

---

## Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires méthodologiques intégratifs[BR]- ???

**Auteur** : Deblaere, Manon

**Promoteur(s)** : Castronovo, Vincenzo

**Faculté** : Faculté de Médecine

**Diplôme** : Master en sciences de la santé publique, à finalité spécialisée en promotion de la santé

**Année académique** : 2019-2020

**URI/URL** : <http://hdl.handle.net/2268.2/9297>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

# Étude de la relation entre le statut FUT 2 sécréteur ou non et l'endométriiose

---

Mémoire présenté par Manon DEBLAERE en vue de l'obtention du grade de  
Master en Sciences de la Santé publique, finalité spécialisée en Promotion de la  
Santé

Université de Liège, Faculté de Médecine,  
Département des Sciences de la Santé publique  
Année académique 2019-2020

# Étude de la relation entre le statut FUT 2 sécréteur ou non et l'endométriose

---

Mémoire présenté par Manon DEBLAERE en vue de l'obtention du grade de  
Master en Sciences de la Santé publique, finalité spécialisée en Promotion de la  
Santé

Université de Liège, Faculté de Médecine,  
Département des Sciences de la Santé publique

Année académique 2019-2020

Promoteur : CASTRONOVO Vincenzo

Co-promotrice : NISOLLE Michelle

Année académique 2019-2020

## Remerciements

À Monsieur le Professeur Castronovo, merci d'avoir bien voulu me faire l'honneur de partager avec moi ce sujet et de m'avoir transmis une partie de votre savoir, de votre sens clinique et de votre écoute attentive. Votre engagement en faveur de la médecine force mon admiration. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de mes sincères remerciements.

À Madame le Professeur Nisolle, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mes promoteurs. Pour votre gentillesse et votre regard sur ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

À Madame Timmermans, je vous remercie pour votre disponibilité et vos précieux conseils, veuillez trouver ici l'assurance de ma considération distinguée.

Je tiens à remercier ici toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la concrétisation de ce travail. Je remercie très sincèrement tous mes proches. Pierre-Edouard, mon compagnon, pour son soutien et sa présence à toute épreuve. Ma famille, pour leur bienveillance au quotidien et spécialement ma grand-mère pour m'avoir toujours épaulée. Je tiens également à remercier mes amis qui ont rendu ces années d'études chaleureuses, riches et festives.

## Table des matières

Résumé.....	
Abstract .....	
Préambule .....	1
1. Introduction.....	3
1.1. L'endométriase.....	3
1.2. FUT 2.....	8
1.3. Intérêt de FUT de dans l'endométriase.....	11
2. Matériel et méthodes.....	13
2.1 Type d'étude.....	13
2.2. Population étudiée .....	13
2.3 Paramètres étudiés et outils de collecte des données.....	14
2.4 Organisation et planification de la collecte des données .....	17
2.5 Présentation des outils de traitement des données et rédaction d'un plan d'analyse détaillé .....	18
2.6 Contrôles de qualité .....	19
2.7 Etude pilote .....	20
2.8 Composition de l'équipe de recherche .....	20
2.9 Promoteur de l'étude et origine des financements de l'étude.....	20
2.10 Aspects réglementaires .....	21
3. Analyse critique du projet et discussion .....	23
3.1 Approche réflexive sur l'adéquation entre les différents points méthodologiques et les objectifs poursuivis .....	23
3.2. Approche réflexive sur les freins et les leviers à l'implémentation du protocole de recherche.....	25
3.3. Approche réflexive sur les biais éventuels pouvant survenir à la suite de l'implémentation du protocole de recherche .....	28
3.4. Intérêt scientifique de l'étude en termes de Santé Publique.....	29
4. Conclusion .....	31

5. Bibliographie.....	32
Annexes .....	38

## RESUME

**Introduction :** L'endométriose est une maladie gynécologique fréquente avec une origine multifactorielle complexe. Cette affection est évolutive et a des conséquences graves sur la santé et le bien-être psychologique des femmes. L'implication de la génétique dans la physiopathologie de l'endométriose est démontrée, mais l'identification des variants génétiques concernés est encore incomplète. L'étude du gène FUT 2 semble représenter une voie intéressante pour faire le lien avec cette maladie inflammatoire.

**Matériel et méthodes :** Sur base d'un raisonnement inductif, c'est un design d'étude transversale à visée exploratoire qui a été choisi pour mesurer l'association entre le statut du gène FUT 2 et les différents stades d'endométriose. Les tests génétiques seront réalisés sur un échantillon de 100 patientes atteintes d'endométriose confirmée et suivies au centre d'endométriose LUCERM du département Universitaire de Gynécologie-Obstétrique de Liège basé sur le site du CHR Citadelle.

**Analyse critique :** L'étude d'association entre cette pathologie chronique et le gène FUT 2 est inédite. Le point fort de l'étude réside dans la fiabilité et l'objectivité des variables étudiées. En revanche la taille de l'échantillon peut impacter la validité des résultats et ne permettra pas de les généraliser à l'ensemble des patientes atteintes d'endométriose. Cette analyse spécifique permettra de formuler de nouvelles perspectives de recherche qui devront être confirmées par de nouvelles études pour attester la pertinence de nos observations, et ainsi, permettre de considérer le statut polymorphogénétique du gène FUT2 comme un facteur contributif au développement de cette pathologie.

**Conclusion :** La compréhension partielle de la physiopathologie de l'endométriose en rend la prise en charge peu optimale. Ces résultats préliminaires offriront de nouvelles données contribuant à expliquer cette pathologie gynécologique. Ils permettront d'ouvrir ou de fermer une nouvelle voie dans la contribution génétique potentiellement à l'œuvre dans la croissance et la progression de la maladie. Les données issues de la recherche permettront dans un avenir plus ou moins proche, de nouvelles perspectives thérapeutiques et diagnostiques pour ces patientes.

**Mots clés :** Endométriose ; FUT 2 ; association.

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is a common gynecological disease with a complex multifactorial origin. This condition is progressive and has serious consequences on the health and psychological well-being of women. The implication of genetics in the pathophysiology of endometriosis has been demonstrated, but the identification of the genetic variants concerned is still incomplete. The FUT 2 gene seems to represent an interesting path to explore in order to make the link with this inflammatory disease.

**Material and methods:** On the strength of inductive reasoning, it is a cross-sectional study design with an exploratory purpose which was chosen to measure the association between the status of the FUT 2 gene and the different stages of endometriosis. Genetic tests will be performed on a sample of 100 patients with confirmed endometriosis and followed at the 'LUCERM' endometriosis center of the University Department of Gynecology-Obstetrics of Liège based on the CHR Citadelle site.

**Critical analysis:** The association study between this chronic pathology and the FUT 2 gene is unprecedented. The strong point of the study stands on the reliability and objectivity of the variables studied. However, the size of the sample may impact the validity of the results and will not allow the results to be generalized to all patients with endometriosis. This specific analysis will make it possible to formulate new research perspectives which will themselves have to be confirmed by new studies to confirm the relevance of our observations and thus make it possible to consider the polymorphogenetic status of the FUT2 gene as a contributing factor in the development of this pathology.

**Conclusion:** The partial understanding of the pathophysiological of endometriosis means that the management is not optimal. These preliminary results will provide new data on this gynecological pathology and will open or close a new path in the genetic contribution potentially at work in the growth and progression of the disease. The research data will allow, in the more or less near future, new therapeutic and diagnostic perspectives for these patients.

**Keywords:** Endometriosis; FUT 2; association

## PREAMBULE

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique dont les causes sont encore mal comprises. Cette pathologie peut entraîner des douleurs à peine supportables qui entravent la vie quotidienne des malades ainsi que de leurs proches. La méconnaissance et les clichés considérant la douleur féminine comme normale conduisent parfois ces dames à souffrir longtemps avant de consulter. On compte une moyenne de six ans et demi entre la première consultation et le diagnostic. Or cette pathologie est évolutive et ses conséquences, parfois irréversibles, amènent à des traitements de plus en plus invasifs. D'où la nécessité d'une meilleure précocité de la prise en charge.

L'endométriose étant l'une des causes majeures d'infertilité, elle peut également entraîner de longs parcours de procréation médicalement assistée, tant difficile physiquement que mentalement.

Etant sage-femme, je suis particulièrement sensible au bien-être des mères. J'observe avec regret les couples qui sont mis à l'épreuve en raison de la douleur que l'endométriose provoque dans leurs rapports intimes ou dans leur désir d'enfant qui peine à devenir réalité.

Pour toutes ces raisons, cette pathologie doit être considérée comme un problème de santé publique ayant un effet majeur sur la qualité de vie des femmes ainsi qu'une lourde charge économique pour les patientes et la société. Un diagnostic plus précoce et davantage individualisé permettrait de développer des stratégies thérapeutiques ciblées pour venir en aide aux patientes.

Cette recherche s'inscrit dans la promotion à la santé puisqu'elle vise à développer les connaissances scientifiques sur la compréhension de ce fardeau individuel et sociétal.

Suite à la situation exceptionnelle liée à la pandémie de Covid 19 et conformément aux directives prises par le Rectorat à ce sujet, des dispositions pratiques liées à la réalisation du mémoire dans le cadre du Master en Sciences de la Santé publique ont été adoptées. La collecte des données étant impossible à réaliser dans ces conditions, ce présent travail consiste en une rédaction d'un protocole de recherche définissant et argumentant scientifiquement une question de recherche originale relevant des Sciences de la Santé publique et plus spécifiquement en lien avec la promotion à la santé.

Il développera et justifiera également, de manière approfondie, une démarche de recherche au regard de la réalité de terrain.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. L'endométriose

L'endométriose est une maladie inflammatoire bénigne et chronique de l'appareil génital féminin. Elle se caractérise par la présence de tissu de type endométrial en dehors de l'utérus. Ce tissu possédant les mêmes caractéristiques que l'endomètre eutopique, c'est-à-dire la muqueuse utérine, il subit donc les mêmes influences hormonales que celui-ci. Principalement situé au niveau de la cavité pelvienne et des ovaires, il est la cause principale des douleurs dans cette zone en plus d'être une cause potentielle d'infertilité (1).

L'affection est fréquente puisque la littérature s'accorde à dire qu'elle touche en moyenne une femme sur dix en âge de procréer (2). Mais la difficulté d'établir des chiffres précis pour la population générale réside dans la nécessité d'un diagnostic chirurgical par coelioscopie devant être confirmé par un examen histologique des lésions excisées (3).

On retrouve trois formes d'endométrioses pelviennes dont les lésions sont souvent associées entre elles (2). L'endométriose superficielle quand elle se retrouve à la surface du péritoine ; l'endométriose profonde lorsqu'elle est sous-péritonéale et pénètre le tissu à une profondeur supérieure à 5 mm, ou lorsqu'elle touche les organes viscéraux (5) ; et enfin l'endométriose ovarienne lorsqu'un kyste de l'ovaire endométriosique se forme (6). D'autres formes peuvent également survenir dans des localisations extragénitales, par exemple pleurales, diaphragmatiques voire ombilicales (5).

Au centre d'endométriose du département Universitaire de Gynécologie-Obstétrique de Liège (LUCERM : Liège University Center of Endometriosis and Reproductive Medicine) basé au CHR Liège site Citadelle, les lésions endométriosiques pelviennes sont classées selon le score de l'American Fertility Society (score AFSR), en 4 stades de gravité : I minime, II modérée, III moyenne, IV sévère. Ce classement est réalisé en fonction de l'évaluation chirurgicale de la taille, de la localisation (péritonéale, ovarienne, annexielle), de la profondeur des lésions endométriosiques, ainsi que de la survenue d'extensions d'adhérences (7).

Les symptômes peuvent être multiples et varient davantage en fonction du site anatomique affecté que de la gravité des lésions. L'endométriose peut aussi être asymptomatique dans près de la moitié des cas. Il n'y a pas forcément de lien entre l'intensité des symptômes et le type d'endométriose (8).

La symptomatologie douloureuse reconnue comme évocatrice de l'affection se traduit généralement par des douleurs pelviennes chroniques ou cycliques, des dysménorrhées (menstruations douloureuses), des dyspareunies (douleurs pelviennes pendant ou après les rapports sexuels) et des troubles intestinaux (alternance de constipation et de diarrhée, douleur à la défécation ou présence de sang dans les selles). On note également des troubles urinaires tels que des mictions douloureuses récurrentes (dysurie) et du sang cyclique dans l'urine (hématurie), ainsi que de l'infertilité (9). Dans tous les cas, cette pathologie peut impacter lourdement la qualité de vie.

L'impact socio-économique n'est pas négligeable. En effet, les patientes atteintes d'endométriose rapportent fréquemment des douleurs suffisamment intenses pour nuire à leur productivité. Ces femmes étant par définition en âge de travailler, ceci engendre donc, en plus de la souffrance, des coûts directs et indirects importants. Cette perte de productivité et les aides supplémentaires aux activités ménagères engendrées par la maladie ont été estimées par des chercheurs de l'Université de Leuven. Ces derniers concluent à une perte de 1514 euros durant les six mois précédant l'opération et de 2496 euros les six mois suivant celle-ci (10). Une autre étude belge publiée en 2013 a également évalué l'impact financier et la qualité de vie des femmes traitées pour des symptômes associés à l'endométriose. Pour les 134 femmes participant à l'étude, les coûts totaux annuels moyens pour l'endométriose ont été estimés à 9872 € (IC à 95%). Une part non négligeable de la somme (75%) serait due aux coûts indirects liés à la perte de productivité. Les coûts directs des soins de santé sont principalement attribués aux chirurgies, aux traitements d'infertilité, aux tests de surveillance et aux hospitalisations. Ces patientes ont quantifié une diminution de 18% de leur qualité de vie par rapport aux femmes en bonne santé (11).

En matière de soins, les traitements pharmacologiques tels que la combinaison d'analgésiques et de contraceptifs hormonaux agissent, pour certains, sur les symptômes douloureux mais ne permettent pas l'éradication des lésions.

Lorsque l'endométriose est identifiée par coelioscopie, la chirurgie est recommandée par l'ESHRE (Société Européenne de Reproduction Humaine et Embryologique) pour traiter et réduire la douleur (3). Les traitements comportent chacun des effets secondaires sérieux et des taux de récurrence élevés (12).

Malheureusement, la prise en charge de cette pathologie chronique handicapante n'est pas encore optimale car le diagnostic est complexe et trop souvent tardif. En 2011, une étude dans dix pays affirme qu'un délai moyen de 6,7 ans est observé entre les premiers symptômes et l'intervention chirurgicale (13). Ceci s'explique notamment par la diversité des symptômes, la chronicité de cette maladie, les récurrences importantes, ainsi que la mauvaise connaissance de sa physiopathologie.

À l'heure où le déficit créé par la sécurité sociale dans les finances de l'Etat se compte en milliards d'euros, l'endométriose impose à la société des coûts similaires à ceux d'autres maladies chroniques telles que le diabète de type 2 ou la maladie de Crohn (8). Son dépistage plus précoce pourrait permettre de diminuer les consultations médicales et les traitements non pertinents prescrits durant toutes ces années avant le diagnostic de la cause réelle. L'endométriose représente donc bien un réel problème de santé publique où l'on se doit d'agir.

Il est urgent de comprendre les voies d'accès complexes qui augmentent le risque d'endométriose. Car si certaines patientes ne développent que des lésions superficielles, d'autres vont développer des formes plus sévères qui provoqueront parfois de nombreuses adhérences et ne permettront même plus de distinguer les organes entre eux. Les tissus vont également réagir aux lésions inflammatoires en se fibrosant. Au niveau du rectum, la fibrose peut rétracter les tissus et diminuer le diamètre de l'organe, causant de très fortes douleurs. L'issue préconisée est une opération non sans risque puisqu'elle consiste à réséquer une partie du rectum (14). Pour éviter ces situations complexes, une sensibilisation accrue à la maladie pourrait constituer la base pour le développement de nouvelles stratégies de diagnostics et de traitements, et donc plus de perspectives et moins de souffrances chez ces femmes touchées.

L'hypothèse la plus retenue quant à la physiopathologie de l'endométriose est celle de la menstruation rétrograde, proposée par Sampson en 1927. Cette dernière envisage le reflux des écoulements menstruels au travers des trompes de Fallope. Une fois le péritoine atteint, ces fragments d'endomètre viables peuvent s'implanter, se développer et envahir la région pelvienne. Ceci permet d'expliquer la répartition asymétrique des lésions, distribuées de façon préférentielle au niveau des parties déclives de la cavité abdo-pelvienne (15).

Cependant, cette théorie présente des faiblesses, car le flux rétrograde des règles est un phénomène presque universel, touchant 76 à 90% des femmes. De plus elle n'explique pas le mécanisme de greffe de tissu endométrial sur le péritoine (1).

Néanmoins, la théorie des menstruations rétrogrades est renforcée par certains facteurs de risque identifiés comme accentuant la fréquence et le reflux des menstruations. Ces facteurs se traduisent par des premières règles précoces (<12 ans), des cycles menstruels courts (<26 jours), des flux menstruels réguliers et abondants ainsi que l'absence ou le faible nombre de grossesses (9, 12).

D'autres explications ont été avancées comme la théorie de la métaplasie coelomique qui suggère la transformation du mésothélium péritonéal en tissus de type endométrial, ou encore la théorie des embolies lymphatiques et vasculaires. Mais aucune ne peut rendre compte de la répartition anatomique des lésions. Elles permettraient cependant d'expliquer des formes plus particulières, par exemple dans les poumons ou encore dans le cerveau (6).

Comme aucune théorie citée n'est en mesure d'englober tout le spectre de la physiopathologie de l'affection, il est plausible que plusieurs autres mécanismes agissent à l'unisson dans la survie, la formation, la prolifération ainsi que le maintien de ces lésions endométriales (9). On retrouve, dans la littérature, de nombreux phénomènes pouvant intervenir, tels que les facteurs inflammatoires, l'altération de l'immunité, les hormones, les prédispositions génétiques et épigénétiques ainsi que les facteurs environnementaux (5, 12).

En effet, il est possible que la qualité de l'immunité innée détermine l'apparition de la maladie. On observe, chez les patientes atteintes d'endométriose, un déséquilibre des mécanismes de défense de l'organisme, où il y a conflit entre la maladie inflammatoire et la réponse immunitaire (1). On pense donc que la qualité et l'importance de cette réaction immunitaire initiale détermineraient l'apparition de la pathologie grâce à la libération

de diverses cytokines inflammatoires et facteurs de croissance angiogéniques dans le liquide péritonéal (16).

On retrouve de très fortes concentrations péritonéales de prostaglandine E2 (l'un des grands facteurs de l'inflammation) chez ces patientes, ce qui va permettre aux lésions d'endométriose d'éviter l'apoptose, qui représente normalement la fonction d'élimination des cellules excédantes ou dysfonctionnelles (1).

Les implants d'endométriose ont également le pouvoir d'activer non seulement les cellules immunitaires, mais aussi la biosynthèse des œstrogènes (aromatase) dans le liquide péritonéal (17). Ce climat pro-inflammatoire et hyper-oestrogénique favorise l'implantation et la croissance aberrante des fragments d'endomètre en dehors de la cavité utérine (1).

L'héritage génétique prédispose également au développement de la pathologie. On constate un risque jusqu'à six fois plus élevé pour les parents au premier degré de patientes atteintes d'endométriose (5). Une étude suédoise sur une cohorte significative de jumelles démontre que 47% de la susceptibilité à l'endométriose est attribuable à des effets génétiques additifs (18). La génétique ne pouvant à elle seule expliquer la maladie, les 53% restants seraient dus à des effets environnementaux et personnels (18). Beaucoup d'études d'associations ont été réalisées sur différents gènes candidats mais rares sont celles qui ont produit des résultats reproductibles (9). Cependant, une récente méta-analyse sur un échantillon de plus de 17 000 patientes atteintes d'endométriose et 191 596 témoins a permis de déterminer 14 endroits précis du génome reconnus comme significativement associés au risque d'endométriose. Ces loci (régions chromosomiques) expliqueraient 1,75% de la variance totale du risque de la maladie et 5,2% de la variance des stades III et IV. De plus, cette étude solide affirme que 26% du risque devrait être causé par une variation génétique commune, laissant donc encore de nombreuses régions génétiques à découvrir (19).

En conclusion, afin de mieux comprendre l'endométriose, il serait utile de revenir à la physiopathologie de l'affection, au fondamental de la santé.

## 1.2. FUT 2

Nos muqueuses sont protégées essentiellement par le mucus qui les tapisse.

On retrouve le mucus au niveau du tractus gastro-intestinal, de la cornée, des voies respiratoires, du col de l'utérus, du vagin et des trompes de Fallope. Cette barrière semi-perméable est impliquée dans des processus biologiques importants, notamment l'inflammation, la lubrification, les interactions hôtes-pathogènes et le maintien d'un microbiote eubiotique (20). Elle permet notamment aux nutriments, aux gaz et à certains agents de traverser l'épithélium, tout en piégeant les agents nocifs et pathogènes. Le mucus est composé principalement d'eau et de mucines (20).

Les mucines sont des glycoprotéines qui confèrent au mucus sa structure et ses fonctions. Elles sont composées, en grande partie, de glycanes (21). Le fucose, un sucre, est l'un des composants majeurs des glycanes. Ce sucre est ajouté aux extrémités des glycanes pour assurer leur fonction de protection (22).

Exprimés sur les surfaces des cellules épithéliales des muqueuses, ces glycanes possèdent des caractéristiques physiologiques, immunologiques et fonctionnelles uniques, conformes à leur distribution spécifique dans les tissus, où ils sont en contact permanent avec les antigènes environnants (23). Ils permettent d'éviter la colonisation excessive du mucus par des facteurs exogènes, tout en maintenant un tractus gastro-intestinal sain (24). Pour ce faire, ces glycanes fournissent des sites de liaison pour les organismes commensaux et pathogènes, imitant ceux exprimés par les épithéliums, pour favoriser leur élimination par le mucus (24). Ils créent un environnement symbiotique pour l'hôte et les bactéries, favorable à la croissance des bactéries probiotiques puisque le fucose peut fonctionner comme source de nourriture pour certaines bactéries (22).

La synthèse et la modification des glycanes sont déterminées par des glycosyltransférases spécifiques, notamment la fucosyltransférase 2. Cette enzyme permet la fucosylation, c'est-à-dire le transfert du fucose sur les glycanes pour former des glycanes fucosylés. L'enzyme est codée par le gène FUT2 (24). Ce gène est également nécessaire à la sécrétion de l'antigène H, précurseur des antigènes ABO, sous forme soluble dans les fluides corporels et sur la muqueuse intestinale (25).

En effet, tout comme nos globules rouges, nos muqueuses ont une identification antigénique.

La fucosyltransférase 2 joue un rôle important pour la santé, notamment dans le contrôle des bactéries symbiotiques et pathogènes composant le microbiote (24).

Il existe des polymorphismes génétiques pouvant toucher l'expression de ce gène. On nomme « polymorphismes génétiques » (SNP pour single nucleotide polymorphism) les variations des gènes causées par la substitution d'un seul nucléotide par un autre. En modifiant la structure du codon, les SNP peuvent modifier la fonction du gène et également être responsables d'activités enzymatiques plus ou moins performantes (26). Les individus homozygotes pour les allèles FUT2 non-fonctionnels sont appelés « non-sécréteurs » et n'expriment pas les antigènes ABO à la fois dans les fluides corporels et dans le tractus gastro-intestinal. Ils représentent environ 20% de la population mondiale (27,28). La prévalence du statut de non sécréteur est similaire entre les populations (35), bien que les mutations qui conduisent à la non-sécrétion diffèrent. Deux polymorphismes du gène sont majoritairement responsables de la perte de l'activité de l'enzyme. Le polymorphisme non-sécréteur dominant chez les Européens, les Iraniens et les Africains est l'allèle non fonctionnel se428, qui code pour un codon stop en position 143. Chez les Asiatiques du Sud-Est et de l'Est c'est généralement l'allèle se385, qui cause une inactivation par une mutation faux-sens au codon 129 (27).

Les individus qui ont hérité de deux allèles FUT2 fonctionnels (homozygotes) ou d'un fonctionnel et l'autre non (hétérozygotes) secrètent les antigènes ABO et sont appelés « sécréteurs » (28). L'activité de cette enzyme a des effets notables sur la santé (29).

Le microbiote intestinal, quant à lui, représente tous les micro-organismes colonisant le tractus gastro-intestinal, c'est-à-dire une vaste quantité de microbes, bactéries, bactériophages, virus eucaryotes, champignons, et protozoaires. Cet organe extra-humain remplit de nombreuses fonctions dans les activités d'absorption métabolique, immunitaires et nutritives (30). Il est aujourd'hui prouvé que les perturbations du microbiote intestinal, autrement dit la dysbiose, contribuent au développement et à la progression de diverses maladies, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (31). En effet, l'équilibre des bactéries intestinales peut être intimement lié au bon fonctionnement du système immunitaire. Si l'écosystème entre les bactéries symbiotiques et pathogènes est perturbé,

l'intestin ne peut plus assurer sa fonction physiologique qui participe normalement à la régulation des processus inflammatoires. La réaction inflammatoire est alors aggravée car les cellules immunitaires peinent à lutter (16).

Plus largement, cet écosystème contribue à l'immunité innée et adaptative en jouant un rôle fondamental dans l'équilibre santé/maladie (30). Il représente donc aujourd'hui une cible thérapeutique pour le traitement de nombreuses maladies. La transplantation de microbiote fécal est également une approche de plus en plus plébiscitée, en particulier pour soigner l'infection à *Clostridium*, avec un succès de 90%. (32)

On ignore dans quelle mesure la génétique influe sur la composition microbienne intestinale chez l'homme (33). Cependant, une étude menée par Wacklin et al., en 2011, démontre que l'absence de glycanes fucosylés dans le mucus entraîne des perturbations du microbiote avec notamment une diminution significative de la population des bifidobactéries (34). En effet, la richesse et l'abondance de la diversité bifidobactérienne sont significativement réduites dans les échantillons provenant d'individus FUT 2 non-sécréteurs par rapport à ceux des individus sécréteurs (34). D'autres scientifiques confirment également la réduction de la teneur fécale en bifidobactéries chez les non-sécréteurs (29).

Le gène FUT 2 joue donc un rôle dans l'homéostasie du microbiote intestinal en participant à de nombreux processus biologiques et pathologiques dans les interactions hôte-microbe.

L'allèle non-fonctionnel de FUT 2 résulte certainement d'une sélection naturelle en fonction de la pression de certaines expositions dans l'espace et le temps (35). Il s'avère qu'en modifiant le profil des glycanes des muqueuses, l'allèle inactif va empêcher l'adhésion des micro-organismes aux cellules épithéliales des muqueuses et à la couche de mucus tapissant l'épithélium gastrique (36). Cette particularité peut permettre aux individus non-sécréteurs d'être protégés contre certaines infections telles que *Helicobacter pylori*, le norovirus et favorise également une progression plus lente de l'infection à VIH-1 (37,38,39).

Cependant, en modifiant de la sorte la glycosylation de la muqueuse, l'allèle nul de FUT 2 entraîne un déséquilibre du microbiote intestinal associé à une diminution de la stimulation antigénique du système immunitaire en début de vie des sujets (36). Cette particularité génétique mènerait donc à une mauvaise gestion des micro-organismes composant

le microbiote et, par conséquent, à une colonisation anormale du mucus, notre première ligne de défense (29).

Ce phénomène prédispose les individus homozygotes pour l'allèle FUT2 non-sécréteur à une vulnérabilité accrue à certaines pathologies, notamment les infections et les maladies inflammatoires chroniques (23). Des études convaincantes ont démontré que le phénotype non-sécréteur conférait une susceptibilité génétique à la maladie de Crohn (40, 41), aux pancréatites chroniques (42), ainsi qu'au diabète de type 1 (25, 43).

### 1.3. Intérêt de FUT de dans l'endométriose

Actuellement, aucune étude n'a encore été réalisée concernant le lien entre FUT 2 et l'endométriose.

En revanche, en tenant compte de l'implication des glycanes fucosylés dans l'interaction hôte-microbiote et en constatant le rôle crucial du microbiote intestinal dans la santé et la maladie, le phénotype FUT 2 semble intéressant dans l'étude de maladies desquelles une dérégulation du système immunitaire contribuerait à leur développement (29).

En plus d'accroître l'inflammation, le microbiote intestinal peut influencer d'autres mécanismes essentiels dans la pathogenèse de l'endométriose.

En effet, en 2012, Flores et al concluent que la richesse et les fonctions microbiennes intestinales influencent la régulation du cycle des œstrogènes, c'est-à-dire que la dysbiose entraîne une augmentation du niveau d'œstrogènes dans la circulation (44). Pour rappel, une exposition accrue aux œstrogènes favorise l'implantation et la croissance aberrante du tissu endométrial (1).

Des études récentes prouvent également que la composition du microbiote des patientes atteintes d'endométriose varie en comparaison à celle des femmes saines (45,46). Des différences s'observent au niveau des groupes de bactéries, à savoir l'absence complète d'atopobium dans le microbiote vaginal et cervical dans la population malade ainsi qu'une augmentation d'espèces potentiellement pathogènes (46). Ces études n'ont pas pu déterminer le sens de la causalité : si la dysbiose conduit à l'endométriose ou si l'endométriose conduit à la dysbiose.

La vision traditionnelle qui considérait l'utérus et les trompes de Fallope comme stériles a également pu être démentie puisqu'on démontre aujourd'hui l'existence d'une communauté bactérienne passant du vagin aux ovaires (45). Une transmission verticale du microbiote des mères avant la naissance pourrait donc être considérée et, de là, participer à l'héritage génétique.

De plus, nous savons que les bactéries vaginales sont essentielles à la santé et au succès de la conception féminine (45). Ces changements au sein de la flore vaginale des patientes atteintes de la pathologie pourraient, si l'on suit cette logique, participer à l'infertilité dans certains cas.

L'endométriose étant causée par l'interaction de facteurs génétiques et immunitaires, le gène FUT 2 semble un candidat intéressant pour faire le pont avec cette maladie inflammatoire. La dysbiose engendrée par le phénotype non-sécréteur de FUT 2 pourrait être considérée comme terrain favorisant dans le développement et la progression de l'endométriose, puisqu'on sait maintenant que la perturbation du microbiote participe aux mécanismes utilisés pour promouvoir la croissance de lésions, l'angiogenèse et la progression de la maladie (1).

De plus, l'altération directe du mucus dans les trompes de Fallope pourrait affecter leur dynamique et, par conséquent, être responsable de menstruations rétrogrades plus importantes.

L'intérêt de l'étude serait de mettre en lumière ou d'écarter une anomalie génétique à l'œuvre dans la croissance des lésions, anomalie dont la gestion pourrait participer à une prise en charge plus moderne de l'endométriose, davantage individualisée et centrée sur la patiente.

**La question de recherche est :**

Dans quelle mesure le statut FUT 2 est-il associé à l'endométriose chez les patientes en province de Liège ?

**Les objectifs principaux sont :**

-Mesurer la prévalence du statut FUT 2 non sécréteur chez les patientes atteintes d'endométriose en province de Liège.

-Mesurer l'association entre le statut FUT 2 et les stades de développement de l'endométriose chez les patientes atteintes en province de Liège.

## 2. MATERIEL ET METHODES

### 2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale. Ce projet à visée exploratoire est considéré comme quantitatif et s'inscrit dans une démarche inductive, puisque le but est de développer des éléments de réponse et de compréhension émergeant de la récolte des données.

### 2.2. Population étudiée

La population étudiée est constituée de patientes atteintes d'endométriose se présentant en consultations gynécologiques au centre d'endométriose du département Universitaire de Gynécologie-Obstétrique de Liège (LUCERM) basé au CHR Liège, sur le site de la Citadelle et répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Avoir eu un diagnostic histologique confirmant la pathologie
- Disposer des capacités mentales nécessaires pour participer à une étude
- Maitriser le français (la langue des questionnaires de l'enquête)
- Signer un consentement libre et éclairé

Le critère d'exclusion :

- Score AFSr non complété après l'intervention chirurgicale

Afin de constituer l'échantillon de l'étude, la méthode non probabiliste sera utilisée. Le choix des individus ne sera donc pas aléatoire mais raisonné. La sélection se fera sur base des critères, et ce de façon à représenter au mieux la population étudiée. Plus précisément, il se vaudra « de commodité », dans le sens où les participants seront choisis par facilité d'accès.

Grâce à un calcul d'échantillon, nous savons qu'il faudrait 246 patientes atteintes d'endométriose pour obtenir un intervalle de confiance à 95%. Cependant le nombre de sujets à inclure dans l'étude est dicté par un financement qui ne couvre qu'un total de 100 patientes.

## 2.3 Paramètres étudiés et outils de collecte des données

### 2.3.1 Les paramètres étudiés

#### A. *Le statut FUT 2*

Le test génétique de FUT 2 se réalise sur un écouvillon analysé par PCR (Polymerase Chain Reaction) grâce à la technique de discrimination allélique. Cette technique repose sur la réalisation d'une PCR en temps réel mais diffère par l'utilisation d'un couple d'amorces et de deux sondes spécifiques fluorescentes. Les sondes diffèrent par un nucléotide et sont complémentaires, soit de la version mutée du gène, soit de la version sauvage. Le thermocycleur, en détectant la fluorescence, va permettre de déterminer la présence ou l'absence d'une mutation (47). Ces résultats concluent aux génotypes AG ou GG pour les individus sécréteurs, respectivement hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle fonctionnel, ou bien au génotype AA s'ils sont non-sécréteurs et possèdent dans ce cas, les deux gènes FUT2 mutés (homozygotes récessifs).

### *B. Le type d'endométriose*

Pour étudier l'endométriose, l'indicateur retenu sera les 4 stades de la maladie. Il paraît important d'étudier l'effet des variables indépendantes en fonction de l'évolution de la maladie. Une méta-analyse sur l'association génétique avec l'endométriose a démontré que la contribution génétique était plus importante pour les stades III et IV que pour l'endométriose minime (19).

Le stade de la maladie sera évalué par le gynécologue lors de l'intervention chirurgicale grâce au score de l'American Fertility Society AFS, et plus spécifiquement le score AFSr, car ce système quantitatif créé en 1969 a été révisé en 1985. Plusieurs systèmes de classification de la maladie existent, mais celui-ci se révèle être le plus répandu et utilisé. Le score permet de distinguer quatre stades possibles en fonction d'un total variant de 1 à 5, 6 à 15, 16 à 40 et 41 à 150, et correspondant respectivement à : minime I, modéré II, moyen III et sévère IV. Les implants endométriosiques sur le péritoine ou les ovaires sont jugés en fonction du diamètre et de la profondeur, tandis que la notation des adhérences tient compte de la densité (9). La classification AFSr se trouve en annexe n° 1.

### *C. Variables de contrôle*

D'autres données seront collectées par un questionnaire auto-administré (annexes n°2) qui renseignera sur :

#### *a. Les données socio-démographiques*

L'âge, l'origine ethnique, le niveau d'études, ainsi que le statut professionnel : ces données renseigneront tout d'abord sur les caractéristiques de la population participant à l'étude. L'âge est un indicateur intéressant à confronter puisqu'on constate dans la littérature un pic de prévalence de l'endométriose chez les femmes âgées entre 25 et 35 ans (12).

Il est également intéressant de faire la distinction entre les différentes origines ethniques car plusieurs études constatent que les nombreux SNPs du gène FUT2 sont spécifiques à chaque population (28,35). Ceci serait certainement dû à une sélection naturelle, c'est-à-dire l'adaptation à l'évolution dans l'espace et le temps. Néanmoins, bien que les mutations à la base des phénotypes soient différentes, la fréquence des phénotypes sécréteurs et non sécréteurs est similaire dans les différentes populations (35).

Dans l'étude de Ferrer-Admetlla publiée en 2009, les polymorphismes de FUT 2 étaient étudiés selon la répartition géographique suivante : Europe, Moyen-Orient et Afrique du Nord, Asie centrale et du Sud, Asie de l'Est, Océanie, Amérique et Afrique subsaharienne (28). Dans cette présente étude, pour éviter des tailles d'échantillons trop petites, nous tiendrons compte des origines selon les cinq zones continentales.

b. L'âge de la ménarche

Les premières règles précoces (<12 ans) augmentent le nombre total des menstruations rétrogrades, théorie considérée jusqu'à présent comme la plus solide pour expliquer l'origine pathologique (9).

c. La durée du cycle menstruel hors contraception

Des cycles menstruels courts (<26 jours), augmentent également le nombre de menstruations au cours de la vie d'une femme. Nombre qui est, comme pour l'âge de la ménarche, considéré comme facteur de risque d'endométriose (9).

d. La parité

Influençant à son tour la théorie du reflux menstruel, ne pas avoir d'enfant augmente le flux menstruel régulier au cours de la vie (9).

e. La quantité du flux menstruel

L'hyperménorrhée, ou ménorragie, est considérée comme facteur de risque d'endométriose car elle augmente l'amplitude des règles et donc engendre du reflux par les trompes (9). On parle d'hyperménorrhée lorsque les pertes de sang menstruel sont supérieures ou égales à 80ml (48). Le score PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart) a été introduit par Higham et al en 1990 comme test de diagnostic pour la ménorragie. Cette méthode semi-objective d'évaluation de la perte de sang périodique consiste à enregistrer le nombre de serviettes hygiéniques et de tampons utilisés, en tenant compte du degré de remplissage et de la présence de caillots. Pour plus de facilité de remplissage, le PBAC se présente sous forme d'un tableau illustré. À la fin de la période menstruelle, un calcul standardisé permet d'établir un score où une valeur de 100 ou plus traduit une ménorragie (48).

#### f. L'hérédité familiale

Une étude sur la contribution génétique à l'endométriose, certes moins récente (2002), mais portant sur une base de données généalogiques de toute la population islandaise, évalue le risque à 5,2 pour une sœur et 1,6 pour une cousine (49). Depuis lors, des études ont également été réalisées sur de larges cohortes de jumelles et évaluent l'héritabilité à 47% (18).

#### 2.3.2 Outils de collecte des données

Les outils de collecte sélectionnés sont :

- Le frottis buccal analysé par PCR et déterminant le statut FUT 2
- La classification AFSr présente dans le rapport opératoire des patientes
- Un questionnaire auto-administré reprenant les paramètres cités, sous forme de questions fermées.

#### 2.4 Organisation et planification de la collecte des données

Le recrutement des sujets se fera lors des consultations post-opératoires ou de suivis d'endométriose auprès du Professeur Nisolle, chef du service universitaire de gynécologie – obstétrique sur le site du CHR Citadelle de Liège.

Après avoir reçu l'information orale et écrite, sur base volontaire, chaque sujet sera invité à signer un formulaire de consentement en vue d'un test génétique et un formulaire de consentement relatif aux traitements de données à caractère personnel. Un local permettra d'accueillir les participantes pour remplir le questionnaire et procéder au frottis. Les modalités de prélèvement se trouvent en annexe n°3. Avec leur accord, l'accès au rapport opératoire renseignera sur le stade d'endométriose dont elles souffrent.

L'auteur de ce mémoire récupérera les frottis ainsi que les questionnaires. Les frottis buccaux seront acheminés au laboratoire LIMS de Liège, dans les deux jours qui suivent le prélèvement.

Les résultats du frottis seront disponibles sous trois à quatre semaines et seront alors communiqués à l'auteur ainsi qu'au gynécologue référent. Le médecin se chargera

personnellement de communiquer les résultats et de les expliquer aux patientes concernées. Les résultats seront exclusivement reçus par mail, sur l'adresse mail @student. Cette adresse est gérée par le SEGI et offre un bon niveau de sécurisation.

Ces échantillons seront par la suite stockés à la Biothèque Hospitalo Universitaire de Liège (La BHUL) et mis à disposition des chercheurs dans les conditions éthiques, techniques et logistiques adéquates.

## 2.5 Présentation des outils de traitement des données et rédaction d'un plan d'analyse détaillé

Pour commencer, les données récoltées seront encodées manuellement dans le logiciel Excel pour créer une base de données. Un identifiant sera attribué à chaque participante. Les variables qualitatives ordinales et binaires seront codifiées afin de faciliter l'encodage et le traitement statistique. Les données manquantes seront encodées « NA » (Not Available).

La variable dépendante (Y) « stades de l'endométriose » est une variable ordinale. Elle sera donc convertie en facteurs selon les 4 niveaux de gravité. La variable indépendante (X) « statut FUT 2 », grâce à la même méthode, prendra respectivement les valeurs de 0 et 1 pour les « sécréteurs » et les « non-sécréteurs ». L'ensemble des variables seront répertoriées dans un code-book pour être explicitées. Les dispositions nécessaires seront prises pour assurer la sécurité et le maintien de la confidentialité des données et les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel R (50).

Tout d'abord, une analyse exploratoire des données se fera grâce à des distributions de fréquences qui permettront de décrire la population étudiée selon les caractéristiques sociodémographiques et les facteurs confondants. Les variables qualitatives seront résumées à l'aide de nombres et de fréquences (%).

La prévalence du statut FUT 2 non-sécréteur des patientes de l'échantillon sera également déterminée grâce à une distribution de fréquence. Sur base du résultat obtenu, l'intervalle de confiance à 95% du sera calculé afin d'avoir une estimation de la prévalence des non-sécréteurs pour la population de patientes atteintes d'endométriose.

De plus le résultat permettra une comparaison, grâce à un test de proportion univarié, avec le pourcentage de non-sécréteurs dans la population générale renseigné par la littérature (20%).

Par la suite, des modèles univariés de régressions logistiques multinomiales seront utilisés pour déterminer l'existence ou non d'une association entre la variable « stades de l'endométriase » et « statut FUT 2 », ainsi que toutes les variables décrites pouvant influencer la variable dépendante. Le LR test est obligatoire pour statuer sur l'utilité de la variable X pour prédire le modèle. Lorsque celui-ci est concluant, le test ANOVA renseignera sur l'effet significatif ou non de la variable X sur tous les stades confondus de la maladie. Quant au test TPTP, il renseignera sur la p-valeur de la variable X pour chacun des stades d'endométriase. Pour les variables significatives, le coefficient permettra d'interpréter si l'effet est protecteur ou s'il s'avère être un facteur de risque par rapport à Y, et l'odds ratio permettra de quantifier cet effet.

Seules les variables significatives seront testées dans le modèle multivarié. Les résultats seront considérés comme étant significatifs au niveau d'incertitude de 5%. Les variables avec une p-valeur de  $\leq 0.05$  seront considérées comme statistiquement associées aux stades de l'endométriase.

## 2.6 Contrôles de qualité

Afin de repérer les variables aberrantes qui pourraient altérer la véracité des conclusions, un contrôle de qualité de la base de données sera mis en place. Pour limiter les erreurs dans le remplissage des questionnaires, celui-ci sera survolé au préalable avec les répondantes pour s'assurer de la bonne compréhension des questions, et une vérification rapide des réponses sera faite par la suite avec chaque sujet.

Pour limiter les erreurs d'encodage de la base de données, plusieurs opérations seront réalisées. La relecture attentive permettra entre autres de détecter des cellules vides ne devant pas être présentes puisque les données manquantes seront notées NA.

Des tests statistiques, tels que des tables de fréquence, serviront à repérer des catégories invraisemblables pour les variables qualitatives.

De manière graphique, le diagramme en bâtons pourra également être utilisé à cette fin. Des données telles que l'âge et la parité pourront être croisées afin de s'assurer de leur vraisemblance.

## 2.7 Etude pilote

En raison du coût des frottis, une étude pilote n'est pas prévue. En revanche, le questionnaire sera testé auprès des promoteurs de l'étude, ainsi que sur un échantillon restreint de patientes afin de vérifier la compréhension, la pertinence, ainsi que le temps nécessaire pour répondre aux questions.

## 2.8 Composition de l'équipe de recherche

Cette étude est réalisée par Manon Deblaere dans le but de l'obtention du grade de Master en Sciences de la Santé Publique à l'Uliège. Les promoteurs de l'étude sont le Professeur Nisolle ainsi que le Professeur Castronovo. Madame Timmermans, data manager dans la recherche clinique du département de gynécologie de l'université sur le site du CHR de la Citadelle, apporte également son aide pour la mise en application de la collecte des données sur le terrain.

## 2.9 Promoteur de l'étude et origine des financements de l'étude

### A. Promoteurs de l'étude

- Monsieur le Professeur Castronovo, Professeur à la faculté de Médecine de l'Université de Liège au département des sciences biomédicales et cliniques.
- Madame le Professeur Nisolle, Chef du Service Universitaire de Gynécologie-Obstétrique au Centre Hospitalier Régional de la Citadelle de Liège. Professeur à la faculté de Médecine de l'Université de Liège au département des sciences cliniques (gynécologie et obstétrique).

## B. Origine des financements de l'étude

Le laboratoire LIMS-MB NEXT financera à 100% les frottis de dépistage ainsi que l'analyse de ceux-ci. Il est situé 1 avenue Jean Monet à Louvain-la-Neuve. Les échantillons des participantes seront acheminés au laboratoire via un de ses centres de prélèvements situé rue Darchis 1 b à Liège.

## 2.10 Aspects réglementaires

### A. Collège restreint des Enseignants

À la suite de l'analyse de la demande d'avis au Comité d'éthique, le collège restreint des enseignants a informé de la nécessité du passage par le Comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège ainsi que du CHR de la Citadelle de Liège, respectivement en tant que comité central et comité local, avant de démarrer la collecte des données. En effet, cette recherche entre dans le cadre de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.

### B. Comité d'Ethique

En novembre 2019, le protocole d'étude a été soumis aux Comités d'Ethique respectifs. Une première réponse recommande de revoir certains points. Notamment, il rappelle que les échantillons d'ADN doivent passer via une biobanque. En effet, tout matériel corporel humain qui fait l'objet d'une recherche doit être tracé par une biobanque notifiée à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) telle que la Biothèque Hospitalo Universitaire de Liège (BHUL). Cette structure permet de collecter et de stocker des échantillons corporels humains afin qu'ils profitent à la recherche scientifique. Une demande d'ouverture de collection a donc été réalisée auprès de la directrice scientifique de la BHUL : Madame Stéphanie Gofflot. Ce projet ayant été examiné et validé par le Bureau de la BHUL en date du 21 février 2020, une collection pourra être mise en place lorsque les Comités d'Ethique auront validé le projet de recherche.

Un dossier amendé tenant compte des remarques principales a été soumis au Comité d’Ethique du CHU en date du 7 février 2020, mais la demande est à ce jour sans réponse. Les délais étant liés à la pandémie Covid 19.

Les documents mentionnés se situent en annexe du mémoire.

#### C. Vie privée et protection des données

Cette recherche est conforme aux principes du Règlement Général sur la Protection des Données. La confidentialité des données est garantie. Le consentement à l’utilisation des données à caractère personnel est détaillé en annexe n°9.

#### D. Information et consentement

Après une explication orale du projet de recherche, un support écrit sous forme de lettre d’information explicitant les points essentiels sera distribué à chaque patiente. La participation à l’étude est volontaire. Les participantes recevront deux documents de consentement : un premier pour marquer l’accord au test génétique à effectuer, et un deuxième pour l’utilisation des données à caractère personnel. Le dernier garantit la confidentialité des données et énumère les droits du patient dans le traitement des données. Ces documents sont également joints en annexe 10 et 11.

#### E. Assurance

En application de l’article 29 de la loi du 7 mai 2004 sur l’expérimentation humaine, une demande d’assurance a été souscrite auprès de la cellule couvrant les études de l’Uliège. L’attestation de couverture se trouve en annexe n°12.

### 3. ANALYSE CRITIQUE DU PROJET ET DISCUSSION

#### 3.1 Approche réflexive sur l'adéquation entre les différents points méthodologiques et les objectifs poursuivis

Le modèle d'analyse s'est construit au travers d'un raisonnement inductif concernant une problématique conséquente : la physiopathologie de l'endométriose. En effet, la littérature scientifique n'évoquant pas de lien direct entre le gène étudié et l'endométriose, c'est donc grâce à une analyse exploratoire spécifique que des perspectives plus générales pourront être formulées. Cette étude exploratoire est considérée comme quantitative puisque les résultats du frottis génétique seront mis en relation avec le score AFSr et le questionnaire auto-administré, qui permettront de quantifier et de croiser les observations (50).

Pour avoir des résultats concrets, les objectifs de cette étude ont été construits selon la méthode SMART (50). Le premier objectif fixé par cette étude est de déterminer la prévalence du statut FUT 2 non sécréteur dans une population de dames atteintes d'endométriose. Le deuxième mesurera l'association entre le statut FUT 2 et les différents stades d'endométriose. Les objectifs se limitent à une composante par laquelle ils rendront compte du réel. Ils précisent également l'indicateur grâce auquel la maladie pourra être mesurée et objectivée (52).

De façon logique, les objectifs s'inscrivent dans un design d'étude transversale qui suggère la photographie d'une population à un moment donné (53). Cette approche est également adaptée aux ressources disponibles (51). Le premier objectif est descriptif puisqu'il vise à fournir des estimations de la prévalence, tandis que le second relève de l'analytique car il vise à évaluer les associations entre les différents paramètres (53).

L'étude cas-témoins aurait pu être envisagée pour comparer le statut du gène des patientes atteintes d'endométriose à celui de témoins sains. Cependant, l'approche transversale est un dispositif global pertinent pour étudier un phénomène encore spécifiquement inexploré dans cette maladie.

Pour que les résultats pertinents soient également statistiquement significatifs, il faudrait inclure un échantillon de 246 patientes. Or le financement dépend exclusivement d'un laboratoire privé. L'échantillon est donc dicté par un budget fixé.

Les patientes à inclure dans l'étude pour pouvoir répondre aux objectifs seront déterminées sur base de critères éligibles. On parle d'échantillonnage de 'commodité' (54). Il se pourrait que cette technique introduise des biais de sélection difficilement contrôlables, mais elle est indiquée d'un point de vue faisabilité en termes de contraintes organisationnelles.

Les qualités pratiques, rapides et économiques de la méthode non-probabiliste sont nécessaires pour que le chercheur puisse mener l'étude (54).

Grâce aux critères d'éligibilités, l'échantillon constituera une 'bonne image' de la population étudiée. Les résultats émergeant de cette étude exploratoire permettront d'émettre des hypothèses de recherche qui devront être confirmées ou réfutées par la suite (52).

Les variables principalement étudiées sont le statut FUT 2 et l'endométriase.

L'indicateur retenu pour mesurer le FUT 2 sera défini selon le phénotype : sécréteurs et non-sécréteurs. Pour répondre aux objectifs et permettre de développer des hypothèses de recherche, l'outil d'objectivation capable de recueillir cette information est l'analyse génétique par discrimination allélique. Cette technique est fiable et pertinente pour établir un génotypage rapide (51, 47).

L'indicateur retenu pour étudier l'endométriase est défini par le stade de la maladie. En effet il est pertinent de commencer par observer ce qui différencie les stades avancés des lésions superficielles car, plus la maladie évolue, et plus les traitements curatifs deviennent complexes.

L'instrument capable de déterminer les stades est le score de l'American Fertility Society révisé en 1985 (score AFSr). Ce système quantitatif permet aux gynécologues de classer objectivement les lésions péritonéales opérées sur base de plusieurs critères pertinents (7). Cependant, la classification ne prend pas en compte le caractère évolutif de la maladie, or cet élément participe à statuer sur la gravité des lésions. Visuellement, on distingue dans le premier stade de l'endométriase péritonéale des lésions rouges. Par la suite, les lésions prennent un aspect noirâtre devenant progressivement rétropéritonéales. En évoluant davantage, elles prennent l'aspect de cicatrices blanchâtres (56).

Les variables de contrôle sont celles pouvant influencer la relation entre les deux variables principales. Elles doivent être prises en compte pour s'assurer que la mesure d'association entre le gène FUT 2 et les stades d'endométriase n'est pas illusoire (51).

Cependant tous les mécanismes influençant l'endométriose sont loin d'être élucidés (6). Nous savons que l'interaction du flux menstruel avec des facteurs génétiques et environnementaux semble déterminer la probabilité de développement et le degré d'expression de la maladie (8). Dès lors, les variables contrôles sélectionnées pour cette étude sont reconnues comme facteurs de risque dans la théorie du reflux tubaire (15). Les prédispositions génétiques sont également citées comme facteurs de risque avérés, c'est pourquoi le caractère héréditaire est également une variable contrôle (18, 19).

Il serait également adéquat de croiser l'association potentielle avec les biomarqueurs mis en évidence dans les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de l'endométriose (1). Cependant, il serait impossible dans cette étude de procéder à de telles analyses. Premièrement car ces démarches semblent irréalistes au vu des ressources matérielles et techniques nécessaires, et deuxièmement au vu du caractère exploratoire et inductif de l'étude qui ne certifie aucunement une association positive entre les variables principales.

Pour produire ces données contrôles destinées à mesurer les influences sur le phénomène étudié, les variables sélectionnées seront étudiées grâce à une enquête par questionnaire (51). Ce questionnaire auto-administré sera formulé sous forme de questions fermées pour quantifier les données et faciliter l'analyse statistique (51).

Les tests statistiques à mettre en place ont été choisis en fonction de la variable réponse.

### 3. 2. Approche réflexive sur les freins et les leviers à l'implémentation du protocole de recherche

L'implémentation du protocole de recherche sera appréciée selon la matrice SWOT. Cet outil stratégique est généralement utilisé dans le monde des affaires où il permet d'évaluer la façon dont une organisation se compare à ses concurrents. Au-delà de l'aspect commercial, cette méthode d'analyse est efficace pour cibler les points forts et les failles d'un projet.

D'un point de vue interne au projet, l'outil distingue les forces et les faiblesses de chaque facette de l'organisation qui confèrent un avantage ou un désavantage pour répondre aux objectifs fixés. Les considérations externes au projet prises en compte résultent

des "opportunités" et des « menaces » liées à l'environnement. Indirectement, celles-ci peuvent influencer la finalité du projet soit positivement, soit négativement (55).

#### 1. STRENGTHS = Les forces

La plus grande force de cette étude réside dans la fiabilité des variables étudiées (51). L'analyse génétique par PCR est une mesure objective pour établir un génotypage rapide (47). Quant à l'endométriase, elle sera confirmée par diagnostic histologique et classée objectivement par un expert selon un score quantitatif reconnu (7).

Dans cette étude, le nombre de concepts et d'objectifs est relativement limité, ce qui permet un travail structuré (51).

Les erreurs inhérentes aux auto-déclarations sont réduites puisque la seule mesure subjective est étudiée selon un score PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart), spécifique et sensible à plus de 80% pour diagnostiquer la ménorragie (48).

Nous savons qu'avec l'approche transversale, les preuves d'association peuvent être faibles entre les expositions et les résultats car il est difficile de séparer la cause de l'effet. Cependant, si l'exposition est supposée stable dans le temps, ce design gagne en validité (53). C'est donc le cas pour cette étude puisqu'il s'agit d'une exposition génétique. Si les tests vont dans le sens d'une association, une seule interprétation pourra être donnée quant au sens de la relation causale (52).

#### 2. WEAKNESSES = Les faiblesses

La limite principale de ce mémoire réside dans la taille de l'échantillon qui entraîne un biais au sein des statistiques. Ceci peut avoir un impact sur la validité du travail car les résultats cliniquement pertinents ne pourront pas être représentatifs de la population cible sans que de nouvelles études les confirment (54).

Le score AFSr n'a pas toujours été utilisé à l'LUCERM lors des interventions pour classer la pathologie. Il est donc probable que les dossiers les plus anciens ne contiennent pas cette information et soient exclus de l'étude. De plus, même si cet outil est pertinent et validé, il n'est pas adopté de façon consensuelle dans tous les hôpitaux belges pour classer les lésions

opérées. Les professionnels ayant pour habitude de décrire les lésions selon la forme peuvent y être moins sensibles.

### 3. OPPORTUNITIES = Les opportunités

Pour commencer à collecter des données, des procédures administratives sont nécessaires. La majorité d'entre elles ont été validées. L'approbation des comités d'éthique reste cependant une étape essentielle dont le projet doit bénéficier pour voir le jour. La crise pandémique que nous traversons actuellement ralentit le processus car les priorités sont ailleurs. Cependant, ce travail a déjà bénéficié de conseils sur les points à améliorer concernant la rédaction et le contenu du formulaire.

Ce projet est audacieux puisqu'il s'agit d'une nouvelle étude. Que les résultats aillent dans le sens d'une association ou non, ceux-ci mèneront à de nouveaux questionnements scientifiques intéressants.

Les résultats des tests génétiques bénéficieront également à d'autres chercheurs puisqu'ils seront disponibles à la BHUL, et nous savons très bien que le manque d'échantillons pathologiques est l'un des principaux obstacles au progrès de la recherche.

### 4. THREATS = Les menaces

Les analyses génétiques du frottis dépendent exclusivement d'un laboratoire privé. Ce dernier doit donc disposer des ressources humaines et matérielles nécessaires pour traiter les frottis. La période de collecte des données sera donc définie en fonction de leurs obligations et de leur activité quotidienne.

Malgré l'introduction de la nouvelle demande conforme aux attentes, le comité d'éthique du CHU de Liège n'a toujours pas donné suite et peut décider de refuser la validation. De plus, le fruit de sa réflexion est à mettre en parallèle avec celui du comité d'éthique du CHR de la Citadelle.

### 3.3. Approche réflexive sur les biais éventuels pouvant survenir à la suite de l'implémentation du protocole de recherche

Premièrement, l'échantillon de l'étude pourrait entraîner plusieurs biais de sélection. En effet les patientes seront incluses à l'étude sur base d'une méthode d'échantillonnage non probabiliste, ce qui signifie que toutes les patientes atteintes d'endométriose se présentant en consultations gynécologiques à l'LUCERM n'ont pas la même probabilité de participer à l'étude (53). Supposons que les stades plus avancés aient une probabilité plus forte d'être non-sécréteur, si l'échantillon contient davantage de patientes atteintes de stade 3 et 4 que de patientes au stade minime, la prévalence des non-sécréteurs sera surestimée. Dans le cas contraire, si l'échantillon est limité à des patientes de stade 1 et 2, on aura tendance à sous-estimer le nombre de non-sécréteurs (52). Ce biais est lié à la sélection des participants mais pourrait également engendrer des biais de confusion.

La taille de l'échantillon va également manquer de puissance. Il sera impossible de démontrer que les différences sont dues à une autre cause qu'à une variation de l'échantillonnage. Le risque de ces deux biais est de tirer des conclusions trop hâtives (54).

Grâce aux outils utilisés, nous limitons les biais d'information. Les variables principales sont étudiées grâce à des sources fiables et non selon des auto-déclarations. L'enregistrement inexact de ces variables poserait un problème majeur dans une étude transversale sur la prévalence d'une maladie (53).

L'analyse par PCR permettra la détermination phénotypique du gène FUT 2. Cependant, il est à noter que les nombreux variants alléliques responsables du phénotype sécréteur pourraient faire en sorte que tous les individus ne sécrètent pas de la même façon. Ou encore que les individus hétérozygotes ne possédant qu'un seul allèle fonctionnel, sécrètent de façon moins performante que les homozygotes (28). Ces phénomènes pourraient représenter dès lors un biais d'information au sein du phénotype sécréteur.

Le questionnaire auto-administré quant à lui ne comporte que des questions fermées et concises avec des modalités d'abstention, « ne sais pas » ou « ne sais plus », pour éviter le choix forcé si les souvenirs sont flous. Il sera remis en main propre par l'enquêteur chargé

de donner toutes les explications utiles afin de limiter le risque de mauvaise interprétation des questions (51).

### 3.4. Intérêt scientifique de l'étude en termes de Santé Publique

L'endométriase est une maladie énigmatique mais fréquente puisqu'on considère actuellement qu'elle touche une femme sur dix en âge de procréer (1,2). La prévalence et l'incidence de l'endométriase sont difficiles à estimer vu la nécessité d'un diagnostic invasif par coelioscopie. Cet examen ne peut, par conséquent, être réalisé en routine pour dépister les patientes asymptomatiques (6). Dans une étude menée au centre de fertilité de l'Université de Leuven, on a évalué la prévalence de l'endométriase chez les femmes infertiles à 47% (57). Chez les patientes ayant des douleurs pelviennes aiguës, l'endométriase serait supérieure à 33% (58).

Ces chiffres ne sont pas insignifiants et pourtant cette maladie est encore peu connue de la population. Certains phénomènes sont cités pour participer à cette méconnaissance : les règles et la sexualité qui restent un sujet tabou dans beaucoup de milieux, ainsi que la douleur féminine qui est encore trop socialement acceptée dans notre culture, font que certaines patientes préfèrent se taire de peur que leurs plaintes soient malvenues (59). Les acteurs de santé publique ont donc un rôle primordial à jouer dans la promotion à la santé et notamment dans l'éducation et la sensibilisation du public.

Certains gynécologues plus sensibilisés peuvent être alertés via une anamnèse minutieuse et un examen gynécologique standard. Cependant, le manque de connaissances théoriques et cliniques fait que la pathologie ne sera pas toujours suspectée (3). De plus, le cycle menstruel s'accompagnant de petites douleurs, l'endométriase peut passer inaperçue. Tout cela peut amener à la prescription d'examens inutiles et participer dès lors au retard de diagnostic. Or le diagnostic précoce est primordial, car plus cette maladie évolue et plus elle devient difficile à traiter et nécessite dès lors une multiplicité des différents experts impliqués dans le traitement : gynécologue, gastroentérologue, radiologue, anesthésiste, urologue, sexologue, psychologue, etc (60).

Actuellement, le traitement médical vise généralement l'aménorrhée mais ne soulage pas forcément les douleurs. Quant à la ménopause artificielle, elle permet de stopper la progression des lésions mais engendre les mêmes effets secondaires que la ménopause due à l'âge, comme l'ostéoporose (61). Les traitements chirurgicaux se veulent les plus conservateurs possibles, ils permettent la réduction des taux de récurrence et de morbidité mais ne sont pas sans risques (12). Aucune solution ne permet aujourd'hui de soulager totalement les patientes, qui sont contraintes à s'adapter au quotidien face à cette maladie qui peut être vécue comme un handicap (13).

Cette pathologie est un problème de santé publique ayant un effet majeur sur la qualité de vie des femmes. Elle représente également pour elles ainsi que pour la société une lourde charge économique (10, 11). La maladie gagnera à être mieux connue.

La recherche permet aujourd'hui d'améliorer la compréhension de l'endométriose. L'objectif de cette étude est d'investiguer une voie supplémentaire pouvant avoir un rôle potentiel dans sa physiopathologie. Analyser les différents stades d'endométriose pourrait permettre de mieux cerner ce qui différencie les lésions les plus avancées des lésions superficielles, afin de pouvoir les traiter plus vite.

Généralement, les patientes sont diagnostiquées à l'âge adulte, alors que les symptômes débutent à l'adolescence (61). Or le diagnostic précoce est un enjeu majeur dans cette maladie évolutive puisqu'il permet de réduire les conséquences sur la santé et le bien-être psychologique des femmes en souffrance (61).

Chaque composante permettant d'expliquer une partie de la physiopathologie de l'affection est intéressante à la fois pour le diagnostic mais également pour des solutions thérapeutiques moins invasives et plus personnalisées. Sur base des résultats de l'étude, il serait justifié de réfléchir au coût/bénéfice qu'engendrerait un dépistage génétique dans le diagnostic de l'endométriose, et finalement aux applications cliniques dans le suivi au quotidien.

En ouvrant un nouveau champ, cette recherche pourrait participer au développement de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques.

## 4. CONCLUSION

L'endométriose est une pathologie inflammatoire typiquement féminine, invalidante et coûteuse, dont la physiopathologie est encore mystérieuse. Elle reste méconnue de la population et gagnera à être mieux comprise.

Cette étude transversale exploratoire s'intéressera au statut génétique FUT 2 d'un échantillon de patientes atteintes d'endométriose suivies au centre d'endométriose du département Universitaire de Gynécologie-Obstétrique de Liège, (LUCERM : Liège University Center of Endometriosis and Reproductive Medicine) basé au Centre Hospitalier Régional de Liège, sur le site de la Citadelle.

Par ce travail de recherche, nous déterminerons pour cet échantillon le taux de prévalence des patients non-sécréteurs de l'enzyme FUT 2. De plus, le statut du gène sera mis en relation avec les différents stades d'endométriose des participantes afin de mesurer leur association.

L'intérêt particulier pour le gène FUT 2 provient de son implication dans les processus physiologiques et pathologiques des interactions hôte-microbe. En intervenant dans les mécanismes inflammatoires de l'intestin, le gène pourrait potentiellement favoriser le développement et la progression de l'endométriose. Cette maladie inflammatoire étant causée par l'interaction de facteurs génétiques et immunitaires, le gène FUT 2 semble être un candidat intéressant pour faire lien avec elle.

Cette potentielle association n'étant pas encore à ce jour étayée par des études et des recherches, nous cherchons ici à formuler de nouvelles hypothèses sur le sujet.

La taille de l'échantillon étant limitée par des contraintes de faisabilité, elle ne nous permettra malheureusement pas de généraliser les résultats obtenus. Cependant, cette étude pionnière pourrait permettre de révéler et de mettre en avant de nouvelles données contribuant à ouvrir une nouvelle porte dans la compréhension de la physiopathologie de l'endométriose.

## 5. BIBLIOGRAPHIE

1. Béliard A, Foidart JM, Nisolle M. Endométriose : pourquoi se développe-t-elle ? Références en Gynécologie Obstétrique. 2012 ;14(1) : 1-5.
2. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):235–58.
3. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie O, et al. ESHRE guideline : management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Jan ; 29(3) : 400-412.
4. Nisolle M, Pasleau F, Foidart JM. L'endométriose extragénitale. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2007 ; 36 (2) : 173-178.
5. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews.* 2019 Sep 5 ;15(11) : 666-682.
6. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018 Mar 1; 46(3) : 156–67.
7. Revised American Fertility Society classification of endometriosis : 1985. *Fertil Steril.* 1985 Mar ; 43(3) : 351-352.
8. Borghese B, Vaiman D, De Ziegler D, Chapron C. Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? Endometriosis and genetics: What responsibility for the genes? *J Gynécologie Obs Biol la Reprod.* 2010 Jan ; 39(3) : 196–207.
9. Zondervan K, Becker C, Koga K, Missmer S, Taylor R, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jul 19 ; 4(1) : 9.
10. Simoens S, Meuleman C, D'Hooghe T. Non-health-care costs associated with endometriosis. *Hum Rep.* 2011 Jun ; 26(9) : 2363–2367.
11. Klein S, D’Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms ? A prospective Belgian study. *Reprod Biomed Online.* 2014 Jan 1 ; 28(1) : 116-124.

12. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Dec ; 10(5) : 261–275.
13. Nnoaham K, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, Zondervan K. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug ; 96(2) : 366–373.e8.
14. Réflexion ULG, Source de savoirs - Comprendre et soigner l’endométriose - [internet]. [cited 2020 Avr 14]. 2012 Dec 12 [about 6 p.]. Available from: [http://www.reflexions.uliege.be/cms/c\\_343075/fr/comprendre-et-soigner-lendometriose?part=1](http://www.reflexions.uliege.be/cms/c_343075/fr/comprendre-et-soigner-lendometriose?part=1)
15. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927 Dec ; 14(4) : 422–469.
16. Laschke M, Menger M. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb 18 ; 215(1) : 68.e1–68.e4.
17. Lousse JC, Van Langendonck A, Defrere S, Gonzalez Ramos R, Colette S, Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front in Biosci*. 2012 Jan ; 1(4) : 23-40.
18. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015 Oct ; 104(4) : 947–952.
19. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017 May 24 ; 8, 15539.
20. Demouveau B, Gouyer V, Magnien M, Plet S, Gottrand F, Narita T, Desseyn JL. La structure des mucines conditionne les propriétés viscoélastiques des gels de mucus. *Med Sci*. 2018 Oct ; 34 (10) : 806 - 812.
21. Taherali F, Varum F, Basit AW. A slippery slope: On the origin, role and physiology of mucus *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jan ; 15(124) : 16-33.
22. Pickard J, Chervonsky A. Intestinal Fucose as a Mediator of Host–Microbe Symbiosis. *J Immunol*. 2015 Jun 15 ; 194 (12) : 5588-5593.
23. Goto Y, Uematsu S, Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat Immunol*. 2016 Oct ; 17(11) : 1244–1251.

24. Hurd E, Holmén J, Hansson G, Domino S. Gastrointestinal Mucins of Fut2-Null Mice Lack Terminal Fucosylation without Affecting Colonization by *Candida albicans*. *Glycobiology*. 2005 Oct ; 15(10) : 1002–1007.
25. Smyth D, Copper J, Howson J, Clarke P, Downes K, Mistry T, et al. FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility and resistance to infection. *Diabetes*. 2011 May ; 60(11) : 3081–3084.
26. Ellegren H, Galtier N. Déterminants of genetic diversity. *Nat Rev Genet*. 2016 Jun 06 ; 17(7) : 422–433.
27. Koda Y, Tachida H, Pang H, Liu Y, Soejima M, Ghaderi A, et al. Contrasting patterns of polymorphisms at the ABO-secretor gene (FUT2) and plasma alpha (1,3) fucosyltransferase gene (FUT6) in human populations. *Genetics*. 2001 Jun ; 158(2) : 747-756.
28. Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, Esteve A, Roubinet F, Blancher A, et al. A natural history of FUT2 polymorphism in humans. *Mol Biol Evol*. 2009 Jun ; 26(9) : 1993-2003.
29. Maroni L, Van de Graaf S, Hohenester S, Oude Elferink R, Beuers U. Fucosyltransferase 2 : a genetic risk factor for primary sclerosing cholangitis and chrohn’s disease – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun ; 48(2-3) : 182-91.
30. Conlon M, Bird A. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients*. 2014 Dec 24 ; 7(1) : 17–44.
31. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015 Apr 2 ; 16(4) : 7493-519.
32. Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal Microbiota Transplantation : A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases. *Front Immunol*. 2019 Nov 26 ; 10 : 2653.
33. Costello M-H, Robinson P, Benham H, Brown M. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr; 9(2): 202-12.
34. Wacklin P, Mäkituokko H, Alakulppi N, Nikkilä J, Tenkanen H, Råbinä J, et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS ONE*. 2011 May 19 ; 6(5) : e20113.

35. Soejima M, Pang H, Koda Y. Genetic variation of FUT 2 in a Ghanaian population : identification of four novel mutations and inference of balancing selection. *Ann Hematol.* 2007 Mar ; 86(3) : 199-204.
36. Yang p, Li HL, Wang CY. FUT2 Nonfunctional Variant : A “Missing Link” Between Genes and Environment in Type 1 Diabetes? *Diabetes.* 2011 Nov ; 60(11) : 2685-2687.
37. Moran A. Relevance of Fucosylation and Lewis Antigen Expression in the Bacterial Gastrointestinal Pathogen *Helicobacter Pylori*. *Carbohydr Res.* 2008 Aug 11 ; 343(12) : 1952-65.
38. Carlsson B, Kindberg E, Buesa J, et al. The G428A nonsense mutation in FUT2 provides strong but not absolute protection against symptomatic GII.4 Norovirus infection. *PLoS ONE.* 2009 ; 4(5) : e559.
39. Kindberg E, Hejdeman B, Bratt G, et al. A nonsense mutation (428G→A) in the fucosyltransferase FUT2 gene affects the progression of HIV-1 infection. *AIDS.* 2006 Mar 21 ; 20(5) : 685–689.
40. McGovern D, Jones M, Taylor K, Marcianti K, Yan X, Dubinsky M, et al. International IBD Genetics Consortium. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn’s disease. *Hum Mol Genet.* 2010 Sep ; 19(17) : 3468–3476.
41. Tong M, McHardy I, Ruegger P, Goudarzi M, Kashyap P, Haritunians T, et al. Reprogramming of gut microbiome energy metabolism by the FUT2 Crohn's disease risk polymorphism. *ISME J.* 2014 Nov ; 8(11) : 2193-206.
42. Weiss F, Schurmann C, Guenther A, Ernest F, Teumer A, Mayerle J, et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut.* 2015 Jul 15 ; 64(4) : 646-56.
43. Ihara K, Fukano C, Ayabe T, Fukami M, Ogata T, Kawamura T, et al. FUT2 non-secretor status is associated with Type 1 diabetes susceptibility in Japanese children. *Diabet Med.* 2017 Apr ; 34(4) : 586-589.
44. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra T, Gail M, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2012 Dec 21 ; 10, 253.

45. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine related diseases. *NatCommun*. 2017 Oct 17 ; 8 : 875.
46. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal V, Dinleyici E, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls, *Sci Rep*. 2019 Feb 18; 9(1) :2204.
47. Types of PCR ; Common Kinds of Polymerase Chain Reaction – Biochemistry- Biomadam [Internet]. 2018 Aug 18 [cited 2020 May 8]. Available from: [https://www.biomadam.com/types-of-pcr#PCR\\_\(Polymerase\\_Chain\\_Reaction\)](https://www.biomadam.com/types-of-pcr#PCR_(Polymerase_Chain_Reaction))
48. Higham J, O'Brien P, Shaw R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990 Aug ; 97(8) : 734-739.
49. Stefansson H, Geirsson R, Steinhorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis , *Hum Rep*, 2002 Mar ; 17(3) : 555–559.
50. : R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org>
51. Van Campenhoudt L, Marquet J, Quivy R. Manuel de recherche en sciences sociales. 5th ed. France : Dunod ; 2017.
52. Pandis N. Croos-sectional studies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*..2014 Jul ; 146(1) : 127-129.
53. Kesmodel U. Cross-sectional studies – What are they good for ? *Acta Obstet gynecol scand*. 2018 Apr ; 97(4) : 388-393.
54. Setia M. Methodology Series Module 5 : Sampling Strategies. *Indian J Dermatol*. 2016 Sep ; 61(5) : 505-9.
55. Analyse SWOT - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 May 10]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725987?fbclid=IwAR26Z-zF-1324nzjeabgbh\\_GP9dpc1PYNY2qNAIt-gNmLt6Tb3ggjW\\_3bw](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725987?fbclid=IwAR26Z-zF-1324nzjeabgbh_GP9dpc1PYNY2qNAIt-gNmLt6Tb3ggjW_3bw)
56. Nisolle M, Nervo P. Physiopathology and therapeutic management of stage I and II endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2003 Dec; 32(8): 11-14.

57. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spissens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009 Jul ; 194(1) : 68-74.
58. Guo S-W, Wang Y. The Prevalence of Endometriosis in Women with Chronic Pelvic Pain. *Gynecol Obstet Invest*. 2006 Sep ; 62(3) :121-130.
59. Endometriose : une femme qui en souffre n'est pas douillette...elle est malade – Droit des femmes - najat-vallaud-belkacem [Internet]. 2014 May 29 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.najat-vallaud-belkacem.com/2014/05/29/endometriose-une-femme-qui-en-souffre-nest-pas-douillette-elle-est-malade/>
60. Nisolle Michelle. Quand Dame nature nous fait souffrir. Province de Liège ; jeudi santé ; 2019 Sep 19 ; Liège, Belgique.
61. Closon F, Brichant G, Tebache L, Pinzauti S, Nisolle M. L'endométriose de l'adolescente. *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*. 2013 ; 15 (3) : 228-33.

## ANNEXES

Annexe n°1 : Score de l'American Fertility Society révisé en 1985

Tableau I. Le score de l'American Fertility Society révisé (AFSr) en 1985 de l'endométriose

<b>1 - Lésions péritonéales</b>		
Superficielles	Profondes	
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6
<b>2 - Lésions ovariennes</b>		
Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
≤ 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
<b>3 - Adhérences</b>		
Ovaire droit	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhérent sur toute la circonférence), compter 16		
<b>4 - Oblitération du Douglas</b>		
Partielle	4	
Totale	40	
Stade de l'endométriose	degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriose minimale	1 - 5
Stade II	endométriose modérée	6 - 15
Stade III	endométriose moyenne	16 - 40
Stade IV	endométriose sévère	> 41

---

## Annexe n°2 : Questionnaire auto-administré

---

N° d'identifiant :

Date : .... /..... / 2020

### Questionnaire étude FUT 2 / Endométriose

Quel âge avez-vous ? \_\_\_\_\_ ans

Quelle est votre origine ethnique ?

- Européenne
- Asiatique
- Africaine
- Américaine
- Océanienne

Quel est votre plus haut niveau d'étude ?

*Une seule réponse possible*

- Primaire
- Secondaire
- Supérieur

Activité professionnelle en cours :

- Active
- Non-active
  
- Ne souhaite pas répondre

À quel âge avez-vous eu vos 1<sup>ère</sup> règles ?

- Avant 12 ans
- Entre 12 et 16 ans
- Après 16 ans
- Je ne m'en souviens plus

La durée de vos cycles est-elle :

*Une seule réponse possible*

(Du 1<sup>er</sup> jour des règles jusqu'à la veille du 1<sup>er</sup> jour des règles suivantes)

- Courte : moins de 21 jours
- Normale : entre 21 et 35 jours
- Longue : plus de 35 jours
- Je ne sais pas

Combien d'enfants avez-vous ? .....

Y a-t-il d'autres personnes atteintes d'endométriose dans vos parents proches

(C'est à dire une mère, une sœur ou une cousine germaine)?

- Oui
- Non

**Pour pouvoir estimer la quantité de perte de sang lors de vos règles, veuillez compléter le tableau suivant :**

(Choisissez les rubriques « serviettes » ou « tampons » en fonction du dispositif que vous exploitez pour vos règles.)

Notez le **nombre** de serviettes ou de tampons que vous utilisez **chaque jour** de votre cycle menstruel et leur **degré de saturation**.

Veuillez également prendre en compte les **caillots**. Les caillots de de taille **supérieure à 1cm** sont considérés comme **importants**.

Tenez compte de la **durée (en jours)** habituelle de vos règles.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Serviettes</b>												
Légèrement imbibées 												
Modérément imbibées 												
Très imbibées 												
Caillots (petits ou gros)												
<b>Tampons</b>												
Légèrement imbibés 												
Modérément imbibés 												
Très imbibés 												
Caillots (petits ou gros)												
<b>Score</b>												

Source : Jenny M. HIGHAM, P. M. S. O'BRIEN, R.W. SHAW, Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Août 1990, Vol. 97, pp. 734-739



## INSTRUCTIONS DE PRÉLÈVEMENT

### FUT 2 : La Fucosyltransférase 2



Ne pas jeter le liquide



1. Ne pas manger, boire, fumer ou mâcher du chewing-gum 30 minutes avant de prélever l'échantillon de salive.
2. Ouvrir l'emballage stérile et sortir l'écouvillon.  
S'il y a d'autres prélèvements sanguins demandés, le prélèvement peut être effectué sur un tube mauve (EDTA). Identifier le tube avec l'inscription FUT 2.
3. Ne pas toucher le bout de l'écouvillon avec les doigts.
4. Introduire l'écouvillon dans votre bouche et frotter l'intérieur des joues pendant 1 à 2 minutes.
5. Après prélèvement, transférer l'écouvillon dans le milieu de transport et casser la tige de l'écouvillon à hauteur de la cassure indiquée. L'écouvillon même reste dans le milieu de transport.
6. Ne pas oublier de bien fermer le tube et de l'identifier (étiquette) : nom, prénom, heures de prélèvement (utiliser un stylo bille)
7. Joindre la demande d'analyse correctement remplie ainsi que la déclaration de consentement.
8. Fermer le sachet.
9. Remettre votre/vos échantillon(s) à votre médecin ou le (s) déposer dans un centre Lims. Vous pouvez retrouver la liste sur [www.lims-mbnext.be](http://www.lims-mbnext.be)  
Vous pouvez également nous renvoyer le prélèvement salivaire par poste.

**Nous restons à votre disposition pour tous renseignements au 010 870 970**

**Demande d'avis au Comité d'Ethique dans le cadre des mémoires des étudiants  
du Master en Sciences de la Santé publique**

*(Version finale acceptée par le Comité d'Ethique en date du 06 octobre 2016)*

1. Etudiant (prénom, nom, adresse courriel) :

*Manon Deblaere, [manon.deblaere@student.uliege.be](mailto:manon.deblaere@student.uliege.be)*

2. Finalité spécialisée : *Promotion à la santé*

3. Année académique : *2019-2020*

4. Titre du mémoire :

*« ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE LE STATUT FUT 2 SECRÉTEUR OUNON ET LA  
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE »*

5. Promoteur(s) (titre, prénom, nom, fonction, adresse courriel, institution) :

*a. Professeur Vincenzo Castronovo, Docteur en médecine à la faculté de médecine de  
l'Université de Liège au département des sciences biomédicales et cliniques.*

*[vcastronovo@uliege.be](mailto:vcastronovo@uliege.be)*

*b. Professeure Michelle Nisolle, Cheffe du service de gynécologie au Centre Hospitalier  
Régional de la Citadelle à Liège. Professeure à la faculté de médecine de l'Université de  
Liège au département des sciences cliniques (gynécologie et obstétrique).*

*[michelle.Nisolle@uliege.be](mailto:michelle.Nisolle@uliege.be)*

6. Résumé de l'étude

a. Objectif :

*Etudier l'association entre le polymorphisme FUT 2 non sécréteur et l'endométriose chez les  
patientes atteintes de celle-ci en province de Liège.*

*L'intérêt de l'étude serait alors de mettre en lumière ou d'écarter une particularité génétique  
potentiellement à l'œuvre dans les différentes formes d'endométriose.*

b. Protocole de recherche (design, sujets, instruments,...) (+/- 500 mots)

Type d'étude :

*L'étude sera quantitative. Le design est analytique transversale, à visée exploratoire.*

Population :

La méthode d'échantillonnage utilisée sera non-probabiliste puisque l'échantillon sera dit de commodité.

En effet, un total de 100 femmes avec un diagnostic chirurgical préalable d'endométriose suivies par le Professeure Nisolle au CHR Citadelle de Liège, seront incluses dans l'étude selon leur consentement et leurs critères d'éligibilité.

L'échantillon dépend du budget octroyé par le laboratoire « Lims », partenaire de l'étude finançant à 100% le projet.

Méthode :

La collecte des données s'effectuera en deux temps. Premièrement, un frottis buccal sera réalisé afin de déterminer la prévalence du statut FUT 2 sécréteur et non sécréteur dans l'échantillon étudié. Deuxièmement, un questionnaire auto-administré soutirant des informations quant au type d'endométriose, à la localisation, aux données de santé relatives aux facteurs aggravants l'endométriose, à la dysbiose, ainsi qu'aux données sociodémographiques.

7. Afin de justifier si l'avis du Comité d'Ethique est requis ou non, merci de répondre par oui ou par non aux questions suivantes :

1. L'étude est-elle destinée à être publiée ? **Oui**
2. L'étude est-elle interventionnelle chez des patients (va-t-on tester l'effet d'une modification de prise en charge ou de traitement dans le futur) ? **Non**
3. L'étude comporte-t-elle une enquête sur des aspects délicats de la vie privée, quelles que soient les personnes interviewées (sexualité, maladie mentale, maladies génétiques, etc...) ? **Oui**
4. L'étude comporte-t-elle des interviews de mineurs qui sont potentiellement perturbantes ? **Non**
5. Y a-t-il enquête sur la qualité de vie ou la compliance au traitement de patients traités pour une pathologie spécifique ? **Oui**
6. Y a-t-il enquête auprès de patients fragiles (malades ayant des troubles cognitifs, malades en phase terminale, patients déficients mentaux,...) ? **Non**
7. S'agit-il uniquement de questionnaires adressés à des professionnels de santé sur leur pratique professionnelle, sans caractère délicat (exemples de caractère délicat : antécédents de burn-out, conflits professionnels graves, assuétudes, etc...) ? **Non**

8. S'agit-il exclusivement d'une enquête sur l'organisation matérielle des soins (organisation d'hôpitaux ou de maisons de repos, trajets de soins, gestion de stocks, gestion des flux de patients, comptabilisation de journées d'hospitalisation, coût des soins,...) ? **Non**
9. S'agit-il d'enquêtes auprès de personnes non sélectionnées (enquêtes de rue, etc.) sur des habitudes sportives, alimentaires sans caractère intrusif ? **Non**
10. S'agit-il d'une validation de questionnaire (où l'objet de l'étude est le questionnaire) ? **Non**

Si les réponses aux questions 1 à 6 comportent au minimum un « oui », il apparaît probablement que votre étude devra être soumise pour avis au Comité d'Ethique.

Si les réponses aux questions 7 à 10 comportent au minimum un « oui », il apparaît probablement que votre étude ne devra pas être soumise pour avis au Comité d'Ethique.

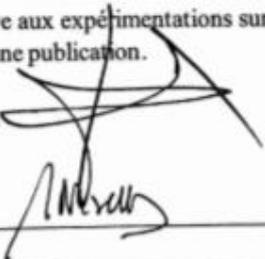
En fonction de l'analyse du présent document, le Collège des Enseignants du Master en Sciences de la Santé publique vous informera de la nécessité ou non de déposer le protocole complet de l'étude à un Comité d'Ethique, soit le Comité d'Ethique du lieu où la recherche est effectuée soit, à défaut, le Comité d'Ethique Hospitalo-facultaire de Liège.

Le promoteur sollicite l'avis du Comité d'Ethique car :

- cette étude rentre dans le cadre de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.
- cette étude est susceptible de rentrer dans le cadre de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine car elle concerne des patients. Le Promoteur attend dès lors l'avis du CE sur l'applicabilité ou non de la loi.
- cette étude ne rentre pas dans le cadre de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine, mais un avis du CE est nécessaire en vue d'une publication.

Date : 6/11/19

Nom et signature du promoteur :

V. 



**COMITE D'ETHIQUE  
412**

**DEMANDE D'AVIS INTERNE AU COMITE D'ETHIQUE  
CONCERNANT UN TRAVAIL DE FIN D'ETUDE**  
Nous vous remercions de bien vouloir nous rendre ce document dactylographié

**Vos coordonnées**

Nom + prénom : DEBLAERE Manon

Adresse Avenue Blondem 4617 4000 LIÈGE

N° de téléphone et/ou de GSM 0437 131.21.80

Adresse mail manon-deblaere@live.be

Etudiant(e) en Master en Sciences de la Santé Publique

Infirmier(e) dans le service de

Réalise un travail de fin d'étude dans le service de

Sous le patronage du Docteur Niselle

Ou de Madame/Monsieur (+titre)

Du service de : Gynécologie Obstétrique

Avec l'accord du chef de service, le Docteur Niselle

Avec l'accord de Madame Maud EVRARD ou Madame Geneviève TILKIN

30.01.2018

**Intitulé du travail de fin d'étude :**

"Étude de la relation entre le statut FUT 2 sénitken  
de mon et l'endométriose"

L'étude porte-t-elle sur un médicament ?

OUI

NON

Si oui, s'agit-il d'une étude interventionnelle ou observationnelle ?

**Le projet concerne :**

- des adultes capables d'exprimer leur volonté
- des adultes incapables d'exprimer leur volonté
- des mineurs
- une situation d'urgence

**But de l'étude :**

- Étudier l'association entre le statut FUT 2 sénitken  
de mon et l'endométriose.
- Visée exploratoire.

**1. Choix des sujets :**

- Sujets sains :
- Sujets malades, nature de l'affection : Endométriose
- Nombre de sujets : 100
- Age : âge de sénitken
- Sexe : F
- Femmes gravides ou susceptibles de le devenir pendant l'étude

2. Lieu où se déroulera l'étude :

CHR Citadelle

Service *Gynécologie Obstétrique*

Si l'étude se fait dans une autre institution que le CHR Citadelle, précisez où :

3. Estimez-vous que l'étude comporte un risque ? Si oui, veuillez préciser le(s)quel(s).

JE DECLARE ASSUMER L'ENTIERE RESPONSABILITE DE L'EXPERIMENTATION DONT LE PROJET EST DECRIT CI-DESSUS ET CERTIFIE QUE LES RENSEIGNEMENTS FOURNIS CORRESPONDENT A LA REALITE COMPTE TENU DES CONNAISSANCES ACTUELLES.

Date : *8/11/2017*

Signature de l'expérimentateur (vous)

Signature du médecin  
(ou de la personne responsable)

Signature du Chef de Service

PRÉF. M. NISOLLE  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE  
CHR CITADELLE  
1-28573-19-340

Signature de Madame M. EVRARD (pour les TFE en psychologie) ou de Madame G.TILKIN pour tout autre TFE)

Le Dossier ne sera pas soumis pour avis aux membres du Comité d'Ethique si toutes les signatures demandées ne figurent pas sur ce document.

30.01.2018

**Demande d'avis au Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège**

(version du 14/08/2019)

(à compléter et renvoyer en **20 exemplaires** avec les documents demandés)

1. Service de :

*Département des sciences biomédicales et précliniques  
Biologie générale et cellulaire GIGA*

2. Chef de Service (titre, prénom, nom) :

*Vincenzo Catronovo : Docteur en médecine à la faculté de médecine de  
l'Université de Liège au département des sciences biomédicales et cliniques*

3. Investigateur principal (cf page 3) (titre, prénom, nom) :

*Vincenzo Castronovo : Docteur en médecine à la faculté de médecine de  
l'Université de Liège au département des sciences biomédicales et cliniques*

4. Promoteur (cf page 3) :

*Département des Sciences de la Santé publique*

5. Représentant légal du promoteur dans l'Union européenne (lorsque le promoteur n'est pas établi dans l'Union européenne)

*NA*

6. N° EudraCT :

*NA*

7. Titre du projet : (en version originale)

*« ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE LE STATUT FUT 2 SECRETEUR OU NON ET  
L'ENDOMETRIOSE »*

8. Numéro du protocole et date : 182270

**16/08/19**

9. Nature de l'expérim. :  Ph I     Ph II- III-IV     Non interv.     Autre

Oui    NonDate du document

- |  |                                     |                                     |                                 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| 10. Protocole complet (3 ex.)  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="text"/>            |
| 11. Résumé du protocole <b>en français</b> (20 ex.)  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="text"/>            |
| 12. Brochure pour investigateur (3 ex.)<br>(uniquement pour les substances nouvelles)                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/>            |
| 13.a. Form. Info. et Cons. patient (fr) (20 ex.)<br><b>(lu et contrôlé par l'expérimentateur)</b>          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="text"/>            |
| b. Form. Info. et Cons. patient (nl) (1ex.)  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/>            |
| 14. <b>Curriculum Vitae de l'investigateur Principal (3 ex.)</b><br>(max. 3 pages, datant de moins <1 ans) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="text"/>            |
| 15. Publicités, brochures, affiches liées au recrutement des patients (3 ex.)                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/>            |
| 16. Etude sponsorisée ?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |                                 |
| 17. Les modalités du contrat financier entre le Promoteur et le Site sont fournies (1 ex.)                 | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="text" value="NA"/> |

➔ *Financement à 100% de 100 frottis buccaux par le laboratoire d'analyses médicales « Lims », situé rue Darchis, 1b 4000 liège. (accord téléphonique entre Pr Castronovo et le laboratoire)*

- |  |                                     |                                     |                                |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 18. Attestation de la société d'assurance conforme à la loi du 7 mai 2004 (20 ex.)           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="text"/>           |
| 19. Expérimentation monocentrique  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |                                |
| 20. Expérimentation multicentrique   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |                                |
| 21. En cas d'étude multicentrique, le promoteur a désigné votre comité comme                 |                                     |                                     |                                |
| a) comité central : (voir note 21 a)   | <input type="text" value="/"/>      | <input type="text" value="/"/>      |                                |
| b) comité périphérique : (note 21 b)   | <input type="text" value="/"/>      | <input type="text" value="/"/>      |                                |
| 22. Lorsque le promoteur est industriel, attestation de paiement au comité d'éthique comme : |                                     |                                     |                                |
| Comité pour une expérimentation monocentrique (1336,64 €)                                    |                                     |                                     | <input type="text" value="/"/> |
| Comité central pour une expérimentation  |                                     |                                     | <input type="text" value="/"/> |

multicentrique (1336,64 €)

Comité local pour une expérimentation multicentrique (401,00 €)

Essai non interventionnel, com. central (534,66 €)

Essai non interventionnel, com. local (133,68 €)

Paiement à partir du compte : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

24. Coordonnées du compte du Comité d'éthique : IBAN BE35 0910 0898 3037

Libellé du compte : **CHU du Sart Tilman - LIEGE**  
**091 - 0089830 - 37**

Communication : **Centre de Frais : 4248**  
Nr EUDRACT : \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_

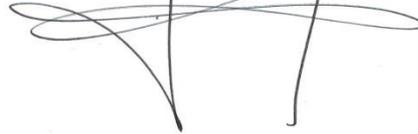
25. Nom et Signature du Chef de Service :

Vincenzo CASTRONOVO

26. Nom et Signature de l'Investigateur principal :

CASTRONOVO Vincenzo

27. Date : 16/10/2015



**Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)**



Sart Tilman, le 11 décembre 2019

Monsieur le **Prof. V. CASTRONOVO**  
Mademoiselle **M. DEBLAERE**  
**SCIENCES BIOMEDICALES**  
**ET PRECLINIQUES**  
**GIGA B36**

Concerne: Remarques et questions après examen du dossier :

**Notre réf.: -2019-342**

Titre du dossier: *"Etude de la relation entre le statut FUT 2 sécréteur ou non et l'endométriiose."*

Cher Collègue,

Le Comité d'Ethique a examiné votre demande d'avis en sa séance du 10/12/2019.

Veuillez trouver, ci-dessous, les remarques et questions formulées après avoir examiné les différents éléments de votre dossier.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Prof. V. SEUTIN  
Président du Comité d'Ethique

1/2

**Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)**



**REMARQUES ET QUESTIONS APRES EXAMEN DU DOSSIER**

**2019-342 ; Promoteur: Département des Sciences de la Santé Publique**

**Titre du dossier: "Etude de la relation entre le statut FUT 2 sécréteur ou non et l'endométriiose."**

Dans l'état actuel, le Comité d'Ethique n'a pu se prononcer sur le dossier et vous demande d'améliorer et de clarifier certains points :

- Votre étude étant principalement régie par la loi du 19 décembre 2008 sur le matériel corporel humain, il est dès lors important de préciser dans le protocole la manière dont les prélèvements vont transiter par la biobanque.
- En cas d'anomalie sérieuse détectée, qu'en sera-t-il des résultats ? Ceux-ci seront-ils transmis aux personnes intéressées, à leur médecin traitant, au gynécologue ?
- En vertu, du Règlement européen du 27 avril 2016 (RGPD) sur la protection des données à caractère personnel, le promoteur doit prendre toutes les mesures nécessaires afin de protéger la confidentialité et la sécurité de vos données. Veuillez pour ce faire utiliser le document joint à l'adaptant à votre étude.
- Veuillez ajouter la qualité de Mme Manon DEBLAERE sur le formulaire d'information.
- Le formulaire d'information et de consentement ne forme qu'un seul document. Veuillez regrouper les 2 consentements en un seul document.

Le Comité d'Ethique demande dès lors la resoumission complète du dossier en 20 exemplaires.

Afin d'améliorer la rédaction et le contenu du formulaire, le Comité vous suggère de prendre contact avec le Dr. E. BAUDOUX (tél.: 04/284.33.57).

***N.B.: lors de votre prochaine soumission veuillez à dater, paginer et ajouter un numéro de version sur chaque document (protocole, résumé, FIC, etc).***

Prof. V. SEUTIN  
Président du Comité d'Ethique  
10/12/2019



**Demande de mise en place de collection  
de matériel corporel humain (MCH)**



**1. PROJET DE RECHERCHE**

<b>Titre (anglais):</b>	Study of the relationship between FUT 2 secret statut or not and endometriosis.		
<b>Acronyme :</b>	fucosyltransférases 2		
<b>Description :</b>	Ce projet à visée exploratoire a pour objectif principal de mesurer l'association entre le polymorphisme		
<b>Investigateur responsable:</b>	Vincenzo Castronovo		
<b>Comité d'éthique :</b>	Approuvé sous réserve	date	référence
<b>Clinical trial center :</b>	/	date	référence
<b>N° EUDRACT ou n° belge</b>			
<b>Comité scientifique :</b>	/	date	référence
<b>NOM du comité scientifique</b>	/		
<b>Si autre, préciser</b>			
<b>Design de la collection :</b>	cross-sectional		
<b>Catégorie de la collection :</b>	Résiduel		
<b>Avez-vous un formulaire de consentement à faire signer par les donneurs ?</b>			
			<input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON
<b>Consentement échantillons :</b>	Attendu		
<b>Consentement données :</b>	Attendu		
<b>Consentement utilisation secondaire :</b>	Attendu		
<b>Avez-vous un numéro de référence pour chaque donneur ?</b> <input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON			
<b>Date de début de collection :</b>	15/03/2020		
<b>Date de fin de collection prévue :</b>			
<b>COMMENTAIRES</b>	Fin de la collection lors de l'atteinte d'un échantillon de 100 patientes (+/- 5 mois)		

**2. DEMANDEUR**

<b>Nom et prénom du responsable:</b>	Castronovo Vincenzo		
<b>Institution :</b>	CHU Liège		
<b>Service :</b>	GIGA- cancer		
<b>Adresse :</b>	Avenue Hippocrate 13 – B23/+4		
<b>Code postal :</b>	4000	<b>Localité :</b>	Liège
		<b>Pays :</b>	Belgique
<b>Nom et prénom de la personne de contact :</b>	Deblaere Manon		
<b>Téléphone :</b>	0497912180	<b>Fax :</b>	
<b>E-mail :</b>	Manon.Deblaere@student.uliege.be		
<b>COMMENTAIRES</b>			

Biothèque Hospitalo-Universitaire de Liège  
 Domaine du Sart Tilman - Av. Hippocrate 13 - Bât. B23 +1 - 4000 Liège - Belgium  
 Tel : +32 4 3664281 / +32 4 3663984 – Fax : +32 4 3662919

**3. DÉTAILS DE LA COLLECTION**

<b>Y a-t-il une ou plusieurs maladies associées à la collection ?</b> <input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON									
<b>Maladie(s) :</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Libellé</th> <th>Code associé (si connu)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Endométriose</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Libellé	Code associé (si connu)	Endométriose					
Libellé	Code associé (si connu)								
Endométriose									
<b>COMMENTAIRES</b>									
<b>Y a-t-il une ou plusieurs procédures médicales associées à la collection ?</b> <input type="radio"/> OUI <input checked="" type="radio"/> NON									
<b>Procédure(s) :</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Libellé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>/</td> </tr> <tr> <td>/</td> </tr> <tr> <td>/</td> </tr> </tbody> </table>	Libellé	/	/	/				
Libellé									
/									
/									
/									
<b>COMMENTAIRES</b>									
<b>Y a-t-il une cinétique ?</b> <input type="radio"/> OUI <input checked="" type="radio"/> NON									
<b>Si oui, quels sont les différents temps :</b>									
<b>COMMENTAIRES</b>									
<b>Y a-t-il un questionnaire associé ?</b> <input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON									
<b>Si oui, décrire :</b>	Données requises sur les signes cliniques relatifs à l'endométriose ainsi que sur les facts								
<b>Y a-t-il des données d'imagerie associées ?</b> <input type="radio"/> OUI <input checked="" type="radio"/> NON									
<b>Si oui, décrire :</b>									
<b>Y a-t-il des données généalogiques associées ?</b> <input type="radio"/> OUI <input checked="" type="radio"/> NON									
<b>Si oui, décrire :</b>									
<b>Y a-t-il d'autres données requises ?</b> <input checked="" type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON									
<b>Si oui, décrire :</b>	Données du rapport opératoire relatives au diagnostic de l'endométriose par coelioscopie								
<b>Y a-t-il un contrôle qualité à prévoir pour cette collection ?</b> <input type="radio"/> OUI <input checked="" type="radio"/> NON									
<b>Si oui, décrire :</b>									

Bibliothèque Hospitalo-Universitaire de Liège  
 Domaine du Sart Tilman - Av. Hippocrate 13 - Bât. B23 +1 - 4000 Liège - Belgium  
 Tel : +32 4 3664281 / +32 4 3663984 – Fax : +32 4 3662919

**4. MATÉRIEL CORPOREL HUMAIN À CONSERVER**

PRIMAIRE-ALIQOT	QUANTITÉ	UNITÉ	CONC	UNITÉ	NBRE CELL	UNITÉ	CONSIGNE	TEMP STOCK	STATUT
/		/		/		/		/	/
/		/		/		/		/	/
/		/		/		/		/	/
/		/		/		/		/	/

COMMENTAIRES

**5. DONNÉES MÉDICALES/PHYSIQUES/BIOLOGIQUES ASSOCIÉES**

**Y A-T-IL DES DONNÉES MÉDICALES, PHYSIQUES OU BIOLOGIQUES À ASSOCIER ?**  OUI  NON

ACRONYME	LIBELLÉ	UNITÉ	COMMENTAIRE	LIEN
FUT 2		100		/
				/
				/
				/
				/

**6. NOMBRES ATTENDUS**

Nombre de patients prévus dans la collection	<input type="text" value="100"/>
Nombre d'échantillons prévus par patient	<input type="text" value="1"/>

**7. FINANCEMENT PRÉVU**

Le laboratoire LIMS de Liège financera à 100% les frottis de dépistages ainsi que l'analyse de ceux-ci. Ce dernier est situé r

**8. DOCUMENTS À TRANSMETTRE**

- VEUILLEZ JOINDRE À CETTE DEMANDE :
- PROJET/PROTOCOLE
  - PROCÉDURE(S) TECHNIQUE(S) DE COLLECTE, TRANSPORT, TRAITEMENT, STOCKAGE
  - APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE
  - APPROBATION DU Clinical Trial Center (pour les essais cliniques uniquement)
  - APPROBATION DU COMITÉ SCIENTIFIQUE
  - FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
  - FORMULAIRE DE DEMANDE DE PRÉLÈVEMENT DU MCH

**Nous avons pris connaissance et acceptons de respecter les conditions d'utilisation de la  
Biothèque Hospitalo-Universitaire de Liège. ([www.biotheque.ulg.ac.be](http://www.biotheque.ulg.ac.be))**

Biothèque Hospitalo-Universitaire de Liège  
Domaine du Sart Tilman - Av. Hippocrate 13 - Bât. B23 +1 - 4000 Liège - Belgium  
Tel : +32 4 3664281 / +32 4 3663984 – Fax : +32 4 3662919



**Demande de mise en place de collection  
de matériel corporel humain (MCH)**



DATE DE LA DEMANDE :

SIGNATURE :

Merci d'envoyer ce formulaire complété à l'adresse [stephanie.gofflot@chuliege.be](mailto:stephanie.gofflot@chuliege.be)

1. en version originale pdf non signé

ET

2. en version imprimée, signée et scannée svp

**DÉCISION DU BUREAU DE LA BHUL**

Date et signature du Directeur Scientifique de la BHUL

Biothèque Hospitalo-Universitaire de Liège  
Domaine du Sart Tilman - Av. Hippocrate 13 - Bât. B23 +1 - 4000 Liège - Belgium  
Tel : +32 4 3664281 / +32 4 3663984 – Fax : +32 4 3662919



**RE: mémoire / BHUL**

3 Mars 2020 11:22

Expéditeur : stephanie gofflot

À: manon deblaere

Bonjour,  
Votre projet a été examiné et validé par le Bureau de la BHUL en date du 21/02/2020 (ref 2020/0221 1).  
Nous allons mettre en place les MTA nécessaires et votre étude pourra démarrer.  
Bonne journée,  
  
Stéphanie



Université de Liège

**Formulaire de consentement pour l'utilisation de données à caractère personnel dans le cadre d'un travail de fin d'étude**

*Etude de la relation du statut FUT 2 sécréteur ou non et l'endométriase*

**Ce projet à visée exploratoire a pour objectif d'étudier l'association entre le statut FUT 2 et l'endométriase.**

Ce document a pour but de vous fournir toutes les informations nécessaires afin que vous puissiez donner votre accord de participation à cette étude en toute connaissance de cause.

Pour participer à ce projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin de ce document et nous vous en remettrons une copie signée et datée. Vous serez totalement libre, après avoir donné votre consentement, de vous retirer de l'étude.

**Responsable(s) du projet de recherche**

Le promoteur de ce travail de fin d'étude est : **Castronovo Vincenzo**, [v.castronovo@uliege.be](mailto:v.castronovo@uliege.be)

L'étudiant réalisant ce travail de fin d'étude est : **Deblaere Manon**, [manon.deblaere@student.uliege.be](mailto:manon.deblaere@student.uliege.be)

**Description de l'étude**

Cette étude a pour but **d'étudier l'association entre le statut FUT 2 et l'endométriase**. Elle sera menée, sauf prolongation, jusqu'à la fin de l'année académique **2019-2020**.

**Protection des données à caractère personnel**

Le ou les responsables du projet prendront toutes les mesures nécessaires pour protéger la confidentialité et la sécurité de vos données à caractère personnel, conformément au *Règlement général sur la protection des données* (RGPD – UE 2016/679) et à la loi du 30 juillet 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel

**1. Qui est le responsable du traitement ?**

Le Responsable du Traitement est l'Université de Liège, dont le siège est établi Place du 20-Août, 7, B- 4000 Liège, Belgique.

**2. Quelles seront les données collectées ?**

Les données récoltées sont :

- **Le statut FUT 2**
- **Le score AFSR (stade de l'endométriase) du rapport opératoire**
- **Les données sociodémographiques**
- **Les données concernant les antécédents médicaux gynécologiques**

**3. À quelle(s) fin(s) ces données seront-elles récoltées ?**

Les données à caractère personnel récoltées dans le cadre de cette étude serviront à la réalisation du travail de fin d'étude présenté ci-dessus. Elles pourraient, éventuellement, aussi servir à la publication de ce travail de fin d'étude ou d'articles issus de cette recherche, à la présentation de conférences ou de cours en lien avec cette recherche, et à la réalisation de toute activité permettant la diffusion des résultats scientifiques de cette

recherche. Sauf mention contraire, ces données seront rendues anonymes dans les résultats de cette étude. De plus, les résultats du test génétique seront conservés et répertoriés dans une base de données standardisée au sein de la Biothèque Hospitalo Universitaire de Liège (la BHUL). Cette structure assure le stockage et la mise à disposition de matériel corporel humain, exclusivement destiné à la recherche scientifique, et non à l'application humaine. Les échantillons doivent être utilisés comme cela a été décrit dans le projet transmis à la BHUL. De plus, les échantillons demandés ou leurs dérivés ne peuvent être cédés au profit d'un tiers et, dans aucun cas, ne peuvent être vendus.

#### *4. Combien de temps et par qui ces données seront-elles conservées ?*

Les données à caractère personnel récoltées seront conservées jusqu'à la réalisation et la validation par le jury du travail de fin d'étude présenté ci-dessus. Le cas échéant, la conservation de ces données pourrait être allongée de quelques mois afin de permettre les autres finalités exposées au point 3.

Ces données seront exclusivement conservées par l'étudiant réalisant ce travail de fin d'étude, sous la direction de son promoteur.

#### *5. Comment les données seront-elles collectées et protégées durant l'étude ?*

La collecte sera réalisée au sein du CHR de la Citadelle, dans un local réservé à cet effet. Après vous avoir donné une explication écrite et orale, je procéderai personnellement au frottis buccal et vous laisserai du temps pour remplir le questionnaire. Les frottis seront envoyés au laboratoire Lims de Liège pour être analysés. Un code sera attribué au questionnaire et correspondra à votre identité. Vos données personnelles et le code associé seront gardés au sein d'un fichier sécurisé et crypté. En d'autres termes, vos données personnelles ne seront jamais divulguées.

Les résultats du frottis seront envoyés à votre gynécologue ainsi qu'à moi-même exclusivement sur une adresse mail gérée par l'université, celle-ci offrant un bon niveau de sécurité. Les résultats seront rapidement transcrits et le mail sera alors détruit. À l'issue du mémoire, le fichier permettant d'associer un code à une identité sera également détruit.

#### *6. Ces données seront-elles rendues anonymes ou pseudo-anonymes ?*

La confidentialité des données collectées pendant l'étude est assurée. Toute information contenue dans le mémoire sera dépourvue d'éléments permettant de vous identifier.

Les données à caractère personnel seront utilisées : 1. Pour l'envoi des échantillons au laboratoire Lims, 2. Pour la communication des résultats du laboratoire au médecin, 3. Pour la communication des résultats du laboratoire vers moi-même, 4. Pour la communication des échantillons à la BHUL.

À la réception des résultats, ceux-ci seront codés par mes soins et les analyses effectuées le seront sur des données correspondant à un code, c'est à dire « pseudonymisées ».

Enfin, à l'issue du mémoire, le fichier excel permettant d'associer un code à une identité sera détruit.

Le résultat du test génétique sera conservé et répertorié au sein de la BHUL mais l'institution certifie que les échantillons sont fournis de façon anonyme sans révéler le nom ou la date de naissance du patient. Les chercheurs ne peuvent pas identifier le patient.

#### *7. Qui pourra consulter et utiliser ces données ?*

Seuls l'étudiant réalisant le travail de fin d'étude présenté plus haut, son promoteur et les membres du jury de mémoire (pour validation de la démarche scientifique) auront accès à ces données à caractère personnel.

De plus, votre gynécologue aura accès aux résultats de votre test génétique dans le but de vous le communiquer. Ces résultats seront également stockés au sein de la BHUL et mis à disposition exclusivement pour la recherche scientifique. Si des informations cliniques sont nécessaires, elles doivent faire l'objet d'une demande d'avis au comité d'éthique et d'une demande adressée au Directeur de la BHUL.

*8. Ces données seront-elles transférées hors de l'Université ?*

**Les données relatives aux questionnaires ne feront l'objet d'aucun transfert ni traitement auprès de tiers. Seul le test génétique sera analysé dans le laboratoire LIMS de Liège et conservé comme exposé au point 3.**

*9. Sur quelle base légale ces données seront-elles récoltées et traitées ?*

La collecte et l'utilisation de vos données à caractère personnel reposent sur votre consentement écrit. En consentant à participer à l'étude, vous acceptez que les données personnelles exposées au point 2 puissent être recueillies et traitées aux fins de recherche exposées au point 3.

*10. Quels sont les droits dont dispose la personne dont les données sont utilisées ?*

Comme le prévoit le RGPD (Art. 15 à 23), chaque personne concernée par le traitement de données peut, en justifiant de son identité, exercer une série de droits :

- obtenir, sans frais, une copie des données à caractère personnel la concernant faisant l'objet d'un traitement dans le cadre de la présente étude et, le cas échéant, toute information disponible sur leur finalité, leur origine et leur destination;
- obtenir, sans frais, la rectification de toute donnée à caractère personnel inexacte la concernant ainsi que d'obtenir que les données incomplètes soient complétées ;
- obtenir, sous réserve des conditions prévues par la réglementation et sans frais, l'effacement de données à caractère personnel la concernant;
- obtenir, sous réserve des conditions prévues par la réglementation et sans frais, la limitation du traitement de données à caractère personnel la concernant;
- obtenir, sans frais, la portabilité des données à caractère personnel la concernant et qu'elle a fournies à l'Université, c'est-à-dire de recevoir, sans frais, les données dans un format structuré couramment utilisé, à la condition que le traitement soit fondé sur le consentement ou sur un contrat et qu'il soit effectué à l'aide de procédés automatisés ;
- retirer, sans qu'aucune justification ne soit nécessaire, son consentement. Ce retrait entraîne automatiquement la destruction, par le chercheur, des données à caractère personnel collectées ;
- introduire une réclamation auprès de l'Autorité de protection des données (<https://www.autoriteprotectiondonnees.be>, [contact@apd-rgba.be](mailto:contact@apd-rgba.be)).

*11. Comment exercer ces droits ?*

Pour exercer ces droits, vous pouvez vous adresser au Délégué à la protection des données de l'Université, soit par courrier électronique ([dpo@uliege.be](mailto:dpo@uliege.be)), soit par lettre datée et signée à l'adresse suivante :

Université de Liège  
M. le Délégué à la protection des données,  
Bât. B9 Cellule "GDPR",  
Quartier Village 3,  
Boulevard de Colonster 2,  
4000 Liège, Belgique.

***Coûts, rémunération et dédommagements***

Aucun frais direct lié à votre participation à l'étude ne peut vous être imputé. De même, aucune rémunération ou compensation financière, sous quelle que forme que ce soit, ne vous sera octroyée en échange de votre participation à cette étude.

***Retrait du consentement***

Si vous souhaitez mettre un terme à votre participation à ce projet de recherche, veuillez en informer l'étudiant réalisant le travail de fin d'étude, dont les coordonnées sont reprises ci-dessus. Ce retrait peut se faire à tout moment, sans qu'une justification ne doive être fournie. Sachez néanmoins que les traitements déjà réalisés sur la base de vos données personnelles ne seront pas remis en cause. Par ailleurs, les données déjà collectées ne seront pas effacées si cette suppression rendait impossible ou entravait sérieusement la réalisation du projet de recherche. Vous en seriez alors averti.

***Questions sur le projet de recherche***

Toutes les questions relatives à cette recherche peuvent être adressées à l'étudiant réalisant le travail de fin d'étude, dont les coordonnées sont reprises ci-dessus.

*Je déclare avoir lu et compris les 4 pages de ce présent formulaire et j'en ai reçu un exemplaire signé par les personnes responsables du projet. Je comprends la nature et le motif de ma participation au projet et ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles j'ai reçu une réponse satisfaisante. Par la présente, j'accepte librement de participer au projet.*

Nom et prénom :

Date :

Signature :

**Ou si patiente mineur :**

**Nom et Prénom du représentant légal :**

**Date :**

**Signature :**

*Nous déclarons être responsables du déroulement du présent projet de recherche. Nous nous engageons à respecter les obligations énoncées dans ce document et également à vous informer de tout élément qui serait susceptible de modifier la nature de votre consentement.*

**CASTRONOVO Vincenzo :**

Date :

Signature :

**DEBLAERE Manon :**

Date :

Signature :

Lettre d'information au patient

DEBLAERE Manon

Etudiante en Sciences de la santé publique

GSM: 0497/91.21.80

Email : Manon.Deblaere@student.uliege.be

Madame,

Actuellement étudiante en dernière année de master en sciences de la santé publique à l'Uliège, je réalise mon mémoire dans le service de gynécologie/obstétrique du professeur Nisolle. Ce travail porte sur la relation entre le gène FUT2 et l'endométriome. L'intérêt de l'étude serait de mettre en lumière ou d'écarter une particularité génétique potentiellement à l'œuvre dans les différentes formes d'endométriome.

Pour ce faire, je dois rencontrer 100 patientes atteintes d'endométriome confirmée par une opération, pour dépister le statut du gène en question.

Mon travail se déroule en plusieurs étapes : dans la première partie, je vous demanderai de bien vouloir répondre au questionnaire ci-joint. Dans la seconde partie, un frottis buccal vous sera réalisé.

Vos données sont conservées par le promoteur le temps requis par les réglementations. A l'issue de cette période, la liste des codes sera détruite et il ne sera plus possible d'établir un lien entre les données codées et vous-même. Les données récoltées sont soumises au secret professionnel et resteront anonymes. Vous pouvez à tout moment décider d'interrompre votre participation à cette étude sans crainte de préjudice dans le suivi des soins dont vous devez bénéficier.

Sachez que tout matériel corporel humain faisant l'objet d'une recherche doit être tracé par une biobanque notifiée à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) telle que la Biothèque Hospitalo Universitaire de Liège (BHUL). La BHUL assurera donc le stockage et la mise à disposition des résultats de votre statut FUT 2 exclusivement pour la recherche scientifique et n'étant destiné à aucune application humaine.

Pour information, le Comité d'Ethique du CHR Citadelle, où je réalise ce travail de fin d'étude, n'a émis aucune objection éthique à ce projet. Le risque résultant de cette expérimentation est couvert conformément à l'article 29 de la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine qui impose au promoteur d'assumer, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant ou à ses ayants droit, dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation. Le promoteur a contracté une assurance couvrant cette responsabilité.

Je reste dans l'attente d'une réponse de votre part et vous remercie pour votre précieuse collaboration.

Deblaere Manon



## CONSENTEMENT EN VUE D'UN TEST GENETIQUE

Je soussigné(e) Mr/Mme \_\_\_\_\_ né(e) le \_\_\_\_\_  
Demeurant à \_\_\_\_\_  
Reconnais avoir reçu par \_\_\_\_\_ les informations sur  
les examens des caractéristiques génétiques qui seront réalisés afin de déterminer si je suis porteur  
d'un gène sécréteur ou non sécréteur de la flucosyltransférase 2.

Pour cela, je consens :

- Au prélèvement qui sera effectué chez moi
- Au prélèvement qui sera effectué chez mon enfant mineur ou une personne majeure sous ma  
tutelle.

Si une partie du prélèvement reste inutilisé après examen :

- je consens à ce qu'il puisse être intégré, le cas échéant, à des fins de recherche scientifique.

Dans ce cas, l'ensemble des données médicales me concernant seront protégées grâce à une  
anonymisation totale. En conséquence, je suis conscient que ces études scientifiques effectuées ne  
seront sans aucun bénéfice ni préjudice pour moi.

Fait à \_\_\_\_\_ Le \_\_\_\_\_

Signature du patient adulte  
ou du représentant légal de l'enfant mineur  
ou du tuteur légal de l'adulte sous tutelle

**ETHIAS ASSURANCE**

Rue des Croisiers, 24

4000 Liège

[www.ethias.be](http://www.ethias.be)

Tel : 04/220.31.11

Fax : 04/249.64.80



2019 – Vincenzo Castronovo

**ATTESTATION D'ASSURANCE**

**Ethias SA**, rue des Croisiers n° 24 à Liège, certifie que par la police n° **45.119.577** souscrite par l'**Université de Liège**, place du XX Août 7 à 4000 Liège, elle garantit, dans les limites des conditions générales et spéciales du contrat, conformément aux dispositions de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine telle que modifiée par la loi du 27 décembre 2005 et tous arrêtés royaux d'exécution qui seraient adoptés en application des dispositions précitées, la responsabilité civile qui pourrait incomber à **Vincenzo Castronovo** en sa qualité de promoteur, du chef de dommages causés aux participants et/ou à leurs ayants droit dans le cadre de l'étude clinique suivante :

**« Etude de la relation entre le statut FUT 2 sécréteur ou non et la physiopathologie de l'endométriose ».**

Lieu de l'expérimentation : ULg

Nombre de participants : 100

Etude monocentrique :

Durée de l'expérimentation : 12 mois

Classe : Ia

**Montants de Garantie :**

La garantie est acquise à raison de **2.500.000 €** par sinistre, tous dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs confondus. Ce montant constitue également la limite de la garantie pour toute la durée de l'essai.

Par ailleurs, la garantie est limitée à **500.000 €** par victime.

Fait en double à Liège

Le 4 novembre 2019

Pour le Comité de direction,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "F. Pirard".

Florian Pirard  
Head of Motor, Property & Liability  
Underwriting Public & Corporate South



MASTER EN SCIENCES DE LA SANTÉ PUBLIQUE

DÉPÔT DU PROTOCOLE DE RECHERCHE

Année académique 2018-2019

Nom et prénom de l'étudiant : DEBLAERE NANON

Matricule : S.192270 Tél. ou GSM : 04971912180

E-Mail : madison.deblaeere@uliege.be

Finalité spécialisée :  GEIS  PACR SIU  PACR P  PASI  
 EPES  PRSA  EDTP

Titre provisoire du mémoire : le statut EHEC résilient ou non est-il impacté dans la sup. psychologie de l'endémisme?

Promoteur : VINCENZO CASTRONOVO

Titre, Fonction, Institution : Prof. Coordinateur ULiège

Adresse : .....

Email : vcastronovo@uliege.be Tél. : +32 43662479

Signature :

Co-promoteur : NICHOLLE NICHOLLE

Titre, Fonction, Institution : Chef Service, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE-CHU Citadelle

Adresse : .....

Email : Michelle.nicholle@chu-liege.be Tél. : 04/3216529

Signature :

Accord du Responsable de Finalité spécialisée

Nom, Prénom : GUILLAUME NICHOLLE

Date : 9/10/2019 Signature :

Comité de lecture suggéré

Lecteur 1 : .....

Coordonnées : .....

Lecteur 2 : .....

Coordonnées : .....

Lecteur 3 : .....

Coordonnées : .....