

SANTÉ
REPRODUCTIVE
ET ENVIRONNEMENT

MARS 2022

ÉTUDES ET ENQUÊTES

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ENDOMÉTRIOSE
PRISE EN CHARGE À L'HÔPITAL EN
FRANCE DE 2011 À 2017

Résumé

Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017

L'endométriose se caractérise par le développement de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, pouvant entraîner des saignements, des douleurs chroniques invalidantes et un retentissement sur la fertilité. Cette pathologie féminine a été sélectionnée parmi les pathologies-clés à surveiller dans le cadre de la surveillance épidémiologique nationale des indicateurs de santé reproductive en lien possible avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens. L'objectif de cette étude était de décrire et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France durant la période 2011-2017, et de discuter ou générer des hypothèses environnementales géographiquement déterminées.

Nous avons utilisé un indicateur principal reflétant les cas incidents d'endométriose prise en charge à l'hôpital, construit lors d'une précédente étude de faisabilité publiée en juillet 2021. Nous avons réalisé une modélisation spatio-temporelle à l'échelle départementale couvrant la France entière, à l'aide du modèle développé par Knorr-Held, ainsi qu'une modélisation spatiale à l'échelle de la commune couvrant la France métropolitaine, en utilisant le modèle de Besag, York et Mollié. Nous avons fait plusieurs études complémentaires pour alimenter la discussion des résultats, dont une étude de sensibilité utilisant un indicateur secondaire, reflétant des types spécifiques d'endométriose.

Chez les femmes de 10 ans et plus, le nombre de nouveaux cas d'endométriose tous types observés sur la période 2011-2017 en France entière s'élevait à 207 462. Le taux d'incidence brut annuel dans cette population et période était de 9,85/10 000 personnes-années. Les cas codés « N800 isolé », majoritairement des cas d'adénomyose, représentaient 59% des cas.

De 2011 à 2017, le risque d'endométriose hospitalisée tous types chez les femmes de 10 ans et plus a augmenté de 8,5%, et de 10,4% chez les femmes de 25 à 49 ans, qui représentaient 68,3% des cas. Ce résultat peut refléter une réelle augmentation d'incidence et/ou l'influence de facteurs potentiellement modifiés durant la période d'étude : sensibilisation accrue des patientes et des praticiens à la pathologie, recours de plus en plus fréquent à l'imagerie par résonance magnétique pelvienne pour la détection, évolution des pratiques chirurgicales. Cette tendance n'était pas observée pour les femmes de moins de 25 ans, ce qui reflète peut-être un sous diagnostic chez celles-ci.

Il existe une hétérogénéité géographique du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital, avec des zones de sur-risque dispersées sur le territoire. Cette hétérogénéité pourrait être partiellement influencée par des disparités de prise en charge, déterminées par la proximité des domiciles des femmes avec des centres experts ou connus en matière d'endométriose. De ce fait, il est prématuré à ce stade de discuter d'éventuelles hypothèses environnementales à partir de ces premiers résultats descriptifs, même si une contribution environnementale au risque d'endométriose est plausible au regard de la littérature.

Cette étude représente la première étape de la surveillance nationale épidémiologique de l'endométriose en France qui a vocation à perdurer et à s'enrichir.

MOTS CLÉS : ENDOMÉTRIOSE, ADÉNOMYOSE, ENVIRONNEMENT, PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, SNDS

Abstract

Epidemiology of hospitalized endometriosis in France: a study from 2011 to 2017

Endometriosis is defined as the growth of endometrial tissue out of the uterine cavity, which may result in bleeding, invalidating chronic pain and impact on fertility. This female pathology was identified as a key concern to monitor in the national epidemiological surveillance of reproductive health indicators possibly related to endocrine disruptor exposure. The aim of this study was to describe and analyze temporal, spatial and spatio-temporal trends of hospitalized endometriosis in France for the period 2011-2017, and to discuss or generate environmental hypotheses that may be geographically determined.

The main indicator used was built in a previous feasibility study (published July 2021) and reflects incident cases of hospitalized endometriosis. We implemented a Bayesian hierarchical spatio-temporal model (based on the Knorr-Held model) at the departmental scale, covering the whole of the France (Metropolitan + overseas territories), and a spatial model, the Besag-York-Mollie model, at the municipal scale for Metropolitan France. We carried out several complementary analyses in order to foster discussion of the results, including a sensibility study using a secondary indicator to reflect specific types of endometriosis.

In women aged 10 years and over, the number of observed cases of all-type hospitalized endometriosis in France (Metropolitan + overseas) for the period 2011-2017 was 207,462; the crude annual incidence rate was 9.85/10,000 person-years. Cases coded "N800 single" that mainly reflected adenomyosis accounted for 59% of the cases.

From 2011 to 2017, the risk of all-type hospitalized endometriosis increased by 8.5% in women aged 10 years and over, and by 10.4% in women aged 25-49 years, who accounted for 68.3% of the cases. This result may reflect an actual incidence increase, and/or the impact of factors that possibly changed during the study period: increased patient and practitioner awareness about the pathology, increased use of pelvic MRI scans for detection or shift in surgical practices. We did not observe the upward trend in women under the age of 25 years, which could reflect under-diagnosis in this population.

The risk of hospitalized endometriosis displayed geographic heterogeneity, with hotspots of high risk scattered throughout the French territory. This result could partially reflect healthcare disparities related to the proximity of women's residences to expert clinics for endometriosis. It is therefore premature at this point to discuss possible environmental hypotheses based on these first descriptive results, even if an environmental contribution to the risk of endometriosis is plausible according to literature.

This study is the first step of the national epidemiologic surveillance of endometriosis in France, a program that is set to extend and expand in scope.

KEY WORDS: ENDOMETRIOSIS, ENVIRONNEMENT, ENDOCRINE DISRUPTORS, MONITORING, EPIDEMIOLOGY, NATIONAL HEALTH DATA BASE

Citation suggérée : Le Moal J., Gorla S., Chesneau J., Fauconnier A., Kvaskoff M., De Crouy-Chanel P., Kahn V., Daraï E., Canis M. Peyronnet A. Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022. 42 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0764-8 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : MARS 2022

Auteurs

Santé publique France, Saint-Maurice

Joëlle Le Moal

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

Sarah Gorla

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

Julie Chesneau

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

Perrine De Crouy-Chanel

Direction Appui, Traitements et Analyses de données

Alexia Peyronnet

Direction Santé Environnement Travail

Experts du comité d'appui thématique « Santé reproductive et environnement »

Michel Canis

Gynécologue obstétricien, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Émile Daraï

Gynécologue obstétricien, CHU Tenon, Paris

Arnaud Fauconnier

Gynécologue obstétricien, CHI Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Poissy

Marina Kvaskoff

Chercheuse, Inserm, UMR 1018, Villejuif

Vanessa Kahn

Gynécologue obstétricien, libérale, Paris

Relecteurs

Clara Piffaretti

Direction des Maladies Non Transmissibles et Traumatiques

Christophe Bonaldi

Responsable de l'Unité Ametis, Direction Appui, Traitement et Analyses de données

Yann le Strat

Directeur de la Direction Appui, Traitements et Analyses de données

Abréviations

CIM	Classification internationale des maladies
Data	Direction Appui, Traitements et Analyses de données
DCIR	Datamart de consommation inter-régime
DSET	Direction Santé Environnement Travail
Fdep	Indice territorial de désavantage social
HAS	Haute Autorité de santé
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
PA	Personnes-années
PCBs	Polychlorobiphényles
PE	Perturbateurs endocriniens
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RPPS	Répertoire partagé des professionnels de santé
SNDS	Système national des données de santé

Sommaire

Résumé	2
Abstract	3
Auteurs	4
Relecteurs	4
1. INTRODUCTION	6
2. MÉTHODES	7
2.1. Population et données	7
2.2. Analyses statistiques.....	7
2.3. Analyses complémentaires	8
2.4. Aspects éthiques et réglementaires	8
3. RÉSULTATS	10
3.1. Analyses descriptives des données de l'endométriose hospitalisée en France	10
3.1.1. Analyses en France entière.....	10
3.1.2. Analyses par régions.....	11
3.1.3. Adénomyose	12
3.1.4. Endométriose hors adénomyose	13
3.2. Modèle spatio-temporel à l'échelle du département en France entière.....	13
3.2.1. Tendances temporelles	13
3.2.2. Tendances spatiales	15
3.2.3. Interaction spatio-temporelle	18
3.3. Analyses spatiales à la commune	21
4. DISCUSSION	22
4.1. Forces et limites de l'étude.....	22
4.2. Interprétation des résultats et hypothèses.....	22
4.2.1. Taux d'incidence en France	22
4.2.2. Distribution selon l'âge	23
4.2.3. Évolution temporelle du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital	24
4.2.4. Tendances spatio-temporelles et spatiales.....	26
5. CONCLUSION	31
Références bibliographiques	32
ANNEXES	36
Annexe 1 : recours à l'IRM pelvienne.....	36
Annexe 2 : localisation des centres experts	37
Annexe 3 : ajustement sur les kystes non-endométriosiques	38
Annexe 4 : résultats des analyses avec l'indicateur secondaire	39
Annexe 5 : détection de clusters	42

1.INTRODUCTION

L'endométriose se caractérise par le développement de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, ce qui se traduit principalement par des saignements, des douleurs chroniques invalidantes et un retentissement sur la fertilité. Cette pathologie féminine est considérée comme un problème croissant de santé publique, du fait de sa fréquence et de ses conséquences sur la santé, la fertilité et la qualité de vie. Son épidémiologie est peu documentée et ses causes sont largement inconnues.

Comme il s'agit d'une maladie hormono-dépendante, elle est suspectée d'être liée à l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE). C'est pourquoi elle a été sélectionnée pour faire l'objet d'une surveillance nationale, sur la base poids des preuves concernant le lien avec l'exposition aux PE [1]. Cette surveillance fait partie de la Stratégie nationale sur les PE [2].

Dans un [premier rapport publié en juillet 2021](#), nous avons étudié la faisabilité de la surveillance de l'endométriose en France à partir des bases de données existantes. Ce travail incluait une description de la pathologie, de ses formes et de sa prise en charge, ainsi qu'un état des connaissances sur les hypothèses étiologiques et les données épidémiologiques disponibles [3]. Il nous a permis de construire 3 indicateurs, reflétant les cas incidents d'endométriose pris en charge en établissements de santé, à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) :

- L'indicateur 1 est basé uniquement sur la sélection des codes de la Classification internationale des maladies (CIM-10) pour l'endométriose (N80) en diagnostic principal, relié ou associé ;
- L'indicateur 2 utilise une approche complétant le premier algorithme avec les codes d'actes chirurgicaux issus d'un recensement national des codes effectivement utilisés en association avec l'endométriose, et pouvant conduire à un diagnostic histologique ;
- L'indicateur 3, plus spécifique, s'attache à rechercher une sélection de codes d'actes chirurgicaux proposée par les co-auteurs experts pour identifier certaines formes spécifiques d'endométriose, comme les kystes endométriosiques de l'ovaire, ou certaines formes graves comme l'endométriose digestive, supposées être prises en charge et codées de façon homogène par les cliniciens.

Dans cette première étude, nous avons également estimé le taux d'incidence annuel brut en France durant la période 2011-2017, chez les femmes de 10 à 49 ans à partir de l'indicateur 1 à 12,9/10 000, ce qui est du même ordre de grandeur que dans d'autres pays utilisant des données hospitalières.

Cette deuxième étude se situe dans la continuité de la précédente et répond aux finalités classiques de surveillance en santé publique et en santé environnement [1, 4]. Elle a pour objectifs opérationnels de décrire et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France, et de discuter et/ou générer des hypothèses géographiquement déterminées, en particulier environnementales en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

2. MÉTHODES

2.1 Population et données

La construction des indicateurs, réalisée au sein du Système national des données de santé (SNDS) à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été détaillée dans le rapport précédent [3]. Nous avons sélectionné les indicateurs durant la période 2011-2017, chez les femmes de 10 ans et plus, en France entière. L'âge de 10 ans a été retenu car, selon les données disponibles de l'enquête sur la sexualité des adolescents menée en 1994 [5], la plupart des jeunes filles (90%) ont leurs règles pour la première fois entre 11 et 14 ans, et dans le cas d'une puberté précoce ou d'une puberté avancée les règles peuvent survenir avant l'âge de 11 ans.

Les cas ont été localisés soit au département (analyses à l'échelle du département) soit à la commune de leur résidence au moment de la prise en charge hospitalière. Le code commune (code Insee) a été obtenu par chaînage des données du PMSI avec le Datamart de consommation inter-régime (DCIR). Les cas incidents ont été définis par le premier séjour hospitalier de chaque patiente, sans antécédent dans les cinq années précédentes au moins. En effet, le risque de récurrence existe et survient généralement dans les cinq années suivant la prise en charge chirurgicale [3].

L'indicateur 1 a été choisi pour les analyses principales car il est le plus sensible. Cet indicateur générique, est « l'indicateur principal ». Il reflète en effet tous les types d'endométriase hospitalisés, correspondant à des codes CIM de la série « N800 » [3]. Dans ce rapport, il s'agit toujours de cet indicateur principal lorsqu'aucune autre précision n'est donnée. Nous avons aussi analysé deux sous-types de cas : ceux codés « N800 isolé », qui incluent plus particulièrement les cas d'adénomyose (endométriase située au niveau du myomètre), dont la pathogénie pourrait être différente de celle des autres localisations de l'endométriase, et ceux codés « non N800 isolés », qui incluent des cas d'endométriase différents de l'adénomyose [3]. Pour faciliter la lecture, nous nommerons souvent cas « adénomyose » les cas codés « N800 isolé » et cas « hors adénomyose » les cas codés « non N800 isolé ».

L'indicateur 3, plus spécifique et moins soumis aux biais de prise en charge chirurgicale et de codage, a été utilisé comme « indicateur secondaire » pour examiner la stabilité des résultats dans le temps et dans l'espace.

Les données de population par année depuis 2011, par âge, par département et par commune ont été fournies par l'Insee.

2.2 Analyses statistiques

Les données ont été décrites selon l'âge, l'année de prise en charge hospitalière, la localisation des patients au moment de la prise en charge hospitalière, et le type d'endométriase.

Nous avons ensuite réalisé :

- Une modélisation spatio-temporelle à l'échelle départementale couvrant la France entière ;
- Une modélisation spatiale à l'échelle de la commune couvrant la France métropolitaine.

À l'échelle du département, le modèle spatio-temporel développé par Knorr-Held [6, 7] une extension du modèle spatial de Besag, York and Mollie (BYM) [8], était utilisé. Il s'agit d'un modèle bayésien hiérarchique, qui décompose le risque de maladie en une composante

spatiale, une composante temporelle et une interaction spatio-temporelle. Les interactions spatio-temporelles expliquent les différences de tendance temporelle pour différentes unités géographiques. Le modèle de Bernardinelli *et al.*, qui fixe une tendance temporelle linéaire, a aussi été considéré [9]. Le modèle BYM a été utilisé pour modéliser la composante spatiale qui est définie par une composante spatialement structurée et une composante non spatialement structurée. Les départements partageant une frontière ont été considérés voisins.

Le nombre de cas d'endométriose a été modélisé par une distribution de Poisson. La variable âge, modélisée à l'aide d'une fonction non linéaire, est incluse dans le modèle. La population des femmes de 10 ans et plus par âge, année et département a été incluse dans le modèle en tant que « offset » (paramètre de référence pour la population). L'approche « *Integrated Nested Laplace Approximation* » (INLA) a été utilisée pour calculer les distributions *a posteriori* des paramètres d'intérêt. Nous avons sélectionné le modèle final à partir du critère d'information de déviance DIC (*Deviance Information Criteria*).

Nous avons analysé plus spécifiquement les tendances spatiales dans les classes d'âge : 10-17 ans, 18-24 ans, 25-49 ans et 50 ans et plus. La classe d'âge 10-17 ans a été choisie car elle correspond à la période pré-estudiantine et avant l'âge adulte, au cours de laquelle la localisation est supposée plus stable (adresse familiale) que dans la période 18-24 ans, caractérisée par une mobilité géographique souvent liée aux études ou à l'entrée dans la vie professionnelle.

À l'échelle de la commune, le modèle de Besag, York et Mollié a été utilisé pour décrire la distribution spatiale du risque d'endométriose. Le modèle proposé par Leroux *et al.* [10] ainsi que le modèle BYM2 proposé par Riebler *et al.* [11] ont été aussi estimés pour comparaison.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R et des packages INLA et CARBayes. Les cartes ont été réalisées avec le package ggplot2 de R et ArcGIS.

Les résultats sont présentés sous forme d'augmentation du risque d'endométriose sur la période étudiée, risque relatif (RR) de 2017 par rapport à 2011, ainsi que son intervalle de crédibilité à 95%. Les RR départementaux et leur probabilité d'être > 1 sont aussi présentés. Une représentation graphique des tendances temporelles estimées, globale et par département, a été faite. Pour cela on a utilisé la distribution *a posteriori* soit de la composante temporelle pour la tendance temporelle globale, soit de la somme des composantes temporelle, spatiale et d'interaction, pour les tendances estimées par département.

2.3 Analyses complémentaires

Nous avons réalisé des analyses complémentaires, dont les méthodes sont détaillées en annexe. Elles ont servi à enrichir la discussion des résultats : recherche de codes d'IRM pelvienne associés aux cas pour examiner l'influence possible de la pratique croissante de cet examen dans les tendances observées, ajustement des analyses spatiales sur les cas de kystes non-endométriosiques afin d'argumenter ou pas un rôle de l'offre de soins locale, réplique des analyses en utilisant l'indicateur 3 potentiellement moins soumis aux biais de codage, détection de clusters pour explorer d'éventuelles hypothèses environnementales. Ces analyses seront détaillées dans la discussion et dans les annexes.

2.4 Aspects éthiques et réglementaires

La réalisation de cette étude a nécessité la mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel sous la responsabilité de Santé publique France et fondé sur la réalisation d'une mission d'intérêt public.

Le traitement portait sur des données pseudonymisées (traitement de données à caractère personnel de manière qu'on ne puisse pas attribuer les données à une personne physique sans avoir recours à des informations supplémentaires) issues du Système national des données de santé (SNDS). Santé publique France fait partie des organismes disposant d'un accès permanent aux données individuelles bénéficiaires via le SNDS.

3. RÉSULTATS

3.1 Analyses descriptives des données de l'endométriose hospitalisée en France

3.1.1 Analyses en France entière

Le nombre de nouveaux cas observés sur la période 2011-2017 s'élève à 207 462 en France entière, chez les femmes de 10 ans et plus. Le taux d'incidence brut annuel dans cette population et au cours de cette période est de 9,85/10 000 personnes-années (PA).

Le nombre de nouveaux cas observés augmente de 2011 à 2017, ainsi que le taux d'incidence (Tableau 1).

I TABLEAU 1 I

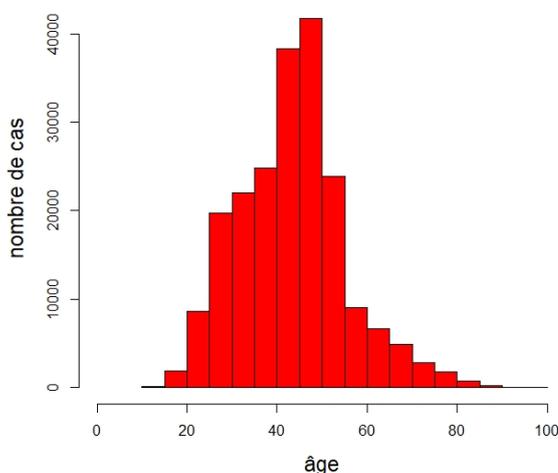
Nombre de cas observés et taux d'incidence (femmes de 10 ans et plus, tous types d'endométriose) par année. Source PMSI

Année	Nombre de cas observés	Taux d'incidence pour 10 000 PA
2011	28 377	9,58
2012	29 304	9,84
2013	28 883	9,65
2014	29 801	9,90
2015	29 459	9,74
2016	30 401	10,01
2017	31 237	10,24

La distribution des cas selon des classes d'âge de 5 ans est présentée dans la Figure 1. L'âge médian est égal à 44 ans et varie de 10 à 99 ans. Le pic est situé entre 45 et 50 ans.

I FIGURE 1 I

Distribution de l'âge des cas (tous types d'endométriose) par tranche de 5 ans observés en France entière sur la période 2011-2017. Source PMSI



La classe d'âge 25-49 ans représente 68,3% des cas, avec un taux brut annuel d'incidence de 18,88/10 000 dans la période d'étude. Moins de 4% des cas sont observés chez les femmes jeunes de moins de 25 ans, et 27,8% des cas sont observés chez les femmes de 50 ans et plus (Tableau 2).

I TABLEAU 2 I

Nombre de cas observés (tous types d'endométriose) par année et classe d'âge et taux d'incidence par classe d'âge. Source PMSI

Année	Classe d'âge		
	25 ans	25- 49 ans	50 ans et plus
2011	1 179	19 515	7 683
2012	1 168	19 997	8 139
2013	1 171	19 656	8 056
2014	1 157	20 218	8 426
2015	1 078	20 076	8 305
2016	1 230	20 715	8 456
2017	1 179	216 14	8 444
Total (%)	8 162 (3,9%)	141 791 (68,3%)	57 509 (27,8%)
Taux brut annuel/10 000 PA sur la période d'étude	1,99	18,88	6,09

Chez les 10-19 ans (définition de l'adolescence selon l'OMS), le nombre de cas est de 1374 et le taux d'incidence est de 0,50/ 10 000 PA.

3.1.2 Analyses par régions

En France Métropolitaine, on observe 200 398 cas incidents chez les femmes de 10 ans et plus dans la période d'étude et le taux d'incidence est de 9,79 /10 000 PA.

Dans les régions ultra-marines (Guadeloupe, Martinique, Guyane et à la Réunion), le nombre de cas incidents observés est de 7 064 dans la période d'étude chez les femmes de 10 ans et plus. C'est à la Réunion que le taux d'incidence est le plus élevé. (Tableau 3).

I TABLEAU 3 I

Nombre de cas observés (tous types d'endométriose) de 2011 à 2017 et taux d'incidence chez les femmes de 10 ans et plus dans les régions françaises. Source PMSI

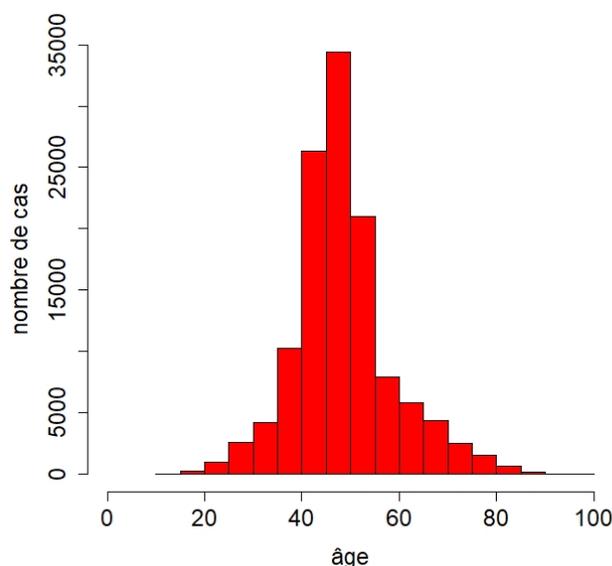
Région	Nombre de cas	Taux d'incidence/ 10 000 PA
Guadeloupe	1 131	8,53
Martinique	1 670	12,96
Guyane	302	4,29
La Réunion	3 961	15,18
Île-de-France	38 854	10,22
Centre-Val de Loire	6 923	8,42
Bourgogne-Franche-Comté	9 382	10,41
Normandie	10 016	9,39
Hauts-de-France	19 096	10,09
Grand Est	17 853	10,08
Pays de la Loire	10 185	8,72
Bretagne	6 979	6,65
Nouvelle-Aquitaine	22 282	11,61
Occitanie	15 818	8,51
Auvergne-Rhône-Alpes	24 326	9,79
Provence-Alpes-Côte d'Azur	17 889	10,98
Corse	795	7,52

3.1.3 Adénomyose

Le nombre de cas incidents « adénomyose » (123 258), représente 59% des cas d'endométriose en France entière. Pour cette catégorie de cas, la distribution par âge montre une moyenne de 49 ans et une médiane de 48 ans. Le pic est toujours entre 45 et 50 ans, et la distribution par tranche d'âge est relativement symétrique autour du pic (Figure 2).

I FIGURE 2I

Distribution de l'âge des cas incidents « adénomyose » hospitalisés par tranche de 5 ans observés en France entière sur la période 2011- 2017. Source PMSI

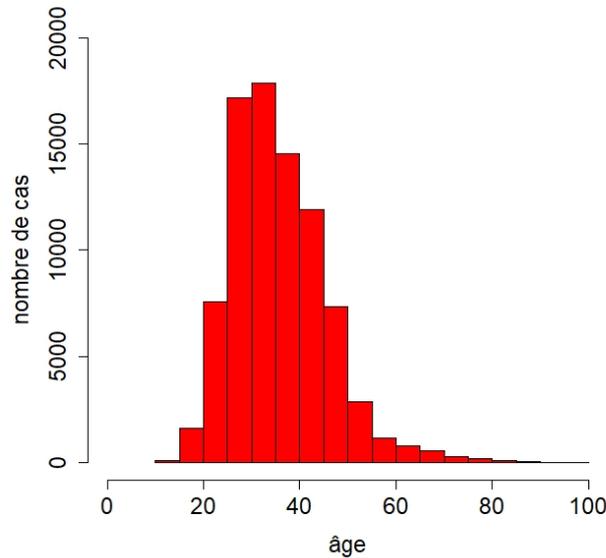


3.1.4 Endométriose hors adénomyose

Le nombre de cas incidents observés pour les cas « hors adénomyose », est égal à 84 204 et représente 41% des cas. L'âge médian est égal à 35 ans et le pic se situe à 30-35 ans. La distribution par âge est présentée en Figure 3.

I FIGURE 3I

Distribution de l'âge des cas incidents « hors adénomyose » par tranche de 5 ans observés en France entière sur la période 2011- 2017. Source PMSI.



3.2 Modèle spatio-temporel à l'échelle du département en France entière

Tous les résultats qui suivent ont été obtenus à partir du modèle spatio-temporel de Knorr-Held décrit dans la partie Méthodes. Ils ont été déclinés en tendances temporelles, spatiales et spatio-temporelles à l'échelle des départements.

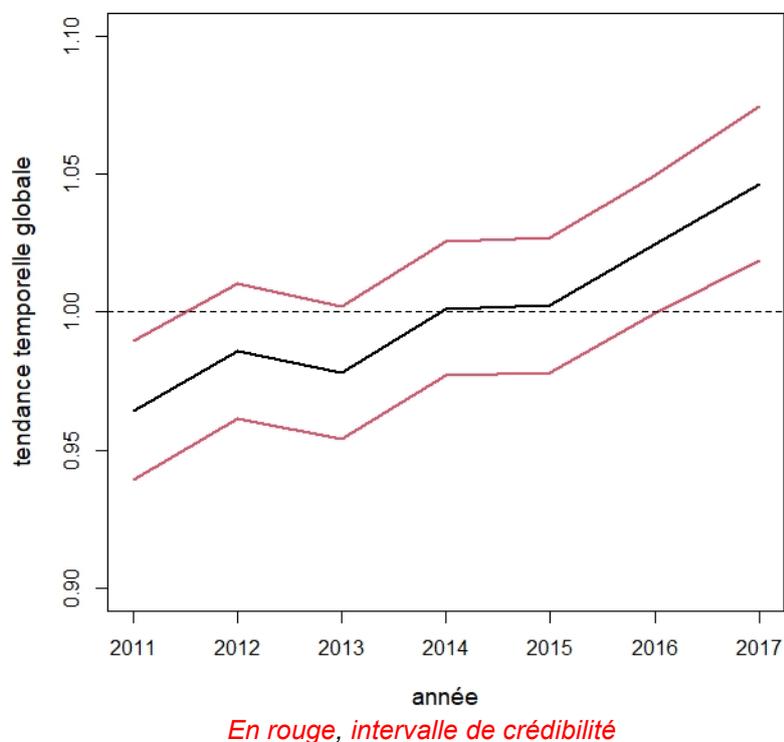
3.2.1 Tendances temporelles

3.2.1.1 *Tendance temporelle globale*

Une augmentation du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (Figure 4) est observée en France entière. Elle est estimée à 8,5% chez les femmes de 10 ans et plus, sur la période d'étude (IC 95% : 3,9 ; 13,4%).

I FIGURE 4I

Estimation de l'évolution temporelle du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital en France entière chez les femmes de 10 ans et plus. Source PMSI



3.2.1.2 Tendence temporelle selon l'âge

Chez les femmes de 25 à 49 ans, on observe une augmentation du risque d'endométriose, estimée avec le modèle à 10,4% (IC95% : 6,2 ;14,8) sur la période d'étude. On n'observe pas d'augmentation chez les femmes de moins de 25 ans et l'augmentation est à la limite de significativité pour les plus de 50 ans (Tableau 4).

I TABLEAU 4I

RR d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital selon les tranches d'âge de 2011 à 2017. Source PMSI

Tranche d'âge	RR	Intervalle de crédibilité (IC95%)
10-24 ans	0,997	(0,921 ; 1,079)
25-49 ans	1,104	(1,062 ; 1,148)
>=50 ans	1,031	(0,973 ; 1,093)

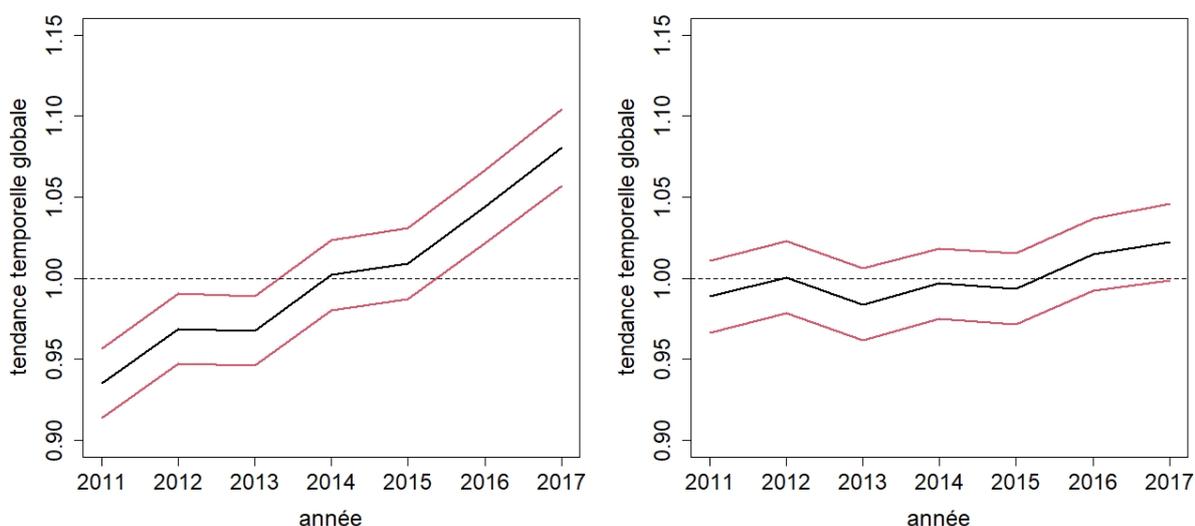
3.2.1.3 Tendence temporelle selon le type d'endométriose

Si l'on restreint l'analyse aux cas « adénomyose », l'augmentation du risque en modélisation linéaire (modèle de Bernardinelli *et al*) est de 15% chez les femmes de 10 ans et plus (RR = 1,150 ; IC95% : 1,099 ; 1,204). Pour les cas « hors adénomyose », l'augmentation du risque est de 3,8% (RR = 1,038 ; IC95% : 1,007 ; 1,069).

La Figure 5 présente l'évolution du risque de façon plus détaillée durant la période d'étude.

I FIGURE 5 I

Evolution temporelle du risque d'adénomyose (à gauche) et du risque d'endométriose « hors adénomyose » (à droite) prises en charge à l'hôpital en France entière chez les femmes de 10 ans et plus (modèle de Knorr-Held). Source PMSI



En rouge, intervalle de crédibilité

Par ailleurs, la tendance temporelle globale estimée avec l'indicateur secondaire ne met pas en évidence d'augmentation significative et les données selon les sous-types spécifique d'endométriose sont présentées en Annexe 4.

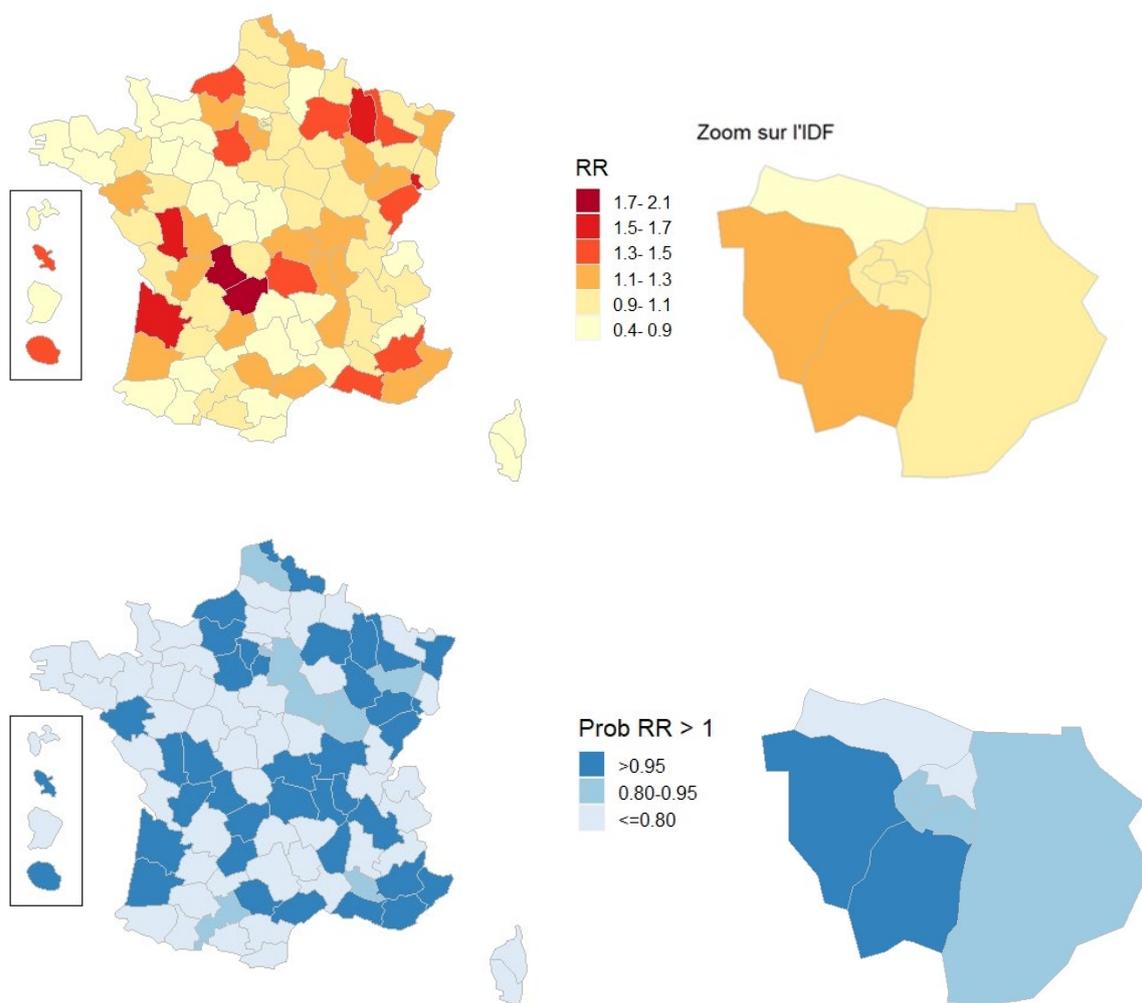
3.2.2 Tendances spatiales

La modélisation des tendances spatiales du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital (Figure 6) à l'échelle départementale montre une hétérogénéité spatiale sur le territoire, avec des zones de risque plus élevées dispersées en France métropolitaine. En effet la proportion de variance expliquée par la composante spatialement structurée est égale à 50% par rapport à la variance totale expliquée par les composantes spatialement structurée et non spatialement structurée.

La carte des risques relatifs (par rapport à 1) d'endométriose permet d'identifier des zones de sur-risque et de sous-risque, et la carte des probabilités de RR supérieures à 1 permet d'estimer l'incertitude des résultats. Les zones foncées sur les deux cartes correspondent à des zones de sur-risque avec une probabilité supérieure à 0,95. On note que Paris et la petite couronne parisienne n'affichent pas de sur-risque et qu'outre-mer, Martinique et Réunion apparaissent en sur-risque.

I FIGURE 6 I

En haut : risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus, France entière, 2011- 2017. En bas : probabilité que les RR soient supérieurs à 1. Source PMSI

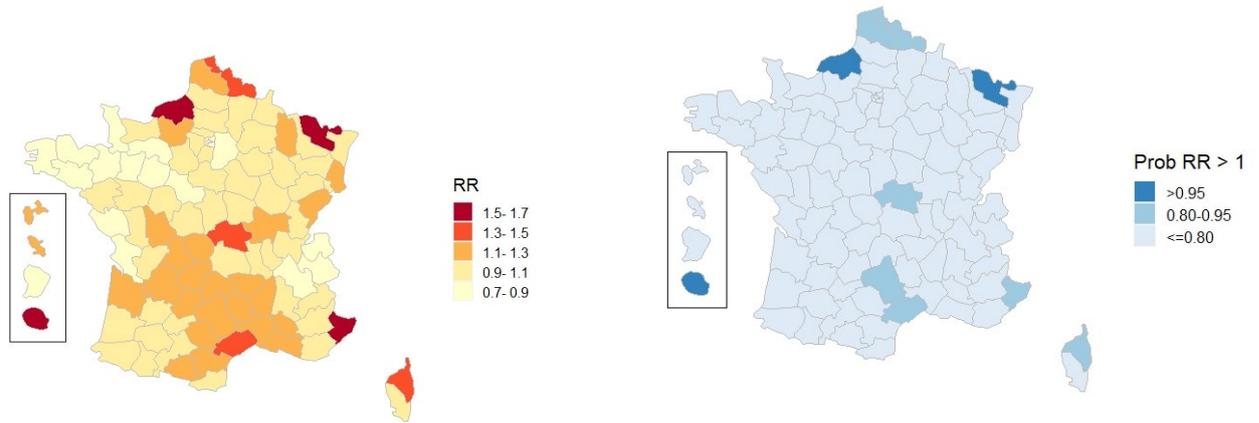


Les figures 7, 8, 9 et 10 présentent les résultats selon les classes d'âge 10-17 ans, 10-24 ans, 25-49 ans et 50 ans et plus, respectivement.

Chez les femmes de moins de 18 ans, on note des risques élevés en Seine Maritime, Moselle, la Réunion, alors que le risque est faible en région parisienne. À la Réunion, le risque est élevé dans toutes les classes d'âge en dessous de 50 ans, ce qui est vrai également, à un moindre degré pour les départements de l'Allier et des Alpes-Maritimes.

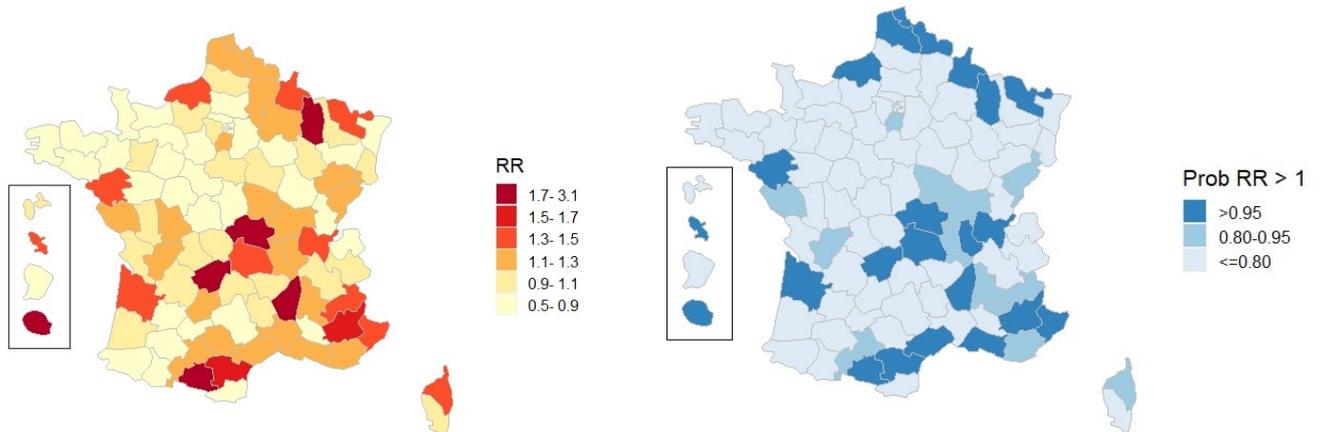
I FIGURE 7 I

Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de 10-17 ans par département, France entière, 2011- 2017. Source PMSI



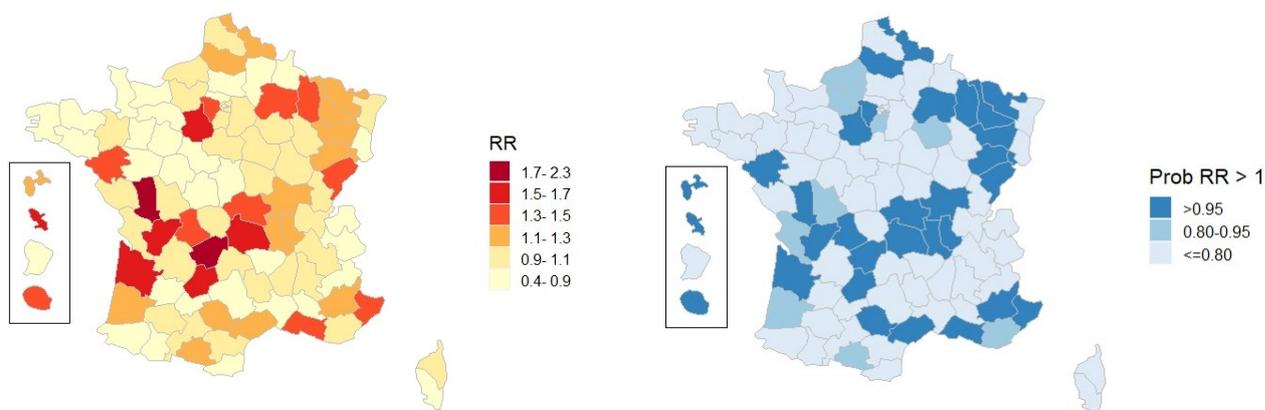
I FIGURE 8 I

Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de 10-24 ans par département, France entière, 2011- 2017. Source PMSI



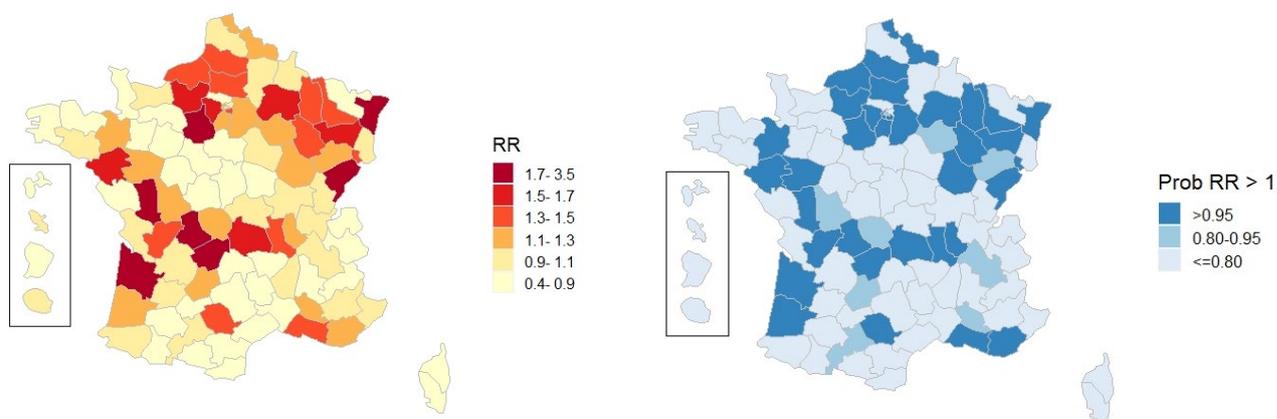
I FIGURE 9 I

Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de 25-49 ans par département, France entière, 2011- 2017. Source PMSI



I FIGURE 10 I

Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital (à gauche) et probabilité de RR>1 (à droite) chez les femmes de plus de 50 ans par département, France entière, 2011- 2017. Source PMSI

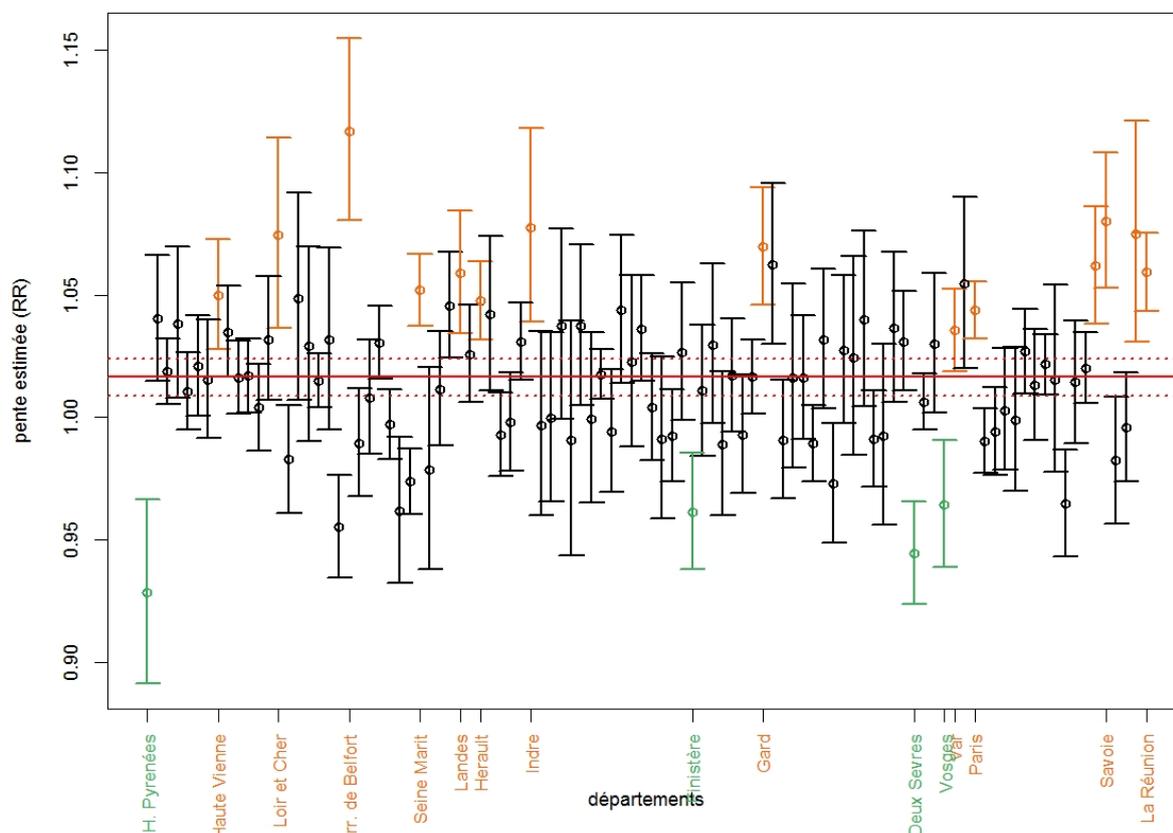


3.2.3 Interaction spatio-temporelle

Le nombre de cas observés annuels par département et par année varie de 0 à 999. La médiane et la moyenne sont égales à 97,2. On observe une interaction spatio-temporelle à l'échelle des départements, ce qui signifie que l'incidence par département peut évoluer différemment de l'incidence nationale. Une augmentation du risque est observée durant la période d'étude dans de nombreux départements (pente > 1), mais une décroissance du risque est aussi observée dans d'autres (Figure 11, modèle de Bernardinelli *et al*, et Figure 12 modèle de Knorr-Held). L'augmentation du risque est particulièrement rapide dans certains départements, par rapport à la tendance globale estimée : Haute-Vienne, Loir-et-Cher, Territoire de Belfort, Seine-et-Marne, Landes, Hérault, Indre, Gard, Var, Paris, Savoie et La Réunion. Le risque est décroissant dans les Hautes-Pyrénées, le Finistère, les Deux-Sèvres et les Vosges.

I FIGURE 11 I

Pentes estimées et IC95% des tendances temporelles linéaires du risque d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital de 2011 à 2017, par département, France entière. Source PMSI



En rouge, pente estimée de la tendance nationale, avec en pointillés l'intervalle de crédibilité.

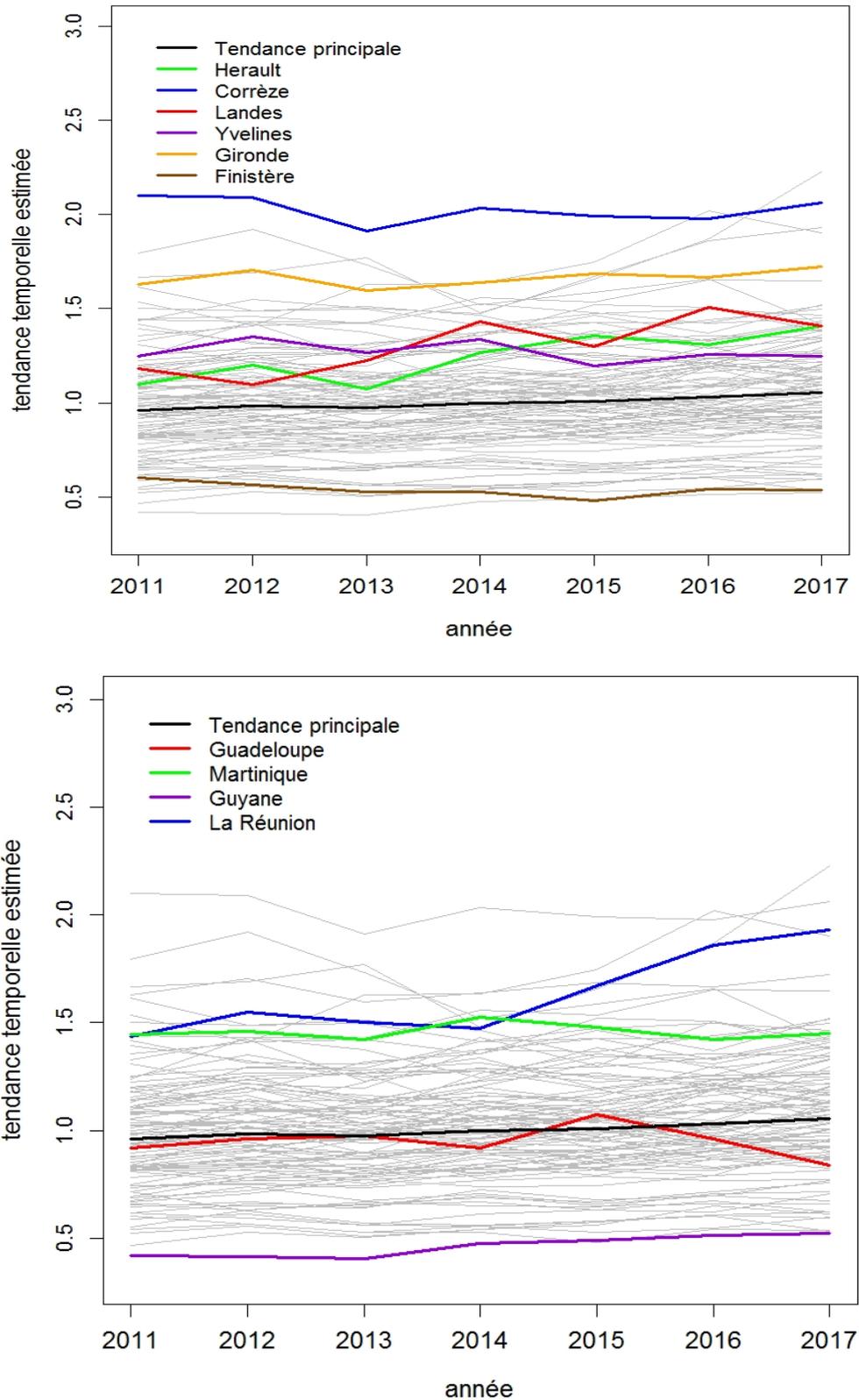
En orange, départements avec pente supérieure à la tendance nationale et en vert, avec pente inférieure à 1.

Les départements qui ont une croissance ou une décroissance rapide du risque ne sont pas nécessairement ceux où le risque est le plus élevé ou le moins élevé durant la période d'étude. En Corrèze, Gironde et Martinique, par exemple, le risque est plus élevé que dans la plupart des départements durant toute la période d'étude, sans augmenter sensiblement (Figure 12). On note par exemple aussi que le risque augmente vite et atteint un niveau très haut à La Réunion.

Le Finistère est parmi les départements où le risque, en décroissance, est particulièrement faible sur la période. Dans les Landes et en Hérault, le risque augmente un peu plus vite et avec un niveau supérieur à la tendance nationale. En Corrèze, le risque est stable, mais il est le plus élevé sur presque l'ensemble de la période, Il est également stable en Gironde, mais à un niveau parmi les plus élevés durant toute la période.

I FIGURE 12 I

Tendances temporelles du risque d'endométriose hospitalisée (tous types) estimées dans certains départements (en couleur) en France Métropolitaine (en haut) et dans les départements ultramarins (en bas), comparées à la tendance nationale (en noir). Source PMSI



On note des niveaux de risques différents en Martinique (risque plus élevé que la tendance nationale sur l'ensemble de la période) et en Guadeloupe (niveau et tendance proches de la tendance nationale), À La Réunion, le risque est parmi les plus élevés et en franche augmentation sur la période. En Guyane le risque est le plus faible de tous les départements sur l'ensemble de la période.

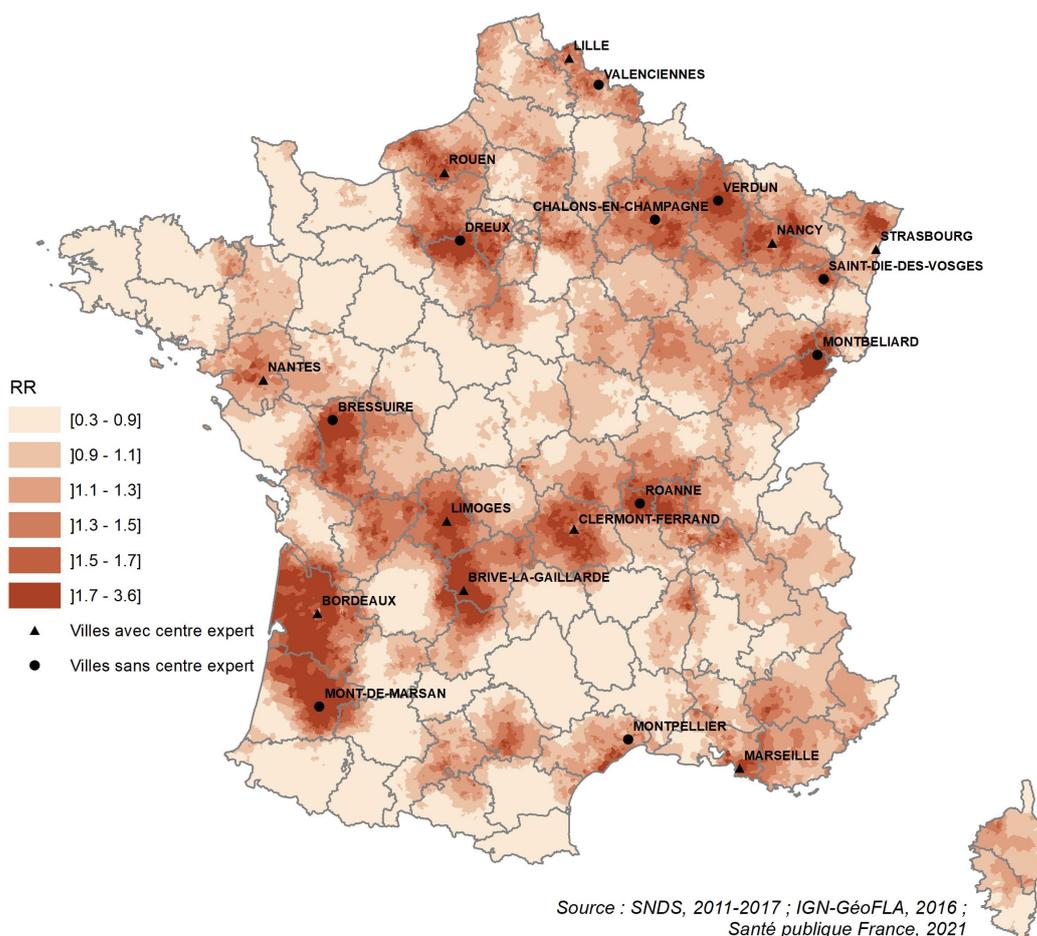
3.3 Analyses spatiales à la commune

Cette analyse est restreinte à la France métropolitaine. Le nombre de communes est égal à 35 798. Le nombre de cas avec un code commune renseigné est égal à 197 085.

On observe (Figure 13) une vingtaine de zones avec un excès de risque dans les mêmes départements que précédemment mais selon des contours plus détaillés et de surface nettement moins étendue.

I FIGURE 13I

Risques relatifs (RR) d'endométriose prise en charge à l'hôpital chez les femmes de plus de 10 ans, estimés par commune, France entière, 2011- 2017. Source PMSI



4. DISCUSSION

4.1 Forces et limites de l'étude

L'indicateur utilisé présente l'intérêt d'un repérage exhaustif des cas incidents d'endométriose ayant séjourné à l'hôpital sur l'ensemble du territoire et d'une mesure objective, non soumise aux biais de mémoire. De plus il a permis des analyses spatiales à une échelle fine, la commune de résidence des patientes, au moment de l'hospitalisation.

En revanche, cet indicateur ne reflète que les cas d'endométriose hospitalisés, en sous-estimant le problème de santé publique car le nombre de patientes souffrant de cette pathologie est bien plus important. L'incidence estimée à partir de données de cohorte [12] ou incluant des données ambulatoire d'assurance maladie [13] est en effet environ trois fois plus importante.

Les tendances temporelles observées en utilisant cet indicateur peuvent être influencées par les évolutions de pratique médicale. Du point de vue des modes de détection et de prise en charge médicale de l'endométriose, les recommandations de la Haute Autorité de santé, qui marquent un changement de pratique, datent de décembre 2017 [14], à la toute fin de notre période d'étude. Toutefois, il est possible que des praticiens aient anticipé ces recommandations, par exemple en détectant plus fréquemment l'endométriose à partir des IRM pelviennes, ce qui a pu augmenter leur prise en charge hospitalière. Pour rechercher des arguments en faveur ou non d'une telle évolution de pratique durant la période d'étude, nous avons réalisé des analyses complémentaires présentées en Annexe 1 qui seront discutées et au paragraphe 4.2.3.

Les tendances spatiales et spatio-temporelles pourraient aussi être influencées par de tels facteurs, notamment du fait de pratiques plus interventionnistes de certaines équipes ou de certains centres experts, ou une tendance accrue des praticiens de ville dans certains territoires à détecter la pathologie et à orienter les femmes vers ces centres où il existe une offre de prise en charge spécifique. C'est pourquoi nous avons utilisé plusieurs méthodes présentées en Annexes 3 et 4 pour tenter de prendre en compte ce phénomène et qui seront discutées au paragraphe 4.2.4.3.

Une des limites de l'étude est l'absence de vérification à la source des erreurs de codage des diagnostics, qui ne sont pas rares (voir l'exemple des urgences gynécologiques [15]). Le fait que des codes d'endométrioses soient retrouvés à des âges extrêmes (99 ans) peut suggérer un certains taux d'erreur de codage avec des codes proches. Néanmoins comme l'indicateur secondaire, qui est plus spécifique, donne des résultats spatiaux (présentés en Annexe 4 et discutés au paragraphe 4.2.4.3) proches de l'indicateur principal, cela laisse supposer que ces erreurs de codage n'influencent pas de façon déterminante les résultats. Par ailleurs, dans le cadre d'un suivi épidémiologique, si l'erreur est stable dans le temps et homogène sur l'ensemble du territoire, les tendances ne sont pas biaisées.

4.2 Interprétation des résultats et hypothèses

4.2.1 Taux d'incidence en France

Le taux brut d'incidence de l'endométriose prise en charge à l'hôpital sur la période 2011-2017, que nous avons estimé en utilisant l'indicateur principal, le plus sensible, est de 9,85/10 000 personnes-années chez les femmes de 10 ans et plus, et il est de 12,9/10 000 PA chez les femmes de 10 à 49 ans.

Une méta-analyse publiée très récemment [16] estime le taux d'incidence poolé issu des études réalisées à partir de données hospitalières à 13,6 /10 000 PA (95% IC : 10,9 ;16,3), ce qui situe la France dans l'intervalle de confiance, avec une valeur très proche de la valeur poolée. Cependant, les tranches d'âge considérées dans chaque étude, et prises en compte dans cette méta-analyse, n'étaient pas toutes identiques (quatre autour de 15-49 ans, et deux incluant des femmes au-delà de 69 et 83 ans) et celle retenue pour l'estimation poolée n'est pas précisée. Les études incluses étaient au nombre de 6 et les populations étaient étudiées dans différentes périodes situées entre 1981 et 2016.

On peut remarquer l'inclusion d'une étude française récente [17], dont l'objectif était l'estimation de la prévalence, et non de l'incidence. La prévalence ainsi calculée durant la période 2008-2012 chez les femmes de 15 à 49 ans était de 0,9% en couvrant la France métropolitaine et La Réunion. Il s'agit d'une prévalence cumulée sur une période d'étude de cinq ans, à partir de laquelle un taux d'incidence annuel a été estimé par les auteurs de la méta-analyse, à 11/10 000 (10,1 ; 12), ce qui est assez proche de notre estimation, pour une tranche d'âge presque identique et une période antérieure.

Les taux annuel d'incidence observés dans les cinq autres études prises en compte, réalisées en Islande [18], Finlande [19], Italie [20, 21], et Canada [22] sont dans le même ordre de grandeur que notre résultat. Les méthodes utilisées et les tranches d'âge ne sont pas exactement les mêmes, avec des critères d'inclusion plus ou moins restrictifs, ce qui peut expliquer au moins en partie les différences.

Enfin, deux études avec estimation de l'incidence nationale à partir de données hospitalières, non incluses dans cette méta-analyse, ont été publiées très récemment. Une étude Coréenne [23] donne un taux d'incidence de 16,9/ 10 000 chez les femmes de 15 à 54 ans, en 2013 et une étude anglaise [24] estime le taux d'incidence à 14,6/10 000 chez les femmes de 12 à 54 ans entre 2000 et 2010. Ici encore, les tranches d'âges utilisées et les méthodes ne sont pas tout à fait les mêmes, mais ces résultats restent dans le même ordre de grandeur.

Il est intéressant de noter que la méta-analyse précédemment citée conclut à un taux d'incidence variant de 14/10 000 (données hospitalières) à 35/10 000 (études de cohorte). Selon ces résultats, il faudrait donc multiplier par 2,5 le taux d'incidence hospitalière pour approcher le taux d'incidence en population générale, ce qui aboutirait à un taux d'environ 32/10 000 chez les femmes de 10 à 49 ans en France.

4.2.2 Distribution selon l'âge

La classe d'âge 25-49 ans est celle qui représente le plus grand nombre de cas d'endométriose hospitalisés en France (68,3%), alors que seulement 4% des cas sont observés avant l'âge de 25 ans. Ces données pourraient en partie refléter un diagnostic tardif, plusieurs années s'écoulant entre l'apparition des symptômes et le diagnostic histologique de certitude, et/ou le fait que le diagnostic est souvent réalisé à l'occasion d'un bilan de fertilité, rarement effectué avant 25 ans. Comme il y a aussi une tendance à éviter la chirurgie à cet âge, on peut se demander si une partie des données observées aux âges plus élevés ne sont pas le résultat de cette sous-estimation chez les plus jeunes. Par ailleurs l'accès aux soins est plus limité chez les étudiantes et la maladie peut ne pas être encore suffisamment développée pour être visible sur les examens d'imagerie.

Les cas observés avant 25 ans sont essentiellement des cas « hors adénomyose », bien que pas exclusivement (Figures 2 et 3). Pour ces cas la médiane est de 35 ans (avec un pic entre 30 et 35 ans), contre 48 ans (avec un pic entre 45 et 50 ans) pour les cas « adénomyose ». En effet, l'adénomyose utérine interne est liée à l'âge et à la parité et se distingue de l'endométriose externe que l'on observe chez la femme plus jeune. L'étiopathogénie de ces

deux formes d'endométriose semble différente, même si des caractéristiques développementales communes existent [25].

Les données françaises sont très similaires du point de vue de la distribution par âge à celles de l'étude italienne réalisée avec des données hospitalières sur la période 2011-2013, à l'échelle d'une région du nord-est de l'Italie, le Frioul-Vénétie julienne [20].

En revanche, les cas incidents d'adénomyose dans cette étude italienne ne représentent que 28% des cas alors que dans notre étude, les cas « adénomyose » représentent 59% des cas. Cependant, dans l'étude italienne, la définition des cas d'adénomyose est différente et nécessite un acte d'hystérectomie, ce qui n'est pas le cas pour notre indicateur. De plus, le diagnostic histologique de l'adénomyose effectué à partir de pièces d'hystéro résection repose sur des critères obligatoirement moins stricts que sur des pièces d'hystérectomie, ce qui peut « élargir » la définition de cas.

En France, la prépondérance des cas codés « N800 isolé » (59% des cas) par rapport aux cas « non N800 isolé » (41%), pourrait s'expliquer par un codage sous ce premier intitulé de cas d'endométriose de l'utérus qui ne sont pas seulement des cas d'adénomyose (aussi appelée endométriose interne) mais également des cas d'endométriose utérine externe (comme l'autorise l'intitulé de ce code), et qui seraient plutôt observés chez des femmes assez âgées, vu la distribution par âge. Ceci pourrait refléter ici encore le retard au diagnostic chez les femmes jeunes. Cette distribution pourrait également refléter une plus grande fréquence de cas symptomatologiques, aboutissant à une hospitalisation, parmi ces cas « N800 isolé », dont beaucoup sont probablement associés à des hystérectomies, que ce soit pour adénomyose ou pas.

L'une des observations de l'étude italienne est l'existence d'un nombre non négligeable de cas (adénomyose ou pas) observés au-delà de l'âge de la ménopause, contrairement à ce que l'on pensait. Nos résultats le confirment, puisque 27,8% des cas français sont observés au-dessus de 50 ans. Les auteurs italiens soulignent que les implants d'endométriose pourraient être toujours potentiellement actifs après la ménopause et être réactivés en présence de certaines hormones [20, 26], une interprétation à rapprocher de l'hypothèse d'un développement de l'endométriose symptomatologique en deux étapes, que nous détaillerons au paragraphe 4.2.4.1, sur la plausibilité d'une contribution environnementale au risque d'endométriose.

4.2.3 Évolution temporelle du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital

Le risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus a significativement augmenté de 2011 à 2017 en France, de 1,2% par an. Cette augmentation est cohérente avec l'augmentation de la prévalence hospitalière en France observée dans une étude française précédente utilisant les mêmes codes CIM 10 durant la période 2008-2012 [17].

Dans notre étude, cette augmentation ne semble pas linéaire (Figure 4) et la courbe d'évolution présente plusieurs cassures entre 2012 et 2015, non expliquées à ce stade. Elle est essentiellement due au risque augmenté dans la tranche d'âge 25-49 ans, alors que l'on n'observe pas d'augmentation significative chez les 10-24 ans et une augmentation non significative chez les 50 ans et plus. L'augmentation du risque semble particulièrement liée aux cas « adénomyose », avec une augmentation de 15%, mais elle est aussi significative pour les cas hors adénomyose (+3,8%). Cette augmentation du risque pour les cas hors adénomyose pourrait concerner plutôt des cas moins bien caractérisés, identifiés de manière moins spécifique. En effet on n'observe pas d'augmentation globale pour l'indicateur secondaire qui repère des types spécifiques d'endométriose, et qui n'inclut pas les cas l'adénomyose (Annexe 4). La durée de notre période d'étude, huit ans, limite probablement la capacité à identifier une tendance moins marquée par rapport aux cas « adénomyose ».

Selon les co-auteurs experts, il est possible que cette augmentation soit en partie liée à la pratique de plus en plus fréquente de l'IRM pelvienne, encouragée par la description des signes radiologiques en IRM de l'endométriose [27-29]. Toutefois cette méthode non invasive de diagnostic, recommandée par la HAS en décembre 2017 [14] n'était pas encore généralisée dans notre période d'étude et, en ce qui concerne l'adénomyose, il n'y a pas de description consensuelle des signes à l'IRM [30].

Afin de documenter cette hypothèse, nous avons cherché à identifier, parmi les cas, ceux qui avaient eu une IRM pelvienne dans les six mois avant ou trois mois après leur hospitalisation (Annexe 1). Nous avons pu le faire pour les IRM pelviennes réalisées en soins de ville et en consultation externe des hôpitaux privés. Nous avons effectivement observé une augmentation constante de la proportion de ces IRM associées aux cas d'endométriose. Il y a bien une augmentation sur la période : elle est de 69%.

De plus, nous avons examiné (Annexe 4) comment évoluaient les taux d'incidence des 7 types spécifiques d'endométriose de l'indicateur secondaire : kyste endométriosique de l'ovaire, endométriose superficielle, endométriose profonde de la cloison rectovaginale, endométriose intestinale, endométriose urétérale, endométriose vésicale, endométriose pariétale. Le taux d'incidence n'augmente pas, et même diminue, pour le kyste endométriosique de l'ovaire, en principe non influencé par la pratique de l'IRM. En revanche il augmente pour l'endométriose intestinale, dont le diagnostic pourrait être influencée par cette pratique.

Outre le rôle possible de l'IRM, d'autres hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer les évolutions divergentes des types spécifiques d'endométriose. Elles pourraient refléter des évolutions de pratique : traitement médical plus fréquent des kystes endométriosiques aux dépens de la chirurgie ou meilleure reconnaissance par le chirurgien de l'atteinte rectale, avec augmentation des gestes de résection, ce qui a pour effet de confirmer l'atteinte rectale. Pour certains, il y aurait une évolution du spectre de la maladie vers des formes plus graves. Autre hypothèse : la baisse de l'incidence des kystes endométriosiques serait le miroir de l'augmentation des autres catégories, car la chirurgie d'une endométriose profonde ou rectale s'accompagne souvent de celle des kystes associés, alors que les patientes sont classées dans les catégories chirurgie intestinale ou profonde.

Par ailleurs, le fait que l'augmentation du risque soit majoritairement liée aux cas « adénomyose », tranche avec le fait qu'on n'observe pas d'augmentation significative du risque chez les femmes de 50 ans et plus, en principe plus concernées par l'adénomyose. En effet cette pathologie est considérée par certains comme un processus accompagnant le vieillissement de l'utérus. Mais la symptomatologie s'observe plutôt en pré-ménopause et ensuite sa fréquence diminue, ce qui pourrait expliquer la tendance observée chez les plus de 50 ans.

Les données de notre étude montrent que l'adénomyose n'est pas restreinte aux femmes plus âgées : la distribution par âge des cas « adénomyose » (Figure 2) indique une répartition dans toutes les classes d'âge, relativement symétrique autour du pic. Cependant, pour certains experts co-auteurs, il pourrait exister une surestimation de ce diagnostic chez les femmes jeunes, d'une part car le codage « N800 » peut être parfois un codage de facilité, et d'autre part car il n'existe pas de critères consensuels de diagnostic pour l'adénomyose à l'IRM, comme indiqué plus haut.

Enfin, les tendances temporelles observées peuvent être influencées par la sensibilisation des femmes et du corps médical, car cette pathologie peut être asymptomatique, tout en retentissant sur la fertilité. Durant la période d'étude, des associations comme Endofrance, créée en 2005, Endomind en 2014 et Info-Endométriose en 2015, ont contribué à mieux la faire connaître et détecter en France. Toutefois, la première campagne nationale d'information

et de sensibilisation à l'endométriose n'a été lancée qu'en 2016, à la fin de notre période d'étude.

Dans la littérature internationale, les études sur les tendances temporelles de l'incidence de l'endométriose donnent des résultats divergents en fonction des pays et des périodes d'étude. Une revue très récente [31], identifie une étude (en Israël) suggérant une augmentation d'incidence, deux études (en Israël et en Finlande) rapportant une baisse et trois études (en Suisse, Islande et États-Unis) concluant à une stabilité.

Si l'on sélectionne uniquement les études sur l'incidence réalisées à partir de données hospitalières en population générale, nous retenons l'étude finlandaise qui met en évidence une baisse de l'incidence, entre 1987 et 2012 [19], et l'étude islandaise [18], menée de 1981 à 2000, qui n'est pas concluante sur cet aspect. Enfin, on peut ajouter l'étude coréenne [23] publiée en 2020, qui analyse les tendances de l'incidence de l'endométriose, sur la période 2003-2013, à partir d'un échantillon représentatif de femmes suivies au sein du système national de santé. Les auteurs ne retrouvent pas d'augmentation significative chez les patientes de 15 à 54 ans. En revanche, une augmentation significative du taux d'incidence est observée chez les femmes plus jeunes, dans les tranches d'âge 15-19 ans et 20-24 ans, ce qui n'est pas le cas dans notre étude : cela pourrait refléter un sous-diagnostic dans ces tranches d'âge en France, comme déjà évoqué. Au total, la littérature ne permet pas vraiment de conclure sur ce sujet.

La tendance temporelle à l'augmentation du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital sur la période d'étude en France est essentiellement observée dans la tranche d'âge 25-49 ans et elle est significative pour les cas « adénomyose » et « hors adénomyose ». Elle pourrait refléter une réelle augmentation d'incidence de la maladie, cohérente avec la perception de nombreux cliniciens. Mais d'autres facteurs, probablement intriqués, ont pu jouer un rôle : sensibilisation accrue des patientes et des praticiens, recours de plus en plus fréquent à l'IRM pour la détection, augmentation des prises en charges hospitalières de cas d'adénomyose et de cas moins bien caractérisés, évolution des pratiques chirurgicales, évolution du spectre de la maladie. Le fait que cette tendance ne soit pas observée pour les femmes plus jeunes reflète peut-être un sous diagnostic chez celles-ci.

4.2.4 Tendances spatio-temporelles et spatiales

4.2.4.1 Plausibilité d'une contribution environnementale au risque observé et intérêt des analyses spatiales

Si les causes de l'endométriose sont largement inconnues, sous l'hypothèse d'une contribution environnementale liée aux perturbateurs endocriniens, on peut penser que l'exposition déterminante se produit plutôt dans les phases précoces du développement. En effet l'américaine Germaine Buck-Louis a inclus l'endométriose dans le cadre du syndrome de dysgénésie ovarienne [32]. Ce syndrome serait, pour les femmes, le miroir du syndrome de dysgénésie testiculaire, désignant un trouble du développement des organes génitaux masculins favorisé par l'exposition précoce aux PE, aboutissant à diverses pathologies pouvant réduire la fertilité à l'âge adulte. Ces deux syndromes illustrent le concept d'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) [33].

Dans la lignée de cette hypothèse développementale, il a été récemment observé que les cas d'endométriose étaient associés à une distance ano-génitale réduite chez les femmes [34]. L'utilisation de cet indicateur anthropométrique, mesurable par IRM, pourrait même être prometteuse en matière de diagnostic non invasif de l'endométriose [35]. Or, la distance ano-génitale serait un indicateur du niveau d'imprégnation prénatale aux hormones sexuelles chez

les mâles, durant une fenêtre particulière de programmation où le fœtus est sensible aux perturbateurs endocriniens de la reproduction, d'où son intérêt dans la problématique des troubles associés aux PE [4]. Dans les modèles expérimentaux, la distance ano-génitale à la naissance chez les mâles reflète l'exposition hormonale durant la vie prénatale et prédit la distance ano-génitale chez l'adulte [36]. Cette piste développementale, avec susceptibilité prénatale aux PE, pourrait éventuellement s'appliquer à l'endométriose, qui semble partager avec la cryptorchidie la même caractéristique anthropométrique de diminution de la distance ano-génitale.

Toutefois, dans le cas de l'endométriose, certains auteurs argumentent l'hypothèse que le déclenchement de la maladie nécessiterait deux étapes : soit une étape développementale précoce et une étape à l'âge adulte [37, 38], soit une étape d'initiation et une étape de promotion comme pour les tumeurs cancéreuses [39]. De ce fait, il est plausible qu'une exposition aux PE récente, contemporaine de la date du séjour hospitalier, puisse contribuer au risque d'endométriose symptomatique et prise en charge à l'hôpital. D'où l'intérêt de l'analyse des tendances spatiales de l'endométriose au moyen de notre indicateur, à la recherche d'hypothèses environnementales géographiquement déterminées.

Le poids des preuves sur le lien entre endométriose et PE semble plus fort pour certaines familles de substances chimiques, identifiées dans notre premier rapport [3] et est confirmé dans une revue de la littérature très récente [40] : bisphénol A, phthalates, dioxines, Polychlorobiphényles (PCBs), et pesticides organochlorés. Le rôle des trois dernières familles chimiques a encore été récemment argumenté [41, 42].

En ce qui concerne le lien avec les pesticides, les mécanismes possibles ont été revus récemment dans une expertise collective de l'Inserm [43]. Quant au lien possible avec des expositions industrielles, il est suggéré dans une récente étude écologique italienne [44]. Mais cette étude descriptive ne permet pas de développer à ce stade de discussion sur les hypothèses environnementales plausibles.

4.2.4.2 Discussion des tendances spatio-temporelles

Avec l'indicateur principal, l'évolution du risque est particulièrement hétérogène suivant les départements (Figure 11). Un peu plus de la moitié d'entre eux présentent une pente supérieure à 1 et un peu moins de la moitié présentent une pente inférieure à 1. La période d'étude semble trop courte pour pouvoir interpréter ces tendances spatio-temporelles hétérogènes.

L'analyse de l'évolution des niveaux de risque (Figure 12) fait ressortir quelques départements qui se trouvent constamment au-dessus du niveau de risque national (Corrèze, Gironde, Landes, Hérault, La Réunion, Martinique) durant la période d'étude, ou en-dessous (Finistère, Guyane).

Les départements constamment au-dessus du niveau de risque national se trouvent parmi ceux qui affichent les niveaux de risque les plus élevés dans les modélisations spatiales à l'échelle départementale sur la période d'étude (Figure 6). Les niveaux estimés les plus élevés (RR de 1,7 à 2,1) sont observés en Corrèze et en Haute-Vienne. Suivent ensuite (RR de 1,5 à 1,7) les départements de la Gironde, des Deux-Sèvres, de la Meuse et le Territoire de Belfort. Puis (RR de 1,1 à 1,3) suivent les départements de la Seine-Maritime, l'Eure-et-Loir, la Marne, la Meurthe-et-Moselle, le Doubs, le Puy-de-Dôme, les Bouches-du-Rhône, les Alpes-de-Haute-Provence et, pour les départements ultra-marins, La Réunion et la Martinique.

La Figure 13, qui présente les tendances spatiales à l'échelle communale en France métropolitaine, précise les zones de risque élevé, en identifiant le pourtour de grandes villes comme Strasbourg, Lille, Valenciennes, Nantes, ou Marseille.

Cette hétérogénéité spatiale, avec des zones de sur-risque dispersées en France Métropolitaine, pourrait refléter par endroits, une détection et une prise en charge hospitalière de l'endométriase particulièrement élevée, du fait de la présence de centres experts spécialisés qui favorisent la sensibilisation des médecins de ville à l'endométriase, alors que dans d'autres zones, cette détection et cette prise en charge serait insuffisante.

4.2.4.3 Discussion des tendances spatiales à l'échelle départementale

Pour examiner cette possibilité, nous avons utilisé plusieurs méthodes, décrites ci-dessous.

Les gynécologues et les gynécologues obstétriciens sont les professionnels de santé impliqués dans la détection et la prise en charge chirurgicale de l'endométriase. Or, ces professionnels de santé sont inégalement répartis sur le territoire, ce qui est susceptible d'entraîner des inégalités géographiques de détection et de prise en charge. L'analyse a donc été ajustée sur la densité de ces médecins, afin de savoir si les résultats étaient modifiés. Cette analyse a été réalisée avec des données disponibles pour les années 2011 à 2016. Elles proviennent du répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS). La densité est calculée pour 100 000 femmes de 10 ans ou plus. Nous avons ajusté l'analyse sur la densité départementale des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de l'endométriase et nous n'avons pas mis en évidence d'effet sur la répartition spatiale au niveau du département (données non présentées). Toutefois, au niveau local, la présence ou pas de praticiens spécialisés a pu jouer un rôle, notamment outre-mer. Par exemple la surincidence observée à La Réunion a pu être influencée par le fait que deux spécialistes hospitaliers de l'endométriase ont été nommés dans la période d'étude contre aucun auparavant. Une telle influence explique peut-être aussi la différence de taux d'incidence observée entre la Martinique et la Guadeloupe, alors que leur population et leur environnement sont similaires.

Nous avons listé et cartographié les centres experts ou les centres connus pour prendre en charge beaucoup de cas d'endométriase signalés par les co-auteurs cliniciens et nous les avons localisés sur la carte des tendances spatiales à l'échelle départementale (Annexe 2). Il en ressort que sur les 16 départements estimés avec un risque élevé (RR de 1,3 à 2,1), 8 présentent des centres identifiés pour la prise en charge de l'endométriase, soit la moitié. Toutefois, dans la région parisienne, où sont localisés 6 centres experts, dont 4 à Paris intra-muros, on n'observe pas de sur-risque marqué. Il existe un sur-risque modéré dans les Yvelines et l'Essonne, peut-être en lien avec les deux centres experts localisés dans les Yvelines. Par ailleurs, dans trois autres départements incluant un centre expert répertorié (Ille-et-Vilaine, Maine-et-Loire et Vienne), on ne note pas de sur-risque.

Nous avons également tenté de prendre en compte un éventuel « effet centre », et un effet « inégalités de l'offre de soins » en ajustant la cartographie des risques d'endométriase sur l'incidence départementale des kystes non-endométriosiques, chez les femmes de 10 ans et plus (Annexe 3). Cette pathologie a été sélectionnée car elle est prise en charge par les mêmes spécialistes hospitaliers. Si l'on compare le résultat avec la Figure 6, on observe que les seuls changements interviennent dans le nord de la France : le risque est atténué (tout en restant supérieur à 1) en Seine-Maritime, ainsi que dans la Meuse, Marne et Meurthe-et-Moselle. Partout ailleurs, la carte ne change pas. L'effet centre/offre de soins influence les tendances spatiales dans ces départements du nord, mais ne semble pas être mis en évidence ailleurs, du moins avec cette méthode. Il ne semble donc pas expliquer les tendances géographiques, mais juste les influencer quantitativement dans certaines régions.

De plus, il pourrait aussi exister au niveau géographique des pratiques différentes de prise en charge et de codage des pathologies, un phénomène connu mais difficile à quantifier et à objectiver. C'est pourquoi nous avons répliqué les analyses spatiales en utilisant l'indicateur secondaire, mis au point dans la première étape de ce travail [3]. Cet indicateur, plus

spécifique, est supposé moins dépendant des pratiques de prise en charge et de codage, car il identifie des pathologies bien définies, associées à des actes relativement standardisés. Nous avons cartographié le risque chez les femmes de 10 ans et plus (Annexe 4).

En comparant avec la Figure 6, on constate aussi que le risque est atténué dans les mêmes départements que précédemment du nord de la France, ainsi que dans les Deux-Sèvres, la Haute-Vienne, la Gironde et les Alpes-de-Haute-Provence. En revanche il est accentué en Moselle, Yvelines, Loire-Atlantique, dans l'Allier, le Puy-de-Dôme, la Loire, le Lot, l'Ariège, la Haute-Garonne, en Ardèche, dans la Drôme et l'Hérault. Le niveau de risque ne change pas en Corrèze, dans les Bouches-du-Rhône en Martinique et à La Réunion. L'ajustement sur les kystes non endométriosiques, ne modifie pas la cartographie. On peut supposer que les résultats sont plus robustes, moins influencés par les pratiques chirurgicales, et/ou de codage, dans les départements où le niveau de risque apparaît inchangé. On notera toutefois que dans 3 sur 4 des départements inchangés, il existe un centre expert ou un centre connu de prise en charge de l'endométriose.

À l'échelle départementale, ces différentes analyses font ressortir une hétérogénéité spatiale du risque d'endométriose hospitalisée, avec des zones de sur-risque dispersées sur l'ensemble du territoire. Cette hétérogénéité ne semble qu'en partie expliquée par l'influence de l'offre de soins, qui par ailleurs peut s'étendre au-delà des départements. Cette influence semble liée partiellement à l'existence et à la localisation de certains centres experts ou connus sur la prise en charge de l'endométriose, et non à la répartition des spécialistes en gynécologie et obstétrique, supposés actifs en termes de détection de la maladie. Il existe aussi probablement des différences spatiales de pratiques de prise en charge chirurgicale et de codage, qui amplifient ou atténuent les tendances observées.

Ces données soulèvent la question d'une sous-détection ou moins bonne prise en charge de l'endométriose dans certains territoires dépourvus de centres experts. Enfin, l'offre de soins concernant l'endométriose a été stable sur la période d'étude, ce qui a pu augmenter les délais de prise en charge et masquer une éventuelle évolution épidémiologique de la maladie dans certains endroits.

4.2.4.4 Discussion sur les tendances spatiales départementales suivant les tranches d'âge

La comparaison des tendances spatiales selon les différentes tranches d'âge (Figures 7,8,9 et 10) fait apparaître quelques points intéressants, mais difficiles à interpréter. Le sur-risque observé à La Réunion, où est situé un centre expert, semble concentré sur les tranches d'âge jeunes et n'apparaît plus chez les plus de 50 ans. Ceci est observé également dans les Alpes-Maritimes, en Allier et en Moselle, et à un moindre degré en Martinique et en Haute-Corse, départements où ne sont pas signalés des centres experts. En revanche, le sur-risque en Bas-Rhin, avec présence d'un centre expert, n'apparaît que pour les plus de 50 ans.

4.2.4.5 Discussion des tendances spatiales à l'échelle communale

Si l'hétérogénéité spatiale observée à l'échelle départementale apparaît influencée par endroits par la localisation de centres experts, ce facteur ne semble expliquer qu'une partie des résultats, ce qui est illustré par l'absence de risque marqué en région parisienne et la stabilité des résultats ajustés sur la fréquence des kystes non-endométriosiques.

L'hétérogénéité spatiale du risque d'endométriose en France, observée plus en détails à l'échelle communale (Figure 13), nous a incité à réaliser une détection exploratoire de clusters, afin de mieux cerner les zones de sur-risque d'endométriose. Conformément à nos objectifs, cette étape pouvait aider à approfondir la discussion des hypothèses environnementales géographiquement déterminées, comme cela a été fait récemment pour une autre pathologie

en lien possible avec les perturbateurs endocriniens, la cryptorchidie [45, 46]. Les éléments de littérature précédemment évoqués en faveur d'un rôle possible d'une exposition hormonale récente dans le déclenchement de formes symptomatologiques d'endométriose argumentent également l'intérêt de cette étape. Les méthodes et résultats de cette analyse complémentaire figurent en Annexe 5.

Au vu des résultats, qui semblent au moins partiellement influencés par la présence de centres experts, nous ne pouvons pas clairement dégager d'hypothèses environnementales à ce stade, et il nous a paru prématuré de les présenter en détails. Grâce à cette première étude descriptive sur les indicateurs sanitaires, les hypothèses environnementales pourront être évaluées dans une étape ultérieure, notamment au moyen d'études écologiques utilisant des indicateurs géographiques d'exposition.

5. CONCLUSION

Cette étude présente pour la première fois des données nationales et robustes sur l'incidence et les tendances temporelles et spatiales du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital, sur la période 2011-2017. Ces données, qui ne prennent en compte que les cas hospitalisés, sous-estiment par construction l'incidence réelle et le problème de santé publique, mais elles permettent un suivi épidémiologique pérenne, et des analyses spatiales à une échelle fine. Elles seront également précieuses pour estimer le fardeau hospitalier de l'endométriose en France.

On observe une augmentation du risque d'endométriose prise en charge à l'hôpital sur la période d'étude, qui peut refléter une réelle augmentation d'incidence, mais aussi l'influence d'autres facteurs comme une sensibilisation accrue des patientes et des praticiens et un recours de plus en plus fréquent à l'IRM pour la détection. La tendance à l'augmentation du risque n'est pas observée chez les femmes jeunes, ce qui reflète peut-être un sous diagnostic chez celles-ci.

L'hétérogénéité spatiale, avec des zones de sur-risque dispersées sur le territoire, semble au moins partiellement influencée par des disparités de prise en charge, déterminées par la proximité de centres experts ou connus en matière d'endométriose. De ce fait, cette étude descriptive ne permet pas de développer à ce stade une discussion sur les hypothèses environnementales, qui sont une des causes possibles. Elle ouvre toutefois la voie à la réalisation d'études ultérieures pour explorer les aspects environnementaux à l'échelle géographique.

Cette étude fournit les premiers résultats de la surveillance épidémiologique de l'endométriose en France par Santé publique France, qui a vocation à perdurer et à s'enrichir, et à s'inscrire en complément d'autres approches, en particulier ambulatoires, de l'étude de l'endométriose.

Références bibliographiques

1. Le Moal J., Rigou A., De Crouy-Chanel P., Gorla S., Rolland M., Wagner V. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. Bull Epidemiol Hebd. 2018;22-23:452-63. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/article/analyse-combinee-des-quatre-indicateurs-du-syndrome-de-dysgenesie-testiculaire-en-france-dans-le-contexte-de-l-exposition-aux-perturbateurs-endocr>
2. Gouvernement français. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/deuxieme-strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-endocriniens-2019-20222019>.
3. Rigou A, Chesneau J, Canis M, Daraï E, Fauconnier A, Balestier A, et al. Étude de faisabilité de la surveillance épidémiologique de l'endométriase en France et premières estimations d'incidence. Santé publique France; 2021.
4. Le Moal J, Sharpe RM, Jvarphirgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, et al. Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. Eur J Public Health. 2016;26(1):76-83.
5. Rochebrochard EDL. Les âges à la puberté des filles et des garçons en France. Mesures à partir d'une enquête sur la sexualité des adolescents. Population 1999:pp. 933-62
6. Blangiardo M, Cameletti M. Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R - INLA. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
7. Knorr-Held L. Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. Stat Med. 2000;19(17-18):2555-67.
8. Besag J, York J, Mollié A. A Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Annals of the Institute of Statistics and Mathematics. 1991;43:1-59.
9. Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space-time variation in disease risk. Stat Med. 1995;14(21-22):2433-43.
10. Leroux B., Lei X., Breslow N. Statistical models in epidemiology, the environment and clinical trials. Estimation of disease rates in small areas: a new mixed model for spatial dependence. New York: Springer Verlag; 1999.
11. Riebler A, Sorbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. Stat Methods Med Res. 2016;25(4):1145-65.
12. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. American journal of epidemiology. 2004;160(8):784-96.
13. Abbas S, Ihle P, Koster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012;160(1):79-83.
14. Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'endométriase. 2017.
15. Fermat M, Fauconnier A, Brossard A, Razafimamonjy J, Fritel X, Serfaty A. Detection of complicated ectopic pregnancies in the hospital discharge database: A validation study. PloS one. 2019;14(6):e0217674.

16. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asunsolo-Del-Barco A. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Prevalence of Endometriosis. *Healthcare (Basel)*. 2020;9(1).
17. von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, Quantin C. Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data. *BioMed research international*. 2016;2016:3260952.
18. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *American journal of epidemiology*. 2010;172(3):237-43.
19. Saavalainen L, Tikka T, But A, Gissler M, Haukka J, Tiitinen A, et al. Trends in the incidence rate, type and treatment of surgically verified endometriosis - a nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(1):59-67.
20. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PloS one*. 2016;11(4):e0154227.
21. Migliaretti G, Deltetto F, Delpiano EM, Bonino L, Berchiolla P, Dalmaso P, et al. Spatial analysis of the distribution of endometriosis in northwestern Italy. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(2):135-40.
22. Weir E, Mustard C, Cohen M, Kung R. Endometriosis: what is the risk of hospital admission, readmission, and major surgical intervention? *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):486-93.
23. Kim H, Lee M, Hwang H, Chung YJ, Cho HH, Yoon H, et al. The estimated prevalence and incidence of endometriosis with the Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NCS): A National Population-based Study. *J Epidemiol*. 2020.
24. Cea Soriano L, Lopez-Garcia E, Schulze-Rath R, Garcia Rodriguez LA. Incidence, treatment and recurrence of endometriosis in a UK-based population analysis using data from The Health Improvement Network and the Hospital Episode Statistics database. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(5):334-43.
25. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-a-vis Endometriosis. *J Clin Med*. 2020;9(2).
26. Draghici IM, Draghici L, Cojocaru M, Gorgan CL, Vrabie CD. The immunoprofile of interstitial Cajal cells within adenomyosis/endometriosis lesions. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):133-8.
27. Bazot M, Beldjord S, Jarboui L, Ferrier C, Bendifallah S, Darai E. Value of 3D MRI and Vaginal Opacification for the Diagnosis of Vaginal Endometriosis. *Front Surg*. 2020;7:614989.
28. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and sterility*. 2017;108(6):886-94.
29. Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Darai E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:51-63.
30. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):389-97.
31. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):452-61.
32. Buck Louis G.M., Cooney M.A., Peterson C.M. The ovarian dysgenesis syndrome. *Journal of Developmental Origin of Health and Disease*. 2011;2(1):25-35.

33. Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *MedHealth Care Philos.* 2001;4(1):31-5.
34. Sanchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jimenez-Velazquez R, Canovas-Lopez L, Corbalan-Biyang S, Hernandez-Penalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):375-82.
35. Crestani A, Abdel Wahab C, Arfi A, Ploteau S, Kolanska K, Breban M, et al. A short anogenital distance on MRI is a marker of endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2021;2021(1):hoab003.
36. Sharpe RM. Androgens and the masculinization programming window: human-rodent differences. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(4):1725-35.
37. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility.* 2008;90(4):911-40.
38. Rumph JT, Stephens VR, Archibong AE, Osteen KG, Bruner-Tran KL. Environmental Endocrine Disruptors and Endometriosis. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2020;232:57-78.
39. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2017;209:3-7.
40. Sirohi D, Al Ramadhani R, Knibbs LD. Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and their role in endometriosis: a systematic literature review. *Rev Environ Health.* 2021;36(1):101-15.
41. Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, et al. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Environment international.* 2019;123:209-23.
42. Matta K, Koual M, Ploteau S, Coumoul X, Audouze K, Le Bizec B, et al. Associations between Exposure to Organochlorine Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review of Experimental Studies and Integration of Epidemiological Evidence. *Environmental health perspectives.* 2021;129(7):76003.
43. Inserm. Pesticides et effets sur la santé: Nouvelles données. Collection Expertise collective. Montrouge: EDP Sciences; 2021.
44. Catelan D, Giangreco M, Biggeri A, Barbone F, Monasta L, Ricci G, et al. Spatial Patterns of Endometriosis Incidence. A Study in Friuli Venezia Giulia (Italy) in the Period 2004-2017. *International journal of environmental research and public health.* 2021;18(13).
45. Le Moal J, Gorla S, Guillet A, Rigou A, Chesneau J. Time and spatial trends of operated cryptorchidism in France and environmental hypotheses: a nationwide study from 2002 to 2014. *Human reproduction.* 2021.
46. Le Moal J., Gorla S., Guillet A., Rigou A., Chesneau J. Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales. Saint-Maurice, France: Santé publique France; 2021.
47. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics - Theory and Methods.* 1997;26(6):1481-96.
48. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hemon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 2009;9:33.
49. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for

characterizing disease in the ENDO Study. American journal of obstetrics and gynecology. 2013;208(6):451 e1-11.

50. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagne D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. Fertility and sterility. 2004;81(6):1513-21.

51. Gao M, Scott K, Koupil I. Associations of perinatal characteristics with endometriosis: a nationwide birth cohort study. International journal of epidemiology. 2020;49(2):537-47.

ANNEXES

Annexe 1. Recours à l'IRM pelvienne

Nous avons analysé les cas ayant eu recours à l'IRM pelvienne dans un objectif d'argumenter ou non un rôle du recours à cet examen dans l'augmentation de l'incidence de l'endométriose prise en charge à l'hôpital, observée avec notre indicateur principal (indicateur 1).

Pour cela nous avons cherché à repérer, dans notre échantillon de cas, les cas ayant eu recours à une IRM pelvienne dans les 6 mois avant ou 3 mois après leur hospitalisation.

Nous avons identifié les IRM pelvienne à partir de la table ER_CAM_F du SNDS-DCIR. Cette base contient tous les soins de ville ainsi que les soins réalisés en consultation externe des hôpitaux privés. Nous n'identifions donc pas de façon exhaustive toutes les IRM pelviennes.

Actes CCAM pour IRM pelvienne :

7.1.6 remnographie [IRM] de l'appareil digestif	
ZCQJ004	Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste
ZCQJ005	Remnographie [IRM] de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste
ZCQN001	Remnographie [IRM] de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste
ZCQN002	Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], sans injection intraveineuse de produit de contraste

Ces actes ne sont pas spécifiques aux IRM pelviennes. Comme nous sélectionnons uniquement ceux réalisés en périphérie d'une hospitalisation pour endométriose nous faisons l'hypothèse qu'il s'agit d'IRM pelvienne en lien avec l'endométriose.

109 601 remboursements d'IRM pelviennes ont été retrouvés (possibilité de plusieurs IRM pour un même individu) sur la période 06-2010 à 06-2018 soit 35,7% des femmes de notre étude ont eu au moins une IRM pelvienne. Parmi elles, 36 349 femmes ont eu au moins une IRM pelvienne dans la période d'intérêt (PI), encadrant (6 mois avant, 3 mois après) la date de leur séjour hospitalier.

La répartition des effectifs annuels des IRM pelviennes ainsi sélectionnées figure dans le tableau suivant :

Répartition des cas ayant eu une IRM pelvienne dans la PI selon l'année d'incidence		
Année d'incidence	Freq	%
2011	3 825	10,52
2012	4 328	11,91
2013	4 692	12,91
2014	5 061	13,92
2015	5 594	15,39
2016	6 380	17,55
2017	6 469	17,80

On observe une augmentation constante de la proportion de ces IRM réalisées en soins de ville associées aux cas d'endométriose. L'augmentation sur cette période est de 69%.

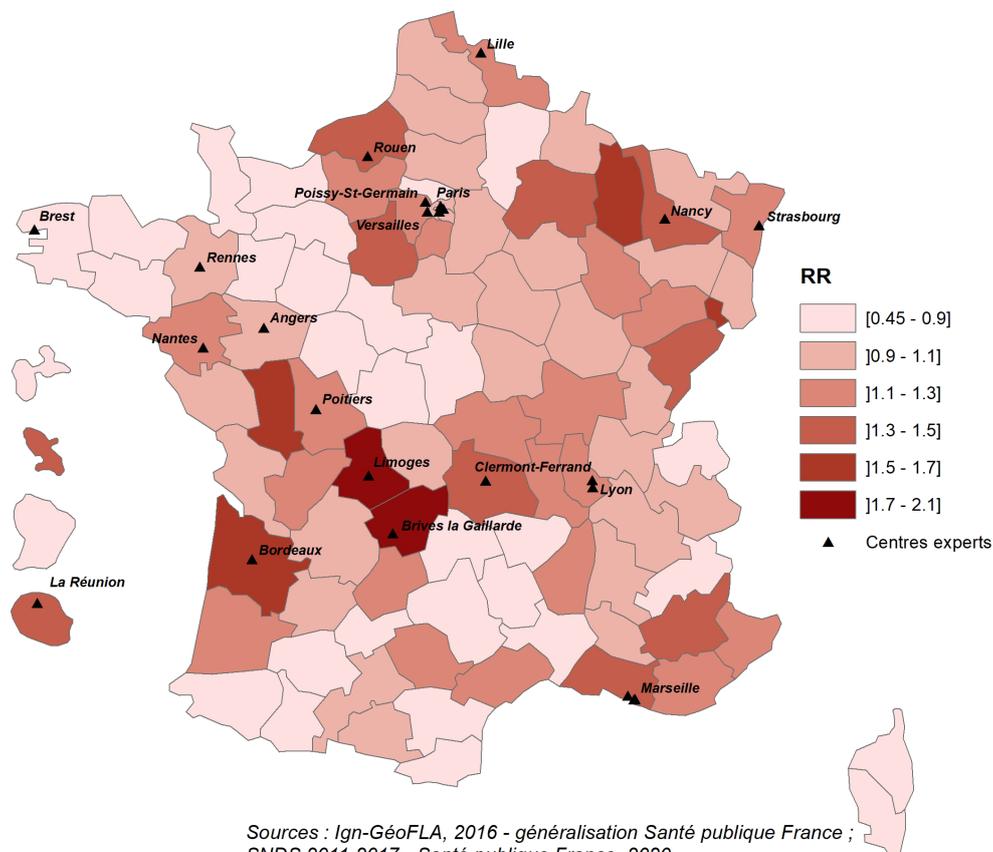
Annexe 2. Localisation des centres experts

Localisation des principaux centres experts ou centres actifs signalés par les cliniciens sur la prise en charge de l'endométriose en France durant la période d'étude

Localisation des centres experts répertoriés sur l'endométriose
Paris (4 centres)
Clermont-Ferrand
Bordeaux
Lyon (2 centres)
Lille
Marseille (2 centres)
Angers
Poissy-Saint-Germain
Versailles
Nancy
Strasbourg
Poitiers
Rouen
Rennes

Localisations d'autres établissements connus pour la prise en charge de l'endométriose
La Réunion
Brive la Gaillarde
Brest
Nantes
Limoges

Risques relatifs (RR) d'endométriose (tous types) prise en charge à l'hôpital chez les femmes de 10 ans et plus, France entière, 2011- 2017 et localisation des centres experts ou actifs en matière de prise en charge de l'endométriose



Sources : Ign-GéoFLA, 2016 - généralisation Santé publique France ; SNDS 2011-2017 - Santé publique France, 2020.

Il n'y a pas de sur-risque >1,1 dans les départements des centres experts situés à Brest, Rennes, Paris, Lyon, Angers.

Annexe 3. Ajustement sur les kystes non-endométriosiques

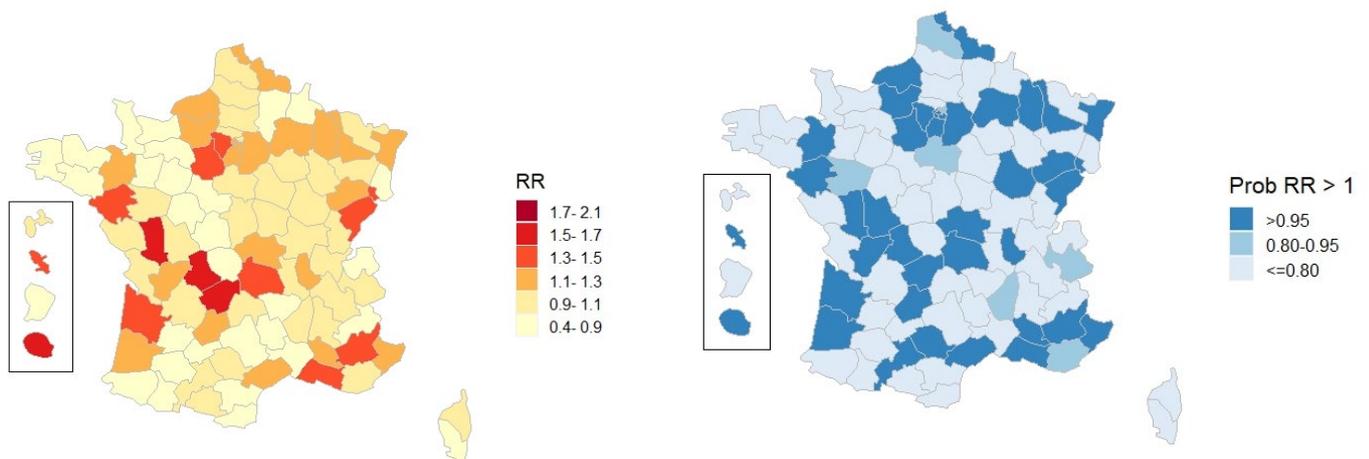
Pour prendre en compte l'effet « inégalités des soins » ou un éventuel « effet centre », nous avons ajusté l'incidence de l'endométriose sur l'incidence départementale des kystes non-endométriosiques qui sont en général pris en charge par les mêmes spécialistes hospitaliers.

L'identification de ces cas a été réalisée au moyen d'un indicateur identifiant tous les séjours hospitaliers (PMSI-MCO) avec au moins l'un des diagnostics suivant en diagnostic principal et/ou relié et/ou associé:

- Q50.1 Kyste ovarien au cours du développement
- N83.0 Kyste folliculaire de l'ovaire
- N83.1 Kyste du corps jaune
- N83.2 Kystes de l'ovaire, autres et sans précision
- D27 Tumeur bénigne de l'ovaire
- D39.1 Ovaire (tumeur des organes génitaux de la femme à évolution imprévisible ou inconnue)

De 2011 à 2017 nous avons observé 257 142 kystes non-endométriosiques pris en charge à l'hôpital, en France entière.

Une association positive est observée entre le risque d'endométriose et l'incidence de kystes non-endométriosiques. La figure suivante présente les RR d'endométriose chez les femmes de 10 ans et plus, ainsi que la probabilité que ces RR soient supérieurs à 1, estimés par département après ajustement sur l'incidence des kystes non-endométriosiques.



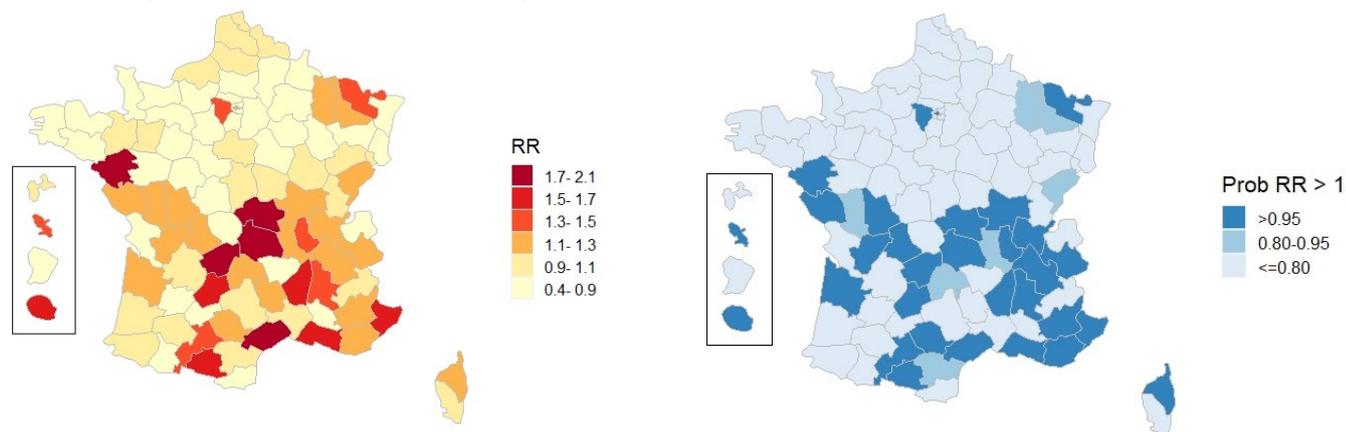
Annexe 4. Résultats des analyses avec l'indicateur secondaire

Le nombre de cas, chez les femmes de 10 ans et plus, est égal à 52 323 (dont 45 173 pour la classe d'âge 25-49 ans). Le taux d'incidence brut annuel est de 2,48/10 000 personnes-années (6,01/10 000 pour la classe d'âge 25-49 ans). Le nombre de cas observé par année de 2011 à 2017 est présenté dans le tableau suivant.

Année	Nombre de cas
2011	7 499
2012	7 605
2013	7 467
2014	7 520
2015	7 300
2016	7 543
2017	7 389
Total	52 323

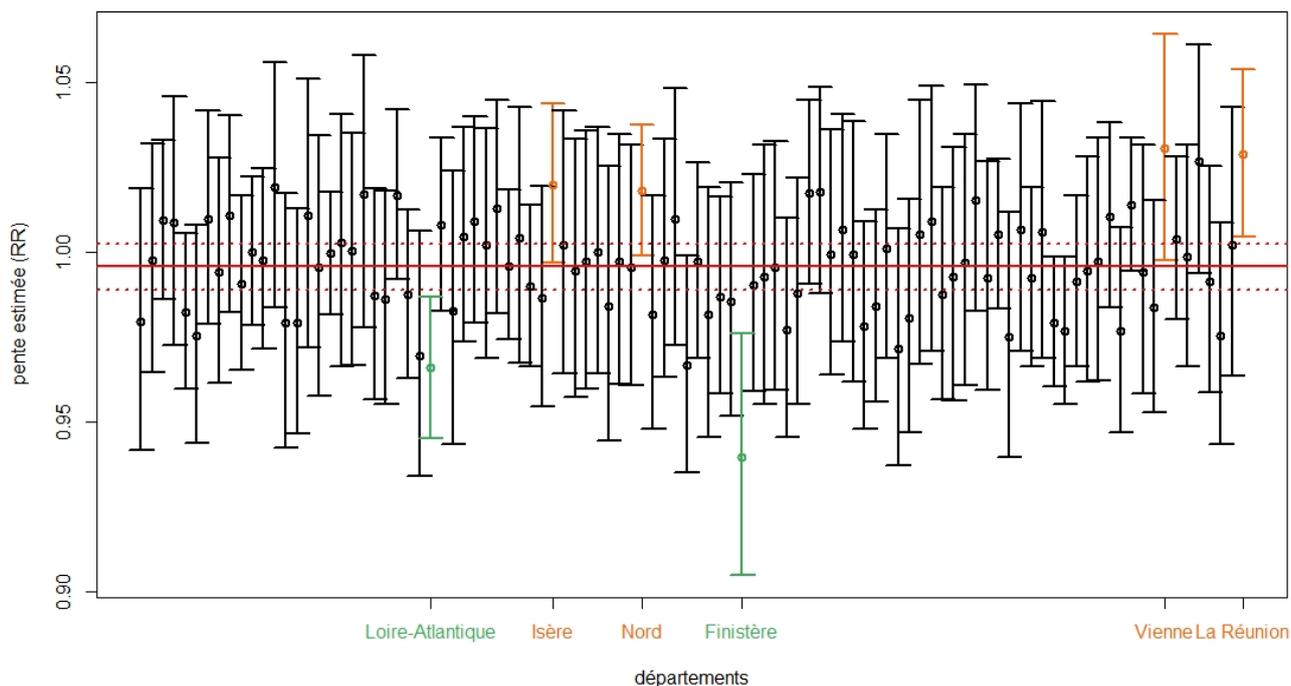
On n'observe pas d'évolution temporelle estimée avec cet indicateur sur la période 2011- 2017.

Variations spatiales modélisées sur la période d'étude avec l'indicateur secondaire



Risques relatifs (RR) et probabilité de $RR > 1$ d'endométriose, estimés par département, France entière, 2011- 2017 avec l'indicateur 3.

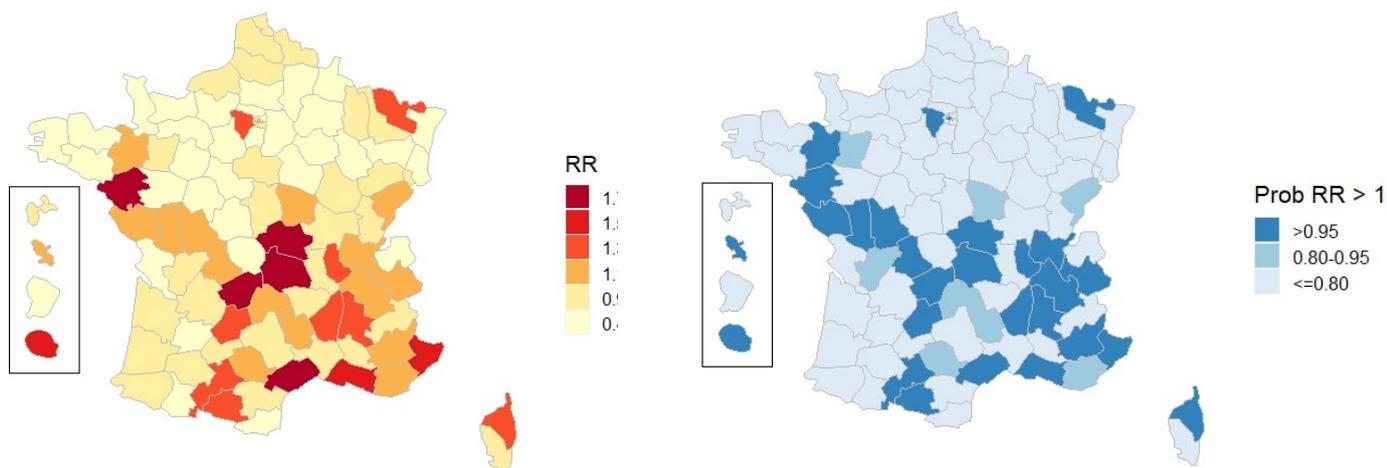
Variations spatio-temporelles à l'échelle des départements, avec les pentes correspondantes



Pentes estimées et IC95% des tendances temporelles linéaires du risque d'endométriose estimé avec l'indicateur 3 de 2011 à 2017, par département, France entière. En rouge, pente nationale, avec en pointillés l'intervalle de crédibilité.

Ajustement sur les kystes non-endométriosiques avec l'indicateur secondaire

Une association positive est observée entre le risque d'endométriose mesurée avec l'indicateur 3 et l'incidence de kystes non-endométriosiques. La figure suivante présente les RR d'endométriose, ainsi que la probabilité que ces RR soient supérieurs à 1, estimés par département après ajustement sur l'incidence des kystes non-endométriosiques.



Évolution du taux d'incidence selon le type d'endométriose

Les cas incidents correspondent à la première occurrence du codage de chaque type durant la période d'étude

Année	Kyste endométriosique de l'ovaire		Endométriose superficielle		Endométriose profonde de la cloison recto-vaginale		Endométriose intestinale		Endométriose urétérale		Endométriose vésicale		Endométriose pariétale	
	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA	Nb cas	Taux d'incidence brute pour 10 000PA
2011	3 831	1,29	3 847	1,30	1 046	0,35	296	0,10	17	0,006	65	0,022	107	0,036
2012	3 844	1,29	3 945	1,32	1 179	0,40	349	0,12	17	0,006	87	0,029	118	0,040
2013	3 724	1,24	3 786	1,26	1 278	0,43	382	0,13	18	0,006	80	0,027	109	0,036
2014	3 508	1,17	3 940	1,31	1 464	0,49	527	0,18	19	0,006	73	0,024	132	0,044
2015	3 419	1,13	3 755	1,24	1 430	0,47	600	0,20	33	0,011	74	0,024	108	0,036
2016	3 264	1,07	3 835	1,26	1 658	0,55	682	0,22	21	0,007	116	0,038	150	0,049
2017	3 075	1,01	3 999	1,31	1 733	0,57	708	0,23	37	0,012	84	0,028	113	0,037

Annexe 5. Détection de clusters

La détection de cluster a été réalisée en France métropolitaine, chez les femmes de 25 à 49 ans et de 10 à 24 ans, de la même façon que pour les cryptorchidies [46], selon la méthode développée par Kulldorff [47], en utilisant le logiciel SaTScan, à l'échelle communale, en fixant un rayon maximal de 15 km. Nous avons ajusté le modèle sur la densité de population et l'indice territorial de désavantage social Fdep [48]. Nous avons observé un lien négatif avec l'indice Fdep, cohérent avec la littérature. En effet un haut niveau socio-économique ou d'éducation a été associé à une plus grande la fréquence de l'endométriose dans des études Nord-Américaines [49, 50], ce qui reflète probablement une meilleure détection et/ou prise en charge chez les femmes concernées. Toutefois cette relation n'a pas été retrouvée récemment en Suède [51].

Chez les femmes de 25 à 49 ans, nous avons identifié 40 clusters ($p < 0,0001$). Pour 23 d'entre eux, ils sont situés dans les villes - ou leurs aires d'attraction - où sont localisés des centres experts ou connus pour prendre en charge les cas d'endométriose que nous avons identifiés dans la période d'étude (Annexe 2). Jusqu'à 6 clusters distincts, souvent en milieu rural et agricole, sont regroupés dans les aires d'attraction de villes où sont situées certains centres.

Sur les 17 clusters identifiés dans les autres zones, on note 2 regroupements de plusieurs clusters autour de villes, dont l'une présente un centre de prise en charge de l'endométriose non répertorié mais probablement actif selon les co-auteurs experts. Les autres clusters incluent des villes importantes ou moyennes, où on ne peut exclure la présence de centres de prise en charge actifs non répertoriés.

Chez les femmes de 10 à 24 ans, nous avons identifié 7 clusters ($p < 0,0001$). Deux incluent des villes où sont situés des centres experts, et un autre est situé dans une zone d'attraction d'un centre expert. Les autres sont situés dans des zones rurales agricoles.