

Réponse de l'association :

Selon l'association, le chiffre de 7 à 10 ans d'errance diagnostique serait biaisé et devrait être revu à la baisse. Il serait plutôt lié à l'établissement d'un diagnostic posé depuis peu chez des patientes en errance diagnostique depuis de nombreuses années. Les nouvelles et plus jeunes patientes seraient maintenant plus précocement diagnostiquées en France.

Selon l'association, l'arrêt des soins au cours de la prise en charge des douleurs pelviennes chroniques serait lié aux différents blocages allongeant le délai du diagnostic d'endométriose.

Selon l'association, l'errance des patientes serait liée :

- à une perte de confiance dans le système médical vis-à-vis du traitement de la douleur et au manque de programme d'éducation thérapeutique pour aider les patientes à mieux comprendre leur maladie ;
- au manque de possibilité de proposer une prise en charge complémentaire des autres troubles au-delà des douleurs de règles (mal de jambes, troubles digestifs...) ;
- à un risque perçu de violence gynécologique lors des examens.

Si le premier soulagement est le contrôle de la douleur par un traitement médical efficace, un autre soulagement psychologique (mais plus temporaire) est le diagnostic de la maladie.

Selon l'association, cette confirmation de la maladie permettrait d'améliorer :

- l'acceptation et la meilleure compliance des patientes aux traitements médicamenteux et autres soins de support disponibles (nutrition, kinésithérapie...)
- l'accès à certaines aides sociales (RQTH, AAH) ;
- l'accès aux projets d'accueil individualisés lors de la scolarité.

L'exclusion de l'endométriose pourrait permettre de rassurer la patiente et son entourage vis-à-vis du risque d'infertilité et d'éviter des lignes de traitement inutiles.

Un nouveau test biologique aux performances idéales devrait pouvoir exclure les patientes n'ayant pas d'endométriose mais qui restent de longues années inutilement en situation d'errance diagnostique pour leur proposer une prise en charge plus adaptée en lien avec un diagnostic différentiel par exemple :

- la chronicisation d'une dysménorrhée primaire,
- une lésion autre au décours de la chirurgie exploratrice,
- un syndrome d'ovaire polykystique,
- une hypersensibilité centrale pelvienne,

- un syndrome myofascial,
- une vestibulodynie,
- une colopathie fonctionnelle,
- un syndrome vésical douloureux,
- une congestion pelvienne.

Selon l'association, un nouveau test biologique (même performant) ayant un résultat négatif ne permettrait pas d'arrêter la prise en charge diagnostique d'une patiente mais permettrait de la réorienter à la recherche d'un diagnostic différentiel. Dans l'idéal, un nouveau test performant serait préférablement proposé au plus tôt dans la vie d'une femme ayant des douleurs pelviennes chroniques complexes.

En effet, les patientes peuvent se voir prescrire plusieurs lignes thérapeutiques successives (hormonothérapie + antalgiques), le plus souvent différentes entre les praticiens. Une phase de test thérapeutique d'épreuve durerait au minimum 3 mois pour évaluer l'efficacité. Un risque de chronicisation de douleur serait possible en cas de manque de proposition thérapeutique ou de proposition inadaptée du praticien.

L'échographie endovaginale peut être douloureuse chez ces patientes (amplification des douleurs lors de l'examen). Cet examen serait moins contributif avec un radiologue non spécialisé.

Concernant l'IRM pelvienne, le problème principal serait l'introduction de gel dans le vagin et dans l'anus sans information préalable des patientes. Une consultation d'annonce du radiologue devrait être prévue pour expliquer le compte rendu de l'examen ; ce qui est actuellement rare. Un examen non contributif ne veut pas dire qu'il n'y a pas d'endométriose.

Bien que la coelioscopie exploratrice à but diagnostique ne soit plus recommandée depuis 2017, il existerait toujours des patientes avec des examens non contributifs (cas complexe) et présentant des signes très évocateurs d'endométriose qui cherchent une confirmation chirurgicale réalisée par des gynécologues non spécialisés et peu regardants. Il y a donc un besoin d'examen performant orientant vers les diagnostics différentiels de l'endométriose, notamment pour faire la distinction entre endométriose et trouble fonctionnel pelvien en l'absence de lésion retrouvée à l'imagerie.

Toutes les spécialités concernées (généralistes, gynécologues) seraient touchées par un manque de sensibilisation et de compétence sur l'endométriose. A titre d'exemple, le programme de l'internat de médecine a intégré ce cours seulement en 2020 et un DIU endométriose a été créé en 2019 (gynécologues, algologues, généralistes, sages femmes).

Les sages femmes seraient de mieux en mieux formées et sensibilisées suivant un certain nombre de ces patientes en activité libérale de ville (selon l'association, 66% des inscrits au MOOC endométriose en île de France seraient une sage-femme).

L'adénomyose de la femme de plus de 40 ans se situerait dans le cadre du vieillissement utérin et l'hystérectomie est le traitement efficace.

Chez une femme de 20 ans, l'adénomyose serait une endométriose intra utérine dont les traitements seraient beaucoup moins efficaces et des situations d'errance diagnostique plus fréquentes.

Annexe 3. Analyse critique détaillée du risque de biais et de l'applicabilité de l'étude ENDOmiARN salive test à l'aide de l'outil international QUADAS 2

Patient Selection

A. Risk of Bias	
Patient Sampling	Groupe 2 de 237 patientes dont le caractère consécutif n'est pas attesté ("convenience series") au sein d'une étude multicentrique (5 centres experts ont recrutés plus de 10 patientes, 87 % de l'effectif). Les patientes sont toutes suspectes d'endométriase avec discordance clinico-radiologique et opérées par coelioscopie exploratoire (après concertation pluridisciplinaire). Tous les patientes avec un résultat salivaire valide et opérées disposant donc d'un examen de référence ont été analysées. Il reste un doute sur n=7 exclusions a posteriori de patientes opérées mais sorties des trois groupe d'inclusion. D'autres exclusions ont eu lieu chez des patientes sans indication chirurgicale
Est ce que l'échantillon inclus était consécutif ou tiré au sort ?	Unclear
Est ce le schéma d'étude cas témoin a été évité dans ce groupe ?	Yes
Est ce que l'étude a évité des exclusions inappropriées (certaines formes de patientes opérées avec un résultat salivaire) ?	Yes
Could the selection of patients have introduced bias?	Unclear risk
B. Concerns regarding applicability	
Patient characteristics and setting	n= 255 patientes incluses (4 échecs techniques du test, 14 non opérées) n= 237 patientes analysées 95% rASRM I-II 59% endométriase superficielle / 1 seul endométriome 22% autres causes gynécologiques retrouvées (chirurgie programmée pour cette lésion également ?)
Est ce que les patientes opérées de l'étude avec discordance clinico-radiologique de l'étude correspondent bien à des cas complexes de centres référents ?	Yes
Ces patientes opérées avaient elles une indication de chirurgie exploratoire sans autre justification médicale que la recherche d'endométriase ? (= 22% d'autres causes retrouvées)	Unclear
Are there concerns that the included patients and setting do not match the review question ?	Unclear concern

ENDOTEST

A. Risk of Bias	
Est ce que les résultats de l'ENDOTEST ont été interprétés sans connaître les résultats de la chirurgie exploratoire (examen de référence)	Yes
Le seuil de positivité d'ENDOTEST a-t-il été pré-spécifié ?	Yes
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	Lowrisk

B. Concerns regarding applicability	
Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question ?	Low concern

Reference Standard

A. Risk of Bias	
Target condition and reference standard(s)	Lésion cible = visualisation macroscopique d'une lésion d'endométriose en peropératoire avec ou sans preuve histologique (biopsie) Examen de référence : coelioscopie exploratoire avec examen complet de cavité abdominale (compte rendu opératoire et anatomopathologique)
Est ce que l'examen de référence est susceptible de classer correctement la lésion cible (endométriose) ?	Yes
Est ce que les résultats de l'examen de référence ont été interprétés sans connaître le résultat d'ENDOTEST ?	Yes
Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	Lowrisk

B. Concerns regarding applicability	
Dans le cadre d'un amendement au protocole, l'examen de référence a-t-il été interprété conformément à la pratique courante ? (= revue médicale des cas difficiles si un des compte rendu était manquant par un des 4 investigateurs du centre référent de TENON)	Unclear
Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the question?	Unclear concern

Flow and Timing

A. Risk of Bias	
Flow and timing	
Est ce que l'intervalle entre le prélèvement salivaire et l'examen de référence était approprié (= prélèvement préopératoire) ?	Yes
Est ce que toutes les patientes analysées ont eu l'examen de référence (chirurgie) ?	Yes
Est ce que toutes les patientes incluses ont été retenues dans l'analyse finale ? (=4 échecs, 14 non opérées, 7 possibles exclusions a posteriori)	Unclear
Could the patient flow have introduced bias?	Unclear risk

Annexe 4. Synthèse de la consultation des experts externes

Date de la consultation (audition) : 15 novembre 2023

Experts :

M. le Dr EGEA Grégory, biologiste médical, génétique (Groupe INNOVIE, Clermont-Ferrand) ;

M. le Pr FAUCONNIER Arnaud, gynécologue chirurgien (CH de Poissy) ;

M. le Pr FRITEL Xavier, gynécologue chirurgien (CHU de Poitiers) ;

Mme. le Dr MILLISCHER Anne-Elodie, radiologue spécialisée dans l'imagerie de la femme (IFEEN, Institut de la Femme et de l'Endométriose, Paris).

Service :

M. le Dr CARBONNEIL Cédric, chef de service (HAS-SEAP) ;

M. le Dr CHAMBON Yann, chef de projet (HAS-SEAP).

Contexte de l'audition

En complément du projet de rapport, une liste de questions a été fournie afin de servir de base préparatoire aux échanges. Les réponses et les divers commentaires apportés par les experts en audition ont été synthétisés ci-dessous. La réunion s'est déroulée dans un format hybride par visioconférence TEAMS et en présentiel. L'existence de nouveaux liens d'intérêt à faire connaître avec le fabricant ou dans le domaine de l'endométriose a été demandée au début de la réunion sans déclaration nouvelle des experts présents.

Ce compte-rendu a été relu et validé à distance par les quatre experts présents lors de cette consultation.

Consultation des experts externes

Synthèse :

Les experts n'ont pas formulé de remarques sur la clarté, la cohérence et la pertinence médicale du document ni sur l'algorithme clinique proposé dans le projet de rapport. Les remarques ont porté sur les données de l'étude de validation et sur les enjeux actuels de la prise en charge de l'endométriose chirurgicale, qui reste une situation complexe.

Une coelioscopie exploratoire devant un bilan d'imagerie négatif ou incertain à la fois complet (échographie + IRM pelvienne obligatoire) et bien conduit (experts référents de la filière) chez une patiente douloureuse en impasse thérapeutique est envisageable si le seuil décisionnel pour opérer est suffisamment élevé, compte tenu de l'estimation de la probabilité clinique de la patiente, atteignant alors un « seuil thérapeutique » (probabilité de diagnostiquer une endométriose minime de l'ordre de 70 à 80 % des cas dans les grands centres endométriose) et non pas « diagnostique » (probabilité inférieure à ce seuil thérapeutique et de l'ordre probablement de 50 % ou moins) pour au moins cinq raisons qui ont été discutées : l'exposition aux risques et aux contraintes d'une chirurgie inutile chez trop de patientes en cas de bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain en cas de recours à un seuil décisionnel dit « diagnostique », la faible relation causale entre l'existence de lésions minimales et superficielles découvertes en peropératoire et la sévérité des symptômes douloureux ressentis par ces patientes (lésions présentes mais pas de « maladie endométriosique »), la réponse thérapeutique à la chirurgie de résection souvent insatisfaisante et qui nécessite de poursuivre le traitement médical multimodal de la douleur débuté en préopératoire, la majoration possible des symptômes douloureux

en postopératoire dans certains cas, la déception majorée chez ces patientes en cas de bilan chirurgical négatif, donc non concluant de leur point de vue.

Toutefois, les experts reconnaissent que certaines des interventions chirurgicales réalisées encore actuellement en France soient réalisées en fin de compte « à but diagnostic » (contrairement aux recommandations françaises), sous la pression de patientes douloureuses en impasse thérapeutique et désireuses de confirmer le diagnostic anatomiquement par le seul moyen restant. Bien que prometteur compte tenu des performances diagnostiques rapportées (sensibilité : 0,95, spécificité : 0,95) et répondant à une attente réelle des cliniciens, le contexte médical actuel pose à ce stade la question pour les experts de l'impact organisationnel et clinique favorable à confirmer du test et du niveau d'acceptabilité des patientes (les plus motivées) vis-à-vis de son résultat - par exemple négatif - et qui orienteraient les patientes vers une poursuite de la prise en charge médicale multimodale d'une pathologie fonctionnelle (sensibilisation pelvienne), privée d'une possibilité (pour certaines lorsque c'est le motif premier de leur consultation) d'infirmier définitivement ce diagnostic par une coelioscopie de dernier recours. Chez des patientes douloureuses²⁷ avec une imagerie non concluante en général, les experts notent par ailleurs que l'utilisation mal codifiée de ce type de test pourrait augmenter paradoxalement le nombre de coelioscopies exploratoires pour des lésions minimales en cas de résultat positif (ce qui n'est ni conforme aux recommandations françaises, ni recherché par les cliniciens).

Selon eux, cette situation hétérogène et mal codifiée par rapport aux recommandations françaises fragilise toute velléité d'extrapolation clinique basée à ce stade sur des données préliminaires et des hypothèses mais devrait pousser a contrario la recherche à évaluer concrètement l'impact de ce type de test (salivaire ou autres) sur les décisions qui seront réellement prises en accord avec la patiente et sur l'amélioration tangible de cette prise en charge favorisant le bien-être des patientes par rapport à la stratégie existante. Pour ces formes minimales d'endométriose établies seulement par la coelioscopie, la question de la distinction à considérer pour un test potentiellement utile entre endométriose « histologique » et endométriose « maladie » (c'est-à-dire responsable des symptômes) s'est posée aux experts.

Selon les experts, le prescripteur cible théorique pour ce type de test, une fois l'utilité clinique démontrée (cf. infra), devrait être réservé à une décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire (gynécologue chirurgien, gynécologue médical et radiologue spécialisé) dans un centre de référence.

Selon les experts, la recherche clinique portant sur ce type de test devrait être maintenant interventionnelle (ou expérimentale) avec un essai de stratégie, se focalisant sur la capacité du test à prédire une réponse favorable à la chirurgie pour ces formes minimales (marqueur prédictif) sur des critères d'évolution de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie ou bien à surveiller l'évolution de la maladie pour d'autres²⁸. Des données de reproductibilité du test chez une même patiente ou sur une même échantillon salivaire serait également nécessaire.

Les experts notent l'absence de données dans l'étude proposée par le fabricant concernant les critères d'inclusion (discordance clinico-radiologique non détaillée) et la localisation des lésions préalablement visualisées à l'imagerie pour comprendre la faible prévalence d'endométriose découverte en peropératoire (49 %), l'existence de critères d'exclusion non explicables de leur point de vue (exclusion des lésions du torus ou des ligaments utéro sacrés ou superficielles isolées pourtant peu visibles à l'imagerie et fréquentes dans la population cible du test), le peu de patientes incluses (n = 237) relativement à l'hétérogénéité des formes d'endométriose rapportées dans l'étude notamment en cas d'analyses de sous-groupes par phénotype (données non rapportées par ailleurs) et enfin l'absence de données d'impact décisionnel et de suivi clinique pourtant nécessaire à connaître dans la situation complexe actuelle.

Selon eux, une étude complémentaire confirmatoire et indépendante de plus haut niveau de preuve et applicable aux recommandations françaises de la HAS pour démontrer l'utilité clinique du test serait donc envisageable, du fait de la validation des performances cliniques du test avec l'étude ENDOMiARN salive test en dépit du manque de plausibilité biologique préalable (découverte par la méthode du machine learning) et même devenue particulièrement nécessaire au regard de l'attente importante des cliniciens et des patientes relatif à son usage dans la pratique.

²⁷ Un expert va même au-delà en anticipant une demande de tests par les patientes atteintes d'une forme bien contrôlée par le traitement médical multimodal afin de confirmer leur statut endométriosique. Dans ce cas, la possibilité d'observer des escalades chirurgicales « à but diagnostic » serait envisageable aussi pour cette catégorie de patientes.

²⁸ L'étude de la négativation du résultat des tests préalablement positifs au décours d'une coelioscopie thérapeutique d'exérèse complète serait aussi très informative pour évaluer la capacité de surveillance du test.

Argumentaire connexe :

Une discussion a eu lieu concernant le diagramme de flux des patientes de l'étude ENDOMiARN salive test, l'étude de validation proposée par le fabricant. L'un des rationnels soutenus par le fabricant et le besoin médical exprimé par les patientes est de permettre la désescalade chirurgicale grâce au test. Les performances diagnostiques sont perçues par les experts comme impressionnantes mais pas concluantes, pour différentes raisons. Certains experts ont proposés l'idée de se rapprocher des gynécologues suisses pour connaître l'utilisation qui serait faite du test et de ses performances « en vie réelle » le cas échéant, test d'ores et déjà accessible en Suisse sur un financement non spécifique et sans qu'une évaluation technologique nationale n'ait été encore réalisée²⁹.

Si le test est prometteur et son utilisation future est attendue, la réserve majeure rapportée par les experts correspond au caractère préliminaire et manquant d'informativité des données actuelles de cette étude de validation pour renseigner l'objectif d'utilisation du test avant une coelioscopie exploratoire (pratiques hétérogènes et mal codifiées sur le terrain, avec de rares indications résiduelles aujourd'hui en France), pour comprendre le profil clinico-radiologique et l'indication proposée aux patientes incluses dans l'étude, quantifier l'impact favorable du test sur la désescalade chirurgicale et le mieux-être des patientes et identifier sa place dans l'algorithme clinique existant. A titre d'exemple, la réalisation du bilan d'imagerie dans l'étude était 10 % sans IRM, 77 % sans échographie et deux patientes sans imagerie.), Ne sachant pas la place et l'objectif d'utilisation précis au regard des données préliminaires et partiellement informatives, le risque identifié en cas de trop large diffusion du test dans une population mal définie est l'augmentation paradoxale du nombre des coelioscopies de confirmation (ce qui est le contraire de l'objectif initial). Chez les patientes douloureuses avec un diagnostic incertain négatif ou incertain à l'imagerie, le test positif dans près de 50 % des cas pourrait donc générer indirectement de nombreuses escalades chirurgicales paradoxales, contraires aux recommandations françaises, pour des lésions minimales et superficielles (non vues à l'IRM et à l'échographie de référence) et donc peu susceptibles de répondre à la résection chirurgicale et une répétition des imageries négatives par d'autres centres à la recherche d'une lésion typique. Autre perspective, l'utilisation de ce type de test chez les adolescentes pour identifier avec un test positif les patientes très douloureuses à IRM négatif (lésion minimale et superficielle plus probable) afin de les surveiller régulièrement ; cette situation de lésion superficielle sans indication chirurgicale a été exclue de l'étude de validation du test. La question de la répétition d'un test préablement négatif a été abordée mais sans que les données de l'étude puissent y répondre.

Le diagnostic différentiel à l'endométriose minimale est le syndrome de sensibilisation pelvienne. Les patientes opérées en pratique pour une coelioscopie exploratoire sont probablement des patientes au diagnostic indéterminé en errance médicale, avec douleur invalidante, qui préfèrent être explorées chirurgicalement pour connaître au bout du parcours, leur diagnostic, ce qui est fréquemment en dehors des indications de la HAS. Un diagnostic positif en peropératoire est reçu plus favorablement par les patientes qu'un diagnostic éliminant une endométriose, c'est-à-dire pour un diagnostic d'élimination cause de douleur fonctionnelle (en l'absence de lésion visible ou causale en chirurgie).

Une étude confirmatoire complémentaire avec une exigence méthodologique supérieure et une pertinence médicale du schéma d'étude (critères d'inclusion), permettant d'évaluer l'utilité clinique du test sur une amélioration de la prise en charge ou sur le bien-être des patientes, serait nécessaire. La plausibilité biologique du test a été discutée également au regard d'un domaine de recherche relativement décevant depuis 25 ans (micro-ARN), et de la méthode de développement du test basée sur des analyses statistiques sophistiquées sans apport de la littérature qui mériterait aussi pour cette raison une réplication des résultats par une équipe indépendante.

A contrario, un test qui pourrait pour certains chercher à prédire la réponse chirurgicale dans ces cas incertains en impasse thérapeutique serait une voie à explorer particulièrement (marqueur prédictif de réponse à la chirurgie). Le test pourrait permettre aussi d'orienter vers une prise en charge plus « poussée » (de référence) en cas de bilan d'imagerie initialement non contributif mais qui serait réalisé par des non spécialistes hors des filières de soins dans les zones sous-dotées médicalement.

Les experts remettent en cause l'indication de réaliser dans l'étude une coelioscopie exploratoire ou « diagnostique » en l'absence de lésion visible à l'imagerie en France (« maladie minimale superficielle »), notamment parce que l'intérêt thérapeutique serait faible sur les douleurs en cas de résection d'atteinte superficielle

²⁹ La HAS a réalisé une recherche complémentaire auprès des autorités suisses (agence d'évaluation, organisme payeur concerné : la LAMal) vis-à-vis de l'utilisation de ce test qui remonte une absence de remboursement en Suisse et une absence d'évaluation technologique à ce jour pour Endotest®.

exclusive. Sur ce point, les recommandations européennes ne sont pas aussi claires qu'en France. Cela dépendrait en partie des limites d'accessibilité dans certains pays au parc d'IRM et à des échographies de référence qu'en France, et un système de remboursement différents entre les pays. Les grands centres ne réaliseraient plus, ou très peu dans de rares cas, de coelioscopies diagnostiques en l'absence de lésion ou devant une lésion minime et incertaine à l'imagerie (un cas sur 40 à 50 dossiers présentés en staff à imagerie négative ou incertaine serait opéré à Cochin). La symptomatologie clinique serait alors très caractéristique et invalidante.

Un bilan d'imagerie sous-optimal négatif ou incertain et réalisé hors des centres de la filière de soins n'a pas la même valeur qu'un bilan non contributif réalisé par un radiologue ou gynécologue « généraliste ».

La présence d'une lésion minime d'endométriase en chirurgie (superficielle) ne ferait pas la preuve de son caractère symptomatique, et le traitement chirurgical de ces femmes ne serait pas si efficace que cela (faible réponse thérapeutique en général), voire sensibiliserait la patiente, ce qui remet en cause l'intérêt de la coelioscopie exploratoire à la recherche de lésions minimales non ou mal caractérisées à l'imagerie.

Les experts considèrent que dans ce contexte, en dehors des cas typiques, il est important de pouvoir démontrer l'amélioration de la prise en charge et de la décision thérapeutique au-delà du diagnostic de lésions minimales en chirurgie.

Dans les deux groupes exclus (cas et témoins), les patientes du groupe 1 (cas) avaient un statut endométriose déjà connue à l'imagerie ou en peropératoire (prévalence E+ : 98 %), et les patientes du groupe 3 étaient opérées pour une autre cause gynécologique (prévalence E+ : 25 %). Les patientes du groupe 2 (groupe d'intérêt) semblaient incluses prospectivement avant de connaître le statut de la maladie (étude transversale) ; plus fidèle à la vie réelle en termes d'applicabilité des résultats.

Un des chirurgiens a demandé la valeur du rapport de vraisemblance négatif du test dans le groupe 2 (RV négatif : 0,05 en analyse principale ; RV positif : 16 et RV négatif : 0,1 en analyse de sensibilité).

Les critères d'inclusion des patientes suspectes d'endométriase de l'étude de validation leur semblent trop imprécis. Le critère « discordance clinico-radiologique » avec une indication chirurgicale prise en réunion de concertation pluridisciplinaire ne permet pas de décrire l'utilisation réelle du test dans l'étude. La description des lésions observées et les critères explicites pour définir la discordance clinico-radiologique est indispensable ; le critère principal étant une symptomatologie explicite avec un examen physique contributif en impasse thérapeutique, avec une douleur invalidante avec un bilan d'imagerie négatif ou incertain robuste avec les deux examens complémentaires pour certaines localisations (échographique + IRM). La définition de la discordance clinico-radiologique ou d'une imagerie négative ou incertaine ainsi que les lésions permettant d'évaluer l'apport diagnostique du test devrait être renseignée dans une nouvelle étude confirmatoire et transposable à la pratique des professionnels.

Cette étude de validation des performances diagnostiques du test permet de confirmer sa validité clinique, ce qui autorise à réaliser une étude interventionnelle (ou expérimentale) de plus haut niveau de preuve et d'applicabilité clinique pour déterminer l'utilité clinique du test dans une population bien définie couvrant un besoin médical insuffisamment couvert, avec des critères de jugement démontrant un bénéfice quantifiable pour les patientes et une procédure d'exploration chirurgicale standardisée. Le bénéfice de l'étude actuelle se base sur des hypothèses dans une étude « non interventionnelle », ne modifiant pas le soin courant de chaque centre et qu'il serait bien de confirmer avec plus de rigueur expérimentale.

La courbe d'analyse des décisions a été commentée brièvement, en rappelant que le seuil décisionnel était plus proche de 70 à 80 % de probabilité d'endométriase dans les grands centres endométriose pour pouvoir opérer une patiente à but diagnostique ± thérapeutique, si lésion visible et sous réserve d'une représentativité de prévalence de 50 % dans l'étude à la pratique courante (et qui devrait être plus élevée, selon eux).

Une étude clinique avec des critères d'inclusion explicites et des critères de jugement pertinents du point de vue des cliniciens et des patientes (réduction du nombre de coelioscopie, évolution de l'état de santé des patientes).

Une population éligible serait une population de patientes dont la douleur est non contrôlée et invalidante malgré un traitement médical multimodal bien conduit, avec l'implication d'un algologue chez une patiente observante en cas d'IRM et d'échographie de référence négatives ou incertaines (ou lésion minime) conduisant à une indication de coelioscopie devant cette impasse thérapeutique. Cette population ne répondrait pas bien à la chirurgie thérapeutique, par ailleurs. Le test pourrait donc servir à sélectionner, par exemple, les patientes positives pour les opérer (marqueur de réponse thérapeutique) et celles négatives pour une prise

en charge inchangée épargnant les contraintes inutiles d'une coelioscopie. L'évolution de la douleur ou de la qualité de vie dans un essai de stratégie comparant un groupe avec ou sans le test pourrait être envisageable.

L'étude a exclu l'adénomyose comme critère de maladie et les patientes avec adénomyose connue (sans indication chirurgicale).

Les experts se demandent s'il est possible de conclure sur cette étude en l'absence de données individuelles des lésions objectivées à l'imagerie. Des analyses de performances du test selon le phénotype lésionnel visualisé en chirurgie seraient manquantes.

La prévalence moyenne d'endométriose peropératoire dans l'étude (49 %) semblait faible par rapport à la pratique actuelle, et d'autant pour pratiquer une coelioscopie exploratoire (c-a-d, accepter que 51 % de patientes soient inutilement exposées aux risques per-procéduraux d'une coelioscopie). La prévalence par centre a été insérée dans le rapport (44 % à 58 % dans les cinq plus grands centres recruteurs). Ces grands centres recruteurs semblaient être des centres de référence (CHU d'Angers, Tenon, Lyon sud, Caen et clinique Tivoli Bordeaux). Cette faible prévalence pourrait être multifactorielle, explicable par un bilan d'imagerie sous-optimal, des indications opératoires hétérogènes, l'expertise du chirurgien rendant difficile la détection peropératoire dans les cas de lésions, en particulier minimes³⁰.

Le listing individualisé par patiente fourni par le fabricant montrait une hétérogénéité du bilan d'imagerie réalisée avant coelioscopie. A la demande des experts, cette donnée a été insérée dans le rapport au niveau des caractéristiques des patientes (10 % échographie seule, 77 % IRM seule, 11 % échographie + IRM pelvienne).

Le retard diagnostique serait surtout observable dans les zones de province démedicalisées plutôt que dans les grandes villes, en lien avec l'accès à l'imagerie a fortiori par des référents de la filière de soins.

³⁰ Les performances de la coelioscopie « diagnostique » retenues pour interpréter les résultats de la méta-analyse de la Cochrane (en l'occurrence Se : 0,94, Sp : 0,79) comparait la capacité de caractérisation d'une lésion visualisée en peropératoire par le chirurgien au résultat de son histologie (i/ visualisation vs ii/ visualisation + biopsie dirigée). Dans l'étude du fabricant, les patientes opérées disposaient du compte-rendu peropératoire et anatomopathologique, représentant donc bien un *gold standard* pour évaluer la prévalence exacte de l'étude. Une source résiduelle possible à cette prévalence relativement basse reste toutefois l'indication chirurgicale elle-même et le respect d'une inspection complète de la cavité abdominale afin de repérer les lésions les plus minimes.

Annexe 5. Réactions du CNP de gynécologie obstétrique et de gynécologie médicale (rapport des relecteurs + addendum du CNP)

Note : le besoin d'une réponse rapide ne nous a pas permis de produire un document aussi élaboré que nous l'aurions souhaité permettant de peser chaque mot. Nous nous excusons par avance et restons disponibles si un élément n'était pas parfaitement compréhensible.

La stratégie nationale de lutte contre l'endométriose présentée par le Président de la République Monsieur Emmanuel Macron en janvier 2022, mettait en exergue dans l'axe 2 la nécessité de « *Garantir un diagnostic rapide et l'accès à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire* ». La réduction du temps de diagnostic est une pierre angulaire du parcours de soins et de la stratégie globale.

Selon une approche médicale fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et après analyse de la littérature scientifique et des recommandations publiées, l'Endotest par ses qualités intrinsèques biologiques et statistiques répond à la question de son utilité clinique. En réduisant l'errance diagnostique qui est en moyenne de 7 ans, le test apporte une réponse à l'axe 2 de la stratégie nationale par un diagnostic précoce et fiable [1] [2].

Les lecteurs jugent unanimement le travail de qualité. Les preuves apportées sont suffisantes et la valeur ajoutée que peut apporter ce test diagnostique, non-invasif et reproductible, a été démontrée par une étude de validation prospective multicentrique publiée en juin 2023 dans le *New England Journal of Medicine Evidence* [2]. A ce jour aucun autre outil diagnostique non-invasif n'atteint les mêmes performances [3] [4], et ne pas pouvoir l'utiliser dans des indications ciblées nous paraît représenter une réelle perte de chance pour les patientes qui nous sont confiées en permettant un diagnostic précoce et fiable.

Généralités sur les tests diagnostiques

Il est important de souligner que la question principale était la validité du test pour un diagnostic sensible et spécifique. Ainsi, il faut rappeler que le but d'un test diagnostique est de permettre de différencier avec une pertinence élevée les patientes atteintes d'une maladie avec un taux faible de faux positifs et de faux négatifs [5] [6]. Ce point crucial propre à tout test diagnostique (comme le test HIV ou plus récemment le test COVID 19), est validé par le test salivaire Endotest qui présente une sensibilité et une spécificité supérieures à 95 % [2]. De ce fait la question suivante mais qui ne relevait pas de sujet de l'évaluation proposée est de savoir si en population réelle, ce test, de part son résultat, limite ou évite les coelioscopies diagnostiques voir thérapeutiques.

Le champ d'utilisation d'un test diagnostique au sein de la stratégie thérapeutique ou de suivi relève de la responsabilité des sociétés savantes en mettant les patientes au centre de la réflexion.

L'Endotest pourrait donc, s'il est utilisé en routine et qu'il est remboursé, s'intégrer dans la stratégie actuelle de diagnostic définie par la HAS et le CNGOF, avec un positionnement en aval de l'imagerie. [7].

Le CNGOF réfléchit actuellement avec ses experts de la commission endométriose à une modification des algorithmes actuels de prise en charge en intégrant l'Endotest. Ce positionnement permettrait de résoudre certaines situations complexes en limitant l'errance diagnostique. De plus la certitude du diagnostic par un Endotest positif, permettrait une prise en charge différente des patientes (accès différents aux remboursements, congés spécifiques donnés par certaines entreprises en cas d'endométriose avérée ce qui n'est possible qu'avec un test positif) Cet outil devrait donc être disponible pour les acteurs de proximité et de soins primaires.

Il convient de rappeler que de nombreux troubles gynécologiques répondent aux traitements hormonaux, et de ce fait les traitements médicaux empiriques ne permettent pas d'établir un diagnostic de certitude de l'endométriose, même s'ils sont efficaces sur les symptômes [8] [9] [10]. En cas d'imagerie négative, la possibilité d'utiliser l'Endotest devrait permettre de rendre obsolète la stratégie de traitement empirique qui peut être délétère pour les patientes [11].

Bénéfices d'un Test Diagnostique

Les données en vie réelle, issus des questionnaires de l'association EndoFrance et de l'IPSOS fournissent les informations suivantes [12] :

- **Durée moyenne entre la première consultation et le diagnostic : 7 ans.**
- *Consultation avec 3,5 professionnels de santé en moyenne avant d'avoir un diagnostic.*
- **25% des patientes subissent une coelioscopie pour confirmer le diagnostic alors même que ce n'est pas recommandé par la HAS.**
- *30 à 60 % des patientes recevant des traitements hormonaux qui ne sont pas toujours efficaces, vont présenter des effets secondaires.*

Compte tenu de ses performances cliniques, biologiques et statistiques en vie réelle, les bénéfices attendus de l'Endotest sont les suivants :

- Réduction du nombre de coelioscopies diagnostiques : L'ampleur de l'utilisation de la coelioscopie à des fins diagnostiques ne doit pas être minimisée. En effet, après des années de symptômes sans diagnostic, la souffrance psychologique des femmes est telle que les praticiens finissent par réaliser une coelioscopie diagnostique pour leur apporter une réponse, ce qui va les aider à accepter leur maladie. Par ailleurs, parmi les patientes opérées, plus de la moitié seront de nouveau opérées dans les 5 ans [13]
- Réduction du délai diagnostique de 7 ans à 10 jours dès que le test est proposé.
- Réduction du nombre d'actes d'imagerie diagnostique en cas de discordance clinico-radiologique (répétition fréquente des examens radiologiques lorsque le diagnostic n'est pas confirmé)
- Prise en compte plus précoce des symptômes permettant d'améliorer la qualité de vie, avec un accompagnement thérapeutique et des soins de support

personnalisés, permettant le recours aux médecines multimodales, à un soutien psychologique, ou à des traitements ostéopathiques et/ou d'acupuncture.

- Réduction individuelle et sociétale des dépenses de santé pour établir un diagnostic. En effet, Il a été démontré que le coût de la prise en charge d'une patiente suspecte d'endométriase augmente avec le délai au diagnostic [14].

L'Endotest fournit également une réponse indirecte à la problématique des déserts médicaux en permettant un diagnostic fiable et rapide sur l'ensemble du territoire, favorisant ainsi l'égalité à l'accès aux soins pour les patientes présentant des symptômes évocateurs d'une endométriase.

Enfin, la population cible présentée dans ce rapport ne reflète pas la réalité clinique et est largement surestimée. La prévalence de l'endométriase parmi les patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques est de l'ordre de 50% à 75% [15]. Par ailleurs, le positionnement du test en aval de l'examen clinique et de l'imagerie comme cela a été proposé, en limite bien sûr l'indication ce qui limite le coût lié à son utilisation.

Conclusion

Les lecteurs soulignent la place importante de ce test dans les futurs algorithmes de prise en charge de l'endométriase. Les avis des lecteurs étaient partagés suggérant une disponibilité rapide du test pour répondre aux besoins des patientes et réduire l'errance thérapeutique. D'autres lecteurs souhaiteraient avoir des études en vie réelle avec un questionnement pertinent sur la place et l'indication de la coelioscopie suite au résultat de l'Endotest.

Plusieurs points pourraient être discutés puisque il nous semble que le but du rapport proposé à la HAS n'était pas de répondre aux questions en lien avec la modification des algorithmes suite aux résultats de l'Endotest:

1. Une taille de la population cible qui aurait pu être surestimée. Il peut être en effet réducteur de ne retenir que 237 des 1133 patientes dans l'étude de validation. En effet, le but étant de démontrer la pertinence du test, il est légitime de vérifier que le test est positif chez les patientes porteuses d'une endométriase connue, et négatif chez celle qui n'ont pas d'endométriase.
2. une présentation des performances diagnostiques divergent des données publiées qui ont été contrôlées par les reviewers des différentes revues anglosaxonnes y compris ceux du NEJMEvidence.
3. Le nombre de prescription de la coelioscopie diagnostique : nous pensons que c'est environ 25% des patientes qui ont une coelioscopie pour confirmer le diagnostic – ce nombre est par ailleurs confirmé par les associations de patientes. il ne nous semble pas réaliste de comparer les bénéfices de l'Endotest à ceux de la réalisation d'une coelioscopie dont les approches sont très différentes.
4. Enfin, un refus de remboursement serait délétère aux patientes éligibles à la réalisation de celui-ci (voir les modifications potentielles de la prise en charge de la maladie aussi bien par l'assurance sociale que les employeurs)

5. Il nous semble que les bénéfices attendus du test devrait plus tenir compte des attentes des patientes et pas seulement de la vision médicale.

L'Endotest offre la possibilité d'améliorer le parcours de soins de patientes souffrant d'une maladie chronique ayant un fort retentissement sur leur qualité de vie en leur offrant un traitement adapté et un accès aux soins de support. L'Endotest a des performances diagnostiques élevées (AUC > 95%) y compris dans les formes précoces, et un intérêt pour reconnaître les phénotypes superficiels de diagnostic délicat en imagerie et les phénotypes source d'infertilité.

Ce test pourrait parfaitement s'intégrer parfaitement dans la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose et devrait être mis à disposition des praticiens dans l'intérêt des patientes. Ne pas pouvoir utiliser ce test déjà commercialisé dans plusieurs pays d'Europe alors qu'il a fait la preuve de son efficacité, représenterait une perte de chances pour les femmes françaises et un retard difficilement compréhensibles.

Reste la question de la place de la coelioscopie soulevée par certains relecteurs du rapport suite aux conclusions des experts de la HAS: Il faut souligner que cette discussion n'était pas en lien direct avec la question posée qui était celle de la pertinence du test pouvant aboutir ou non à son remboursement. La question de la place de la coelioscopie thérapeutique en cas d'endométriose diagnostiquée suite à un test réalisé alors que l'imagerie était peu contributive est un débat intéressant mais qui nous semble sortir stricto sensu de la question initiale. Pour certains lecteurs il faut la recommander, pour d'autres elle est inutile sachant que les données actuelles sont pour la limitation du nombre de chirurgies surtout si à terme une assistance médicale à la procréation est indiquée. En cas de test négatif éliminant avec certitude une endométriose, l'indication d'une coelioscopie diagnostique est débattue en sachant que dans cette situation clinique une partie des étiologies n'est pas gynécologique.

Enfin nous souhaitons témoigner de la détresse des femmes que nous prenons en charge, et souhaitons pouvoir accéder aux rares outils diagnostiques existants vu l'impact de cette maladie sur la qualité de vie des femmes qui souffrent d'endométriose en réduisant la période d'errance diagnostique source de stigmatisation, de perte de chances en termes d'infertilité et in fine génératrice de coûts pour la société. Certains lecteurs soulignent que le risque d'un forfait innovation, dont le comparateur avec l'Endotest sera difficile à trouver, est de reculer l'avancée scientifique issue de ce test avec un risque de retard de prise en charge efficace pour les patientes.

A l'issue de la décision finale de la HAS, il sera de toute façon capital pour les sociétés savantes élaborer des conduites à tenir en cas d'endotest positif et négatif.

Références

[1] Bendifallah, Sofiane et al. "Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis." *Journal of clinical medicine* vol. 11,3 612. 26 Jan. 2022, doi:10.3390/jcm11030612

[2] Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Delbos L, Spiers A, Poilblanc M, et al. Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis — Interim Data. *NEJM Evidence* [Internet]. 2023 Jun 27 [cited 2023 Nov 24];2(7). Available from: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200282>

- [3] Pascoal, E et al. "Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research." *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* vol. 60,3 (2022): 309-327. doi:10.1002/uog.24892
- [4] Agrawal, Swati et al. "The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review." *International journal of molecular sciences* vol. 19,2 599. 17 Feb. 2018, doi:10.3390/ijms19020599
- [5] Linnet, Kristian et al. "Quantifying the accuracy of a diagnostic test or marker." *Clinical chemistry* vol. 58,9 (2012): 1292-301. doi:10.1373/clinchem.2012.182543
- [6] Moons, Karel G M et al. "Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker." *Heart (British Cardiac Society)* vol. 98,9 (2012): 683-90. doi:10.1136/heartjnl-2011-301246
- [7] Haute Autorité de Santé (HAS), Collège Nationale de Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). *Prise en charge de l'endométriose*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_messages_cles_destines_au_medecin_generaliste.pdf
- [8] Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, Dubuisson JB.. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998;13:867–872
- [9] Pereira, Augusto et al. "Clinical Management of Chronic Pelvic Pain in Endometriosis Unresponsive to Conventional Therapy." *Journal of personalized medicine* vol. 12,1 101. 13 Jan. 2022, doi:10.3390/jpm12010101
- [10] Ahn, Soo Hyun et al. "Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities." *Fertility and sterility* vol. 107,3 (2017): 523-532. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.009
- [11] Sims, Omar T et al. "Stigma and Endometriosis: A Brief Overview and Recommendations to Improve Psychosocial Well-Being and Diagnostic Delay." *International journal of environmental research and public health* vol. 18,15 8210. 3 Aug. 2021, doi:10.3390/ijerph18158210
- [12] Candau Y, Estrade DJP, Roman PH. *endoVie VIVRE AVEC L'ENDOMÉTRIOSE : PLUS DE 1 550 FEMMES EN PARLENT - Enquête EndoVie – Ipsos – Février 2020*
- [13] Saraswat, L., Ayansina, D., Cooper, K.G., Bhattacharya, S., Horne, A.W., and Bhattacharya, S. (2018). Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG* 125, 64–72.
- [14] Surrey, Eric et al. "Impact of Endometriosis Diagnostic Delays on Healthcare Resource Utilization and Costs." *Advances in therapy* vol. 37,3 (2020): 1087-1099. doi:10.1007/s12325-019-01215-x
- [15] Zondervan, Krina T et al. "Endometriosis." *The New England journal of medicine* vol. 382,13 (2020): 1244-1256. doi:10.1056/NEJMra1810764

Addendum au compte rendu des lecteurs du rapport de la HAS sur l'Endotest (Utilité Clinique et Positionnement du test dans la Stratégie Nationale de Lutte Contre l'Endométriose) par CNP-GOGM

Le premier rapport adressé reste toujours accepté et revendiqué par l'ensemble du CNP-GOGM. Cependant, il existe des avis divergents parmi les lecteurs, ce qui était déjà le cas et le rapport est jugé prudent et raisonnable mais certains points ont appelé à des commentaires malgré tout.

Il apparaît évident pour tous les membres que l'Endotest est un test sensible et spécifique et qu'il doit être mis à la disposition des patientes pour éviter des coelioscopies pouvant être invalidantes et rassurer les patientes avec un test négatif. Ce test apparaît être indiqué après échec d'une première ligne thérapeutique (hormonale ou pas) et une imagerie non contributive.

Concernant l'indication de sa réalisation, le CNP s'interroge sur le critère d'exclusion apporté page 14 du rapport : *« chez toutes les patientes mal contrôlées par le traitement médical multimodale ayant un bilan d'imagerie de référence négatif ou incertain déjà réalisé par un expert référent (risque de répétition des examens d'imagerie, risque d'escalade chirurgicale pour des lésions minimales en cas de test positif) »*

Au total, le CNP valide l'intérêt majeur du test ce que le premier rapport adressé confirmait quant à l'évaluation d'un test diagnostique. Cependant apparaît des divergences sur les suites à donner que le test soit positif ou négatif. Il est évident pour tous que des questions restent en suspens :

- Allons-nous observer une diminution du nombre de coelioscopies en population générale ?
- Quelles solutions thérapeutiques médico-chirurgicales seront proposées au décours du résultat du test ?

Les lecteurs du CNP-GOGM pensent que des essais thérapeutiques devront être conduits secondairement pour évaluer les résultats du test. En l'absence de ces études, la question posée par l'HAS concerne-t-elle la pertinence du test et dans ce cas la réponse est positive pour l'adoption d'Endotest, par contre si la question posée concerne la place de l'Endotest dans les nouveaux algorithmes de l'endométriose en fonction du résultat positif ou négatif, il est évident que l'on ne peut répondre maintenant car les études n'ont pas été réalisées. Certains membres du CNP proposent que la HAS organise ces études (mais est-ce son rôle ?) ou les sociétés savantes (mais là aussi ce n'est pas elles qui financeront ce type d'études).

Il est par ailleurs souligné par certains lecteurs le risque de repousser à très loin l'utilisation de l'Endotest si des études en population sont nécessaires pour valider les résultats prometteurs de l'Endotest.

Annexe 6. Réactions du CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire de l'évaluation du rapport d'évaluation

oui non

Si nécessaire, commentaires / précisions / réactions à apporter concernant le rapport (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Page 7 : « échographie endovaginale de 1ère intention ± une IRM pelvienne de 2ème intention (réalisées par un expert référent en cas de situation douteuse) » A remplacer par refaite / relue

Page 14 : Les enfants/adolescentes entre 12 et 15ans sont elles aussi exclues de la recommandation

Une analyse de la reproductibilité des résultats intra patientes est nécessaire ainsi qu'une étude de la variabilité en fonction de l'age et en fonction du laboratoire

Nom de l'organisme ou de l'association :

Conseil National Professionnel de Radiologie

Annexe 7. Réactions du CNP de biologie médicale

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire de l'évaluation du rapport d'évaluation

oui non

Le CNP de BM est d'accord avec les conclusions provisoires de ce rapport et souligne que, si ce test semble prometteur, il nécessite des investigations plus poussées avant un éventuel passage à la nomenclature. Par ailleurs, faire état d'une analyse biologique en utilisant le nom commercial d'un test peut poser problème à terme afin de préserver la possibilité de prise en compte d'autres tests reposant sur les mêmes principes techniques pour un éventuel passage à la nomenclature.

Dans la mesure où ce test est prescrit à des patientes relevant d'un parcours médical complexe, le CNP de Biologie Médicale s'inquiète du risque de mésusage qui entacherait la fiabilité et l'interprétation des résultats obtenus.

S'agissant d'une analyse de biologie médicale, les points suivants seraient à détailler et clarifier :

-le circuit du prélèvement jusqu'au rendu du test. Dans le rapport est décrit un circuit avec délivrance du kit salivaire en officine puis supervision du prélèvement par un professionnel de santé. Quelles seraient les conditions de conservation et de transport (stabilité de microARNs sur salive) ainsi que les sources d'interférences liées à la composition salivaire (notamment contamination sanguine ? Le test serait-il exclusivement proposé sur salive ou d'autres matrices (sang veineux) seront-elles également acceptables ?

-les performances analytiques issues d'une validation de méthode. La reproductibilité est évoquée dans ce rapport mais il conviendrait de préciser que ces données de reproductibilité devront être vérifiées sur plusieurs prélèvements à des horaires différents et ce pour une même patiente (impact du rythme circadien sur les micro-ARNs ?)

-les conditions d'interprétation du test : sous quelle forme se présentent les résultats ? S'agit-il de plusieurs données ou d'une donnée unique avec un calcul de score ? De données qualitatives ou quantitatives ? Existe-t-il une zone grise ? Toutes les données sont-elles accessibles par le biologiste médical, et ce notamment à titre de contrôles de fiabilité des microARNs étudiés ?

Par ailleurs, le rapport fait référence à une autre méthode de séquençage des microARNs dans le cadre de l'endométriome (DotEndo®). D'autres types de tests basés sur des méthodes non moléculaires (biochimiques) sont également en cours d'essais (type Endodiag®). La mise en place d'un forfait innovation pourrait-elle être élargie à ces autres méthodes ?

Annexe 8. Réactions de l'association de patientes Endofrance

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire de l'évaluation du rapport d'évaluation

oui je suis d'accord avec les conclusions provisoires

Annexe 9. Réactions de l'association de patientes Endomind

Etes-vous d'accord avec la conclusion provisoire de l'évaluation du rapport d'évaluation

oui non

Si nécessaire, commentaires / précisions / réactions à apporter concernant le rapport (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

ENDOmind, en tant qu'association de patientes n'est pas compétente pour déterminer la validité technique de l'Endotest, mais constate que le rapport de la HAS ne remet pas en cause la performance de ce test à but de diagnostic. L'existence d'un tel test, fiable et non invasif, pour diagnostiquer l'endométriose représente un potentiel immense de réduction de l'errance médicale pour des milliers de filles et de femmes.

L'association regrette cependant le cadre restreint du rapport, lequel se borne à étudier l'intérêt du « *test diagnostique salivaire dont l'objectif est d'orienter le clinicien vers une décision de coelioscopie exploratoire à but thérapeutique ou non en dernière intention* ». Ce périmètre étroit de réflexion est particulièrement surprenant alors qu'il est rappelé dans le rapport lui-même que la réalisation de la « *coelioscopie exploratoire est d'indication rare en 2023* ». En effet, les progrès de l'imagerie ont d'ores et déjà rendu largement obsolète cet acte qui a vocation à disparaître.

De même, la conclusion provisoire du rapport selon laquelle il conviendrait de soumettre l'autorisation de ce test à une étude complémentaire « *se focalisant sur la capacité du test à prédire une réponse favorable à la chirurgie* » constitue une approche très limitative, alors que plus de 80% des femmes endométriosiques n'ont pas besoin de chirurgie.

Ainsi, tant le cadre de l'étude que l'argumentaire employé dans le rapport pour conclure au rejet d'un remboursement pérenne de l'Endotest interpellent fortement l'association.

ENDOmind ne peut donc aller dans le sens de la conclusion provisoire du rapport d'évaluation, laquelle ne tient pas compte des éléments énoncés par l'association durant son audition et ne reflète pas les intérêts des patientes, dont les préoccupations doivent être prises en compte.

Il apparaît clairement à l'association que l'Endotest n'est pas uniquement déterminant dans le cadre de la chirurgie mais qu'il revêt une utilité dans le diagnostic global des femmes ayant eu une imagerie négative. En effet, au regard du délai de diagnostic, ainsi que des attentes des malades, un tel test permettrait à des milliers de femmes d'obtenir enfin des réponses. En outre, dès lors qu'un diagnostic est posé, celui-ci permet à la patiente d'accéder à des soins et traitements adaptés à sa situation, de prétendre à des aides sociales, ainsi que d'avancer dans son cheminement psychologique.

ENDOmind entend donc rappeler les enjeux qu'elle avait évoqués lors de son audition et réagir à certaines affirmations énoncées dans le rapport :

1° Le droit d'obtenir un diagnostic est fondamental. Sans diagnostic, l'ensemble des droits des patients ne peuvent être respectés. Il est préalable au droit à l'information des patients (article L1111-2 du code de la santé publique) et indispensable pour les éclairer face au libre du choix de leur traitement (L 1111-4 du même code). Par ailleurs, la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose a fixé comme un des objectifs principaux la nécessité de « *garantir un accès aux soins pour les personnes atteintes d'endométriose et de réduire drastiquement les temps de diagnostic. Le délai moyen de diagnostic de l'endométriose est de sept ans : sept ans d'errance, sept ans d'aggravation de cette maladie, ce n'est pas acceptable dans notre pays.* »

Or l'importance du diagnostic dans le parcours de soins est largement minimisée dans le rapport. Que le traitement hormonal apporte ou non un soulagement à la patiente dont l'imagerie est négative, il demeure primordial de poser un diagnostic. A cet égard, l'étude de la cohorte endométriose COMPARE, intitulée "Les idées des femmes pour améliorer leur prise en charge en endométriose", montre que le diagnostic arrive parmi les cinq premières priorités des patientes. D'une part, pour que la malade puisse comprendre sa pathologie et les éventuelles implications pour son avenir (par exemple en matière de fertilité). D'autre part, pour l'analyse de son histoire personnelle. En effet, les patientes rapportent que le diagnostic est un soulagement, qui leur permet de comprendre les douleurs vécues, ainsi que le sentiment d'isolement et/ou de différence ressenti (notamment dans la sphère sexuelle). Ce diagnostic permet à la femme de se délester d'un poids, de légitimer ses symptômes et de pouvoir avancer dans sa vie. Il offre également à la patiente la possibilité de prétendre à des aides sociales et au bénéfice de l'éducation thérapeutique.

2° L'accès aux centres experts et aux radiologues spécialistes reste un privilège. Aujourd'hui, la gynécologie fait partie des deux spécialités les plus concernées par les déserts médicaux (UFC-Que Choisir, étude sur l'aggravation de l'accès aux soins en France, novembre 2022). Si les filières de soins prévues dans le cadre de la Stratégie nationale de lutte contre l'endométriose se mettent progressivement en place sur le territoire, il faudra plusieurs années avant que ces dernières soient opérationnelles. Elles ne seront, en outre, pas en mesure de répondre aux problématiques très complexes des déserts médicaux. Dès lors, la nécessité pour les patientes isolées, qui ne peuvent bénéficier d'imagerie experte, d'avoir accès à un test facile, non invasif et fiable, constitue un enjeu majeur. Par ailleurs, si l'accès à l'imagerie spécialisée peut être possible, selon les villes et régions, au sein de centres privés, les dépassements d'honoraires y sont souvent importants. Or, ce coût limite ou exclut les patientes précaires, ainsi que certaines d'une partie de la classe moyenne.

3° Le parcours complexe et la prise en charge des patientes dont le test est négatif ne devrait pas constituer un facteur défavorable dans l'évaluation de la pertinence de l'Endotest. Aujourd'hui, la prise en charge de la douleur pelvienne chronique (DPC) se développe progressivement et de nombreuses thérapies sont proposées dans des centres spécialisés. A cet égard, une mise en lumière du nombre de patientes uniquement atteintes de DPC serait un réel avantage pour améliorer leur accompagnement.

De la même façon, la critique faite dans le rapport pointant le risque d'une utilisation du test "mal codifiée par rapport aux recommandations françaises" inquiète fortement l'association ENDOmind, qui estime que ce postulat est un frein à l'innovation en santé. Cette inadaptation des recommandations et pratiques actuelles à l'existence d'un test innovant devrait inviter l'HAS, non pas à refuser son autorisation, mais à adapter dans les meilleurs délais les recommandations de bonnes pratiques.

Ainsi, ENDOmind, qui ne peut manifester son accord avec la conclusion provisoire, demande à ce que des modifications y soient apportées afin que soit réellement pris en compte les besoins et les attentes des patientes, en cohérence avec l'objectif de réduction du délai de diagnostic posé dans la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose.

Références bibliographiques

1. Fauconnier A, Borghese B, Huchon C, Thomassin-Naggara I, Philip CA, Gauthier T, *et al.* Épidémiologie et stratégie diagnostique, RPC Endométriose CNGOF–HAS. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46(3):223-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.qofs.2018.02.012>
2. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, *et al.* Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016(5):CD012179. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.Cd012179>
3. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022(2):hoac009. <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
4. Haute Autorité de santé, Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Prise en charge de l'endométriose. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
5. Mackenzie SC, Stephen J, Williams L, Daniels J, Norrie J, Becker CM, *et al.* Effectiveness of laparoscopic removal of isolated superficial peritoneal endometriosis for the management of chronic pelvic pain in women (ESPrIT2): protocol for a multi-centre randomised controlled trial. *Trials* 2023;24(1):425. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-023-07386-x>
6. Marschall H, Forman A, Lunde SJ, Kesmodel US, Hansen KE, Vase L. Is laparoscopic excision for superficial peritoneal endometriosis helpful or harmful? Protocol for a double-blinded, randomised, placebo-controlled, three-armed surgical trial. *BMJ Open* 2022;12(11):e062808. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062808>
7. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Delbos L, Spiers A, Poilblanc M, *et al.* Validation of a salivary miRNA signature of endometriosis : interim data. *NEJM Evidence* 2023:1-11. <http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoA2200282>
8. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;382(13):1244-56. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
9. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021;397(10276):839-52. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00389-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00389-5)
10. Kristjansdottir A, Rafnsson V, Geirsson RT. Comprehensive evaluation of the incidence and prevalence of surgically diagnosed pelvic endometriosis in a complete population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14556>
11. Medina-Perucha L, Pistillo A, Raventós B, Jacques-Aviñó C, Munrós-Feliu J, Martínez-Bueno C, *et al.* Endometriosis prevalence and incidence trends in a large population-based study in Catalonia (Spain) from 2009 to 2018. *Womens Health (Lond)* 2022;18:17455057221130566. <http://dx.doi.org/10.1177/17455057221130566>
12. Göhring J, Drewes M, Kalder M, Kostev K. Germany endometriosis pattern changes; prevalence and therapy over 2010 and 2019 years: A retrospective cross-sectional study. *Int J Fertil Steril* 2022;16(2):85-9. <http://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2021.528397.1113>
13. Christ JP, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):500 e1- e9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.067>
14. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare* 2020;9(1). <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare9010029>
15. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, *et al.* Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:1-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
16. Roman H. A national snapshot of the surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum and colon in France in 2015: A multicenter series of 1135 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(2):159-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.09.004>
17. Leonova A, Turpin VE, Agarwal SK, Leonardi M, Foster WG. A critical appraisal of the circulating levels of differentially expressed microRNA in endometriosis†. *Biol Reprod* 2021;105(5):1075-85. <http://dx.doi.org/10.1093/biolre/iaob134>
18. Dabi Y, Suisse S, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, Puchar A, *et al.* Clues for improving the pathophysiology knowledge for endometriosis using serum micro-RNA expression. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(1). <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12010175>
19. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, *et al.* MicroRNome analysis generates a

blood-based signature for endometriosis. *Sci Rep* 2022;12(1):4051.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-07771-7>

20. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, *et al.* Endometriosis associated-miRNome analysis of blood samples: a prospective study. *Diagnostics* (Basel) 2022;12(5).

<http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12051150>

21. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, *et al.* Salivary microRNA signature for diagnosis of endometriosis. *J Clin Med* 2022;11(3).

<http://dx.doi.org/10.3390/jcm11030612>

22. Van Calster B, Wynants L, Verbeek JFM, Verbakel JY, Christodoulou E, Vickers AJ, *et al.* Reporting and interpreting decision curve analysis: A guide for investigators. *Eur Urol* 2018;74(6):796-804.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.038>

23. Vickers AJ, Cronin AM, Gönen M. A simple decision analytic solution to the comparison of two binary diagnostic tests. *Stat Med* 2013;32(11):1865-76.

<http://dx.doi.org/10.1002/sim.5601>

24. Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *BMJ* 2016;352:i6.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6>

25. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.

<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>

26. Ferrier C, Bendifallah S, Suisse S, Dabi Y, Touboul C, Puchar A, *et al.* Saliva microRNA signature to diagnose endometriosis: a cost-effectiveness evaluation of the Endotest®. *Bjog* 2023;130(4):396-406.

<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17348>

27. Linnet K, Bossuyt PM, Moons KG, Reitsma JB. Quantifying the accuracy of a diagnostic test or marker. *Clin Chem* 2012;58(9):1292-301.

<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2012.182543>

28. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, *et al.* Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart* 2012;98(9):683-90.

<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301246>

29. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, *et al.* Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart* 2012;98(9):691-8.

<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301247>

30. Bossuyt PM, Reitsma JB, Linnet K, Moons KG. Beyond diagnostic accuracy: the clinical utility of diagnostic tests. *Clin Chem* 2012;58(12):1636-43.

<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2012.182576>

31. Staub LP, Lord SJ, Simes RJ, Dyer S, Houssami N, Chen RY, *et al.* Using patient management as a surrogate for patient health outcomes in diagnostic test evaluation. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:12.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-12>

32. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ* 2012;344:e686.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e686>

33. Horne AW, Saunders PTK, Abokhrais IM, Hogg L. Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland. *Lancet* 2017;389(10085):2191-2.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31344-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31344-2)

34. Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Zhelev Z, Davenport C, Mallett S, Peters J, *et al.* Health technology assessment of diagnostic tests: a state of the art review of methods guidance from international organizations. *Int J Technol Assess Health Care* 2023;39(1):e14.

<http://dx.doi.org/10.1017/s0266462323000065>

35. Vach W, Bibiza E, Gerke O, Bossuyt PM, Friede T, Zapf A. A potential for seamless designs in diagnostic research could be identified. *J Clin Epidemiol* 2021;129:51-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.019>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

