



HAL
open science

La stimulation magnétique transcrânienne à visée antalgique dans les douleurs chroniques d'endométriose : étude de faisabilité

Anne Pinot-Monange

► To cite this version:

Anne Pinot-Monange. La stimulation magnétique transcrânienne à visée antalgique dans les douleurs chroniques d'endométriose : étude de faisabilité. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02022930

HAL Id: dumas-02022930

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02022930>

Submitted on 18 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FD I FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE
pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

▪
PINOT-MONANGE, Anne Hélène Nicole

Présentée et soutenue publiquement le 02 Mars 2018

▪
**La stimulation magnétique transcrânienne à visée
antalgique dans les douleurs chroniques
d'endométriose: étude de faisabilité**

Président : Monsieur CANIS Michel, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur POULY Jean Luc, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand
Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand
Monsieur BOURDEL Nicolas, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de chirurgie gynécologique

Monsieur MOISSET Xavier, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de neurologie
Madame KAEMMERLEN-RABISCHONG Anne-Gaëlle, CHU Clermont-Ferrand, service de chirurgie gynécologique



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine
: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **GUINALDO** Olivier
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **ESQUIROL** Myriam



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M. CHAZAL Jean	Anatomie - Neurochirurgie
M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
Mme LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M. LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière

**PROFESSEURS DE
2^{ème} CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. COSTES Frédéric	Physiologie
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie - Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction

Mme CASSAGNES Lucie

Radiologie et Imagerie Médicale

M. JABAUDON-GANDET Matthieu

Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale

M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences - Neuropharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale

Remerciements

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur CANIS, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être notre président du jury. Je vous remercie surtout de votre enseignement et je tâcherai d'appliquer vos conseils en suivant les « flèches ». J'espère que cette thèse sur l'endométriiose vous apportera quelques renseignements sur un versant plus « mystique » qu'est la neuropharmacologie de la douleur chez ces patientes. Désolée, elle n'apportera pas de nouveauté sur la limite de résection d'un nodule recto-vaginale. Mais comme vous nous l'avait déjà si bien dit, « c'est la dame qui nous montre le chemin ».

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le professeur POULY, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir participé à cette étude en m'envoyant quelques unes de vos patientes. Je voulais aussi vous remercier de la confiance que vous nous faites tant dans le service qu'au bloc opératoire. C'est avec vous que j'ai réalisé ma première hystérectomie cœlioscopique, et je ne l'oublierai jamais. Merci également pour vos anecdotes qui ont rythmé mon internat autour du traditionnel café de midi.

Monsieur le professeur AUTHIER, je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail. J'espère que ce dernier vous aura intéressé et qu'il sera à la hauteur de vos espérances.

Monsieur le Docteur MOISSET, Xavier, je te remercie infiniment pour ton aide dans ce travail. Tu m'as guidée dès les premiers temps, dès l'écriture du protocole et tu m'as toujours aiguillée, conseillée et aidée à avancer. Merci pour ta patience et ta gentillesse. Je suis fière d'avoir pu travailler à la suite de ton travail de thèse. Ta présence dans ce jury n'est que le continuum de ce que tu as commencé sur la SMT.

Monsieur le Docteur BOURDEL, Nicolas, je te remercie d'avoir été mon directeur de thèse. Merci de m'avoir proposé ce sujet original il y a déjà quelques années. Un travail de longue haleine mais on y est arrivé! Merci pour ton encadrement et merci pour ton enseignement. J'attends toujours de trouver le 0,1% des cas où tu auras tort, mais je ne désespère pas.

Madame le Docteur KAEMMERLEN-RABISCHONG, Anne-Gaëlle, je te remercie d'avoir accepté d'être mon jury « coup de cœur » pour cette thèse. Merci pour ton enseignement très précieux en terme de colposcopie, et merci pour ces très bons moments passés avec toi en consultation.

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	
A.	L'ENDOMETRIOSE	
1.	Généralités.....	11
2.	Physiopathologie de la douleur dans l'endométriose.....	11
3.	Principes de la prise en charge de la douleur dans l'endométriose.....	14
B.	LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE REPETITIVE (SMT _r)	
1.	Principes de stimulation.....	15
2.	Seuil moteur et potentiels évoqués moteurs (PEM).....	17
3.	Forme et orientation de la bobine	18
4.	Zone corticale ciblée.....	18
5.	Neuronavigation.....	21
6.	Tolérance.....	21
C.	RATIONNEL DE L'ETUDE.....	22
II.	MATERIEL ET METHODES	
A.	CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE ET POPULATION	
1.	Design de l'étude.....	24
2.	Sélection des patientes.....	24
B.	METHODOLOGIE	
1.	Critères d'évaluation.....	25
2.	Déroulement de l'étude.....	26
3.	Matériel utilisé.....	27
4.	Nombre de sujets nécessaires à inclure.....	30
5.	Analyses statistiques	
a.	Analyse principale.....	31
b.	Analyses secondaires.....	32
6.	Considérations éthiques et juridiques	
a.	Comités de protection des personnes.....	33
b.	Informations du patient et formulaires de consentement écrit.....	33
III.	RESULTATS	
1.	Caractéristiques des patientes.....	34
2.	Objectif principal.....	34
3.	Objectifs secondaires.....	34
IV.	DISCUSSION.....	41

1.	Points forts de l'étude.....	41
2.	Limites.....	43
3.	Perspectives.....	45
V.	CONCLUSION.....	47
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	48
VII.	ANNEXES.....	54

I. INTRODUCTION

A. L'ENDOMETRIOSE

1) Généralités

L'endométriose est une maladie gynécologique fréquente qui concerne 5 à 10% des femmes en âge de procréer et jusqu'à 40% des femmes présentant des douleurs pelviennes chroniques (1). Elle peut être asymptomatique mais provoque fréquemment des dysménorrhées, des douleurs pelviennes chroniques, des dyspareunies, ou d'autres types de douleurs rythmées ou non par le cycle menstruel (N.Bourdel *et al.*, 2015) (2).

Les dysménorrhées sont des douleurs pelviennes associées aux règles, tandis que les dyspareunies sont des douleurs profondes au cours d'un rapport sexuel (3) (4): ce sont des douleurs provoquées, pouvant survenir de manière répétée et ainsi correspondre à une douleur chronique. Les douleurs pelviennes chroniques d'endométriose sont des douleurs présentes depuis au moins 3 mois, non modifiées par le cycle menstruel et qui sont assez sévères pour induire une incapacité ou la nécessité de la mise en place d'un traitement médical ou chirurgical (5) (6).

Il existe une hétérogénéité des symptômes liés à l'endométriose, notamment dans sa symptomatologie douloureuse (7). Cette hétérogénéité peut être à l'origine d'une difficulté de prise en charge optimale de la douleur des patientes. Le retentissement social et sociétal des patientes présentant des douleurs au quotidien peuvent alors être majeurs. Des études ont constaté que la douleur chronique et sévère liée à l'endométriose peut être une cause majeure d'incapacité pour les femmes, et entraîner une détérioration considérable de la qualité de vie et une morbidité psychologique élevée (8) (9).

2) Physiopathologie de la douleur chronique liée à l'endométriose

La physiopathologie de ces douleurs reste encore mal connue. La douleur d'endométriose regroupe plusieurs types de douleurs : par excès de nociception ; douleur neuropathique ou mixte.

As-Sanie en 2013 (n=144) a montré que la présence d'endométriose est un facteur de risque majeur de développer des douleurs pelviennes chroniques, agissant comme une source cyclique d'impulsions douloureuses périphériques (10).

Kobayashi en 2014, dans une revue de la littérature, a également montré que l'inflammation et la fibrose provoquées par l'endométriose contribuent à l'accumulation de cytokines pro-inflammatoires qui favorisent la mise en place d'une sensibilisation périphérique, puis centrale. Ces altérations peuvent alors être sources de douleurs neuropathiques. Les douleurs neuropathiques sont difficiles à soulager et la plupart des traitements pharmacologiques ont une efficacité modeste ou des effets indésirables gênants (11).

La douleur chronique persiste souvent bien après la résolution d'un stimulus causal et perd son intérêt dans la protection de l'intégrité de l'organisme. Des réarrangements fonctionnels du SNC, comme l'activité sensorielle et autonome de la néo-innervation des lésions d'endométriose, affectent l'activité des neurones dans la moelle épinière et le cerveau. Un processus d'entretien de la douleur se crée alors, qui à la fois soutient la perception de cette douleur, et facilite son expansion dans des régions éloignées.

L'endométriose étant une maladie dans laquelle sont engagés les systèmes inflammatoires, vasculaires, musculo-squelettiques et neuronaux, il semble exister plusieurs facteurs qui pourraient contribuer aux douleurs pelviennes chroniques. (**Figure 1**).

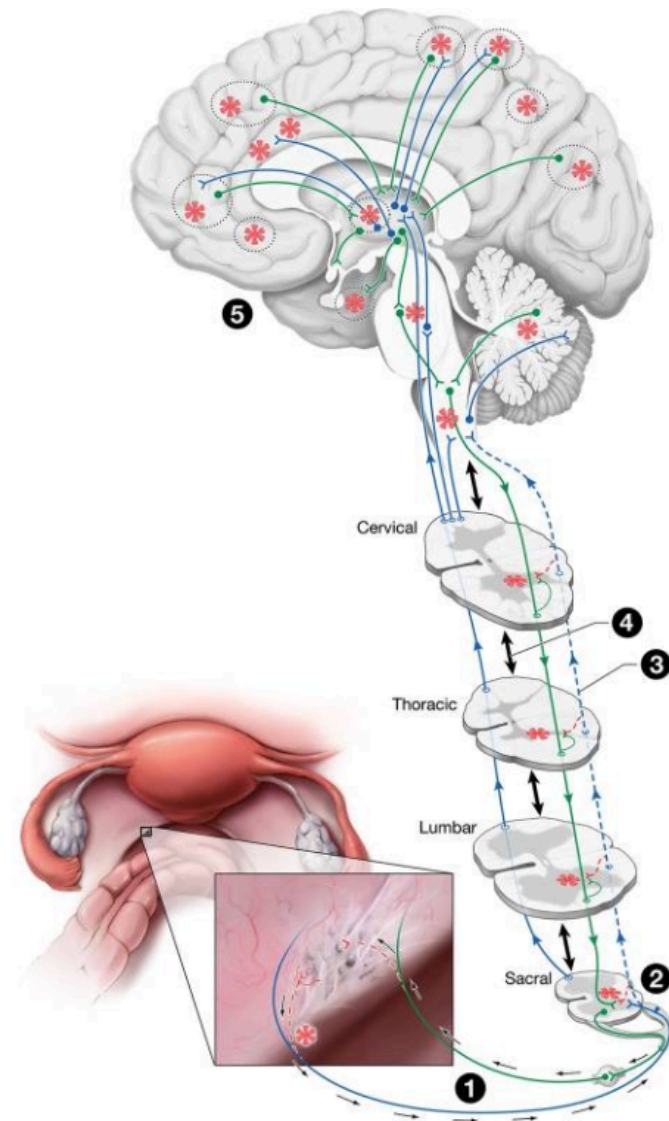


Figure 1 : Cette figure illustre comment les lésions endométriales peuvent engager le système nerveux pour donner lieu à différents types de douleur. *Extrait de P.Stratton et al.,2011 (4)*

Partie 1 : Vue laparoscopique typique des organes pelviens à travers l'ombilic. L'encadré montre une lésion infiltrante du ligament utéro-sacré gauche. Les fibres nerveuses peptidergiques sensorielles (bleu) et sympathiques (vert) forment des axones (lignes pointillées rouges) qui innervent cette lésion.

Partie 2 : L'œstradiol et le couplage sympatho-sensoriel entraînent une sensibilisation périphérique (astérisque rouge) des fibres sensorielles innervant cette lésion. La sensibilisation centrale (astérisque rouge) se propage via des synapses formées entre les fibres nerveuses périphériques sensibilisées et les neurones de la colonne sacrée. Cette sensibilisation centrale est modulée d'une manière différente et peut devenir indépendante des signaux de sensibilisation périphériques.

Partie 3 : Bien que l'entrée des fibres afférentes périphériques pelviennes soit concentrée dans la racine dorsale du rachis sacré, leurs branches s'étendent à d'autres segments (lignes pointillées bleues), et peuvent se propager à des segments distaux de la moelle épinière.

Partie 4 : Normalement, plusieurs connexions synaptiques inter-segmentaires existent pour coordonner les fonctions corporelles (lignes noires à double flèche). Dans les cas de douleur pathologique, cette communication peut altérer le traitement des informations sensorielles nociceptives et non nociceptives dans les segments distaux («sensibilisation centrale à distance, astérisques rouges). Via (3) et (4), la nociception alors accrue se propage dans les segments spinaux à distance.

Partie 5 : De multiples voies afférentes (bleues) et efférentes (vertes) existent entre le SNC (système nerveux central) et le SNP (périphérique). Leurs connexions terminales se trouvent au niveau du cerveau. L'entrée de neurones d'origine spinale sensibilisés peut affecter l'activité tout au long des axes neuronaux (astérisques rouges), modifiant alors le traitement normal de l'information nociceptive et non nociceptive. Ces modifications de l'information peuvent se produire sur la surface corticale médiale; les lobes latéraux préfrontaux, frontaux et pariétaux; ainsi que dans le lobe temporal (ellipses noires pointillées). Ces influences peuvent propager des signaux indépendants de la sensibilisation périphérique initiale.

Ainsi, tous les mécanismes décrits sont susceptibles d'entraîner une douleur associée aux lésions d'endométriose au niveau du bassin et de sites distants.

3) Principes de la prise en charge de la douleur dans l'endométriose

Les traitements médicamenteux utilisés dans l'endométriose ont pour objectif dans la majorité des cas l'obtention d'une aménorrhée, par la prise d'un traitement hormonal en continu (oestroprogestatifs, progestatifs, analogues de la Gn-RH,...). Des recommandations de l'HAS sont parues récemment en décembre 2017 et précisent la place des différents traitements hormonaux et antalgiques dans cette pathologie (12). La chirurgie est le traitement de référence car elle permet l'ablation la plus exhaustive de ces lésions (le plus souvent par coelioscopie). Cependant dans certains cas une chirurgie même complète ne permet pas une efficacité totale sur les douleurs. La récurrence de la maladie ou la fibrose post-opératoire expliquent en partie la persistance ou la récurrence de ces douleurs. Cependant, des phénomènes plus complexes de « mémoire » de la douleur (centraux ou périphériques) interviennent également.

Le retentissement social de ces douleurs est souvent majeur. En effet, la maladie a un impact important à long terme sur la qualité de vie des personnes atteintes et de leur famille, affectant le bien-être général, la vie quotidienne et la productivité au travail (13).

Leur prise en charge est un problème majeur en consultation où les options thérapeutiques deviennent limitées chez les patientes multi-opérées et poly-médiquées. Il existe donc un besoin de développement de nouvelles thérapeutiques afin d'améliorer la qualité de vie et l'antalgie. En effet, les patientes présentant des douleurs chroniques réfractaires aux différents traitements se sentent souvent en échec thérapeutique ce qui est principalement pourvoyeur de surconsommation médicamenteuse, d'altération de la qualité de vie voire même d'apparition de troubles psychiatriques (dépression, dévalorisation).

Après un échec des thérapeutiques classiques, la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) pourrait être une réponse dans la prise en charge de ces patientes.

B. LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRÂNIENNE REPETITIVE (SMTr)

1) Principes de stimulation

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est basée sur le principe d'induction électromagnétique, tel que décrit par Michael Faraday en 1838. Si une impulsion de courant traversant une bobine placée sur la tête d'une personne a une force suffisante et une durée assez courte, des impulsions magnétiques changeant rapidement pénètrent dans le cuir chevelu puis le crâne pour atteindre le cerveau avec une atténuation négligeable. Ces impulsions induisent un courant ionique secondaire dans le cerveau (14).

Certains troubles neurologiques peuvent impliquer ou être causés par une altération de l'excitabilité corticale ou des interactions altérées entre les structures corticales et sous-corticales, qui peuvent être détectées par SMT. De plus, elle peut être utilisée pour modifier l'excitabilité intra-corticale et activer des structures corticales, sous-corticales et spinales distantes le long de connexions spécifiques.

La SMTr correspond à la succession d'impulsions magnétiques qui vont induire une modification de l'excitabilité de la zone cérébrale ciblée (14). Il s'agit d'une technique non invasive.

Plus la fréquence et l'intensité de la stimulation sont élevées, plus la perturbation de la fonction corticale est importante au cours de la stimulation. Cependant, après de tels effets immédiats pendant le train de SMT lui-même, un train de stimulation répétitive peut également induire une modulation de l'excitabilité corticale plus durable. Cet effet peut varier de l'inhibition à la facilitation selon les variables de stimulation, notamment la fréquence (15). Les fréquences inférieures de la SMTr, dans la plage de 1 Hz, peuvent supprimer l'excitabilité du cortex moteur, tandis que les trains de stimulation de 20 Hz semblent conduire à une augmentation temporaire de l'excitabilité corticale.

Puisque le glutamate est le neurotransmetteur «excitateur» le plus omniprésent et que le GABA (acide γ -aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur «inhibiteur» du système nerveux central, il est tentant d'associer les effets de la SMTr en fonction de la fréquence appliquée avec des changements spécifiques de la neurotransmission. Par exemple, la SMTr «facilitatrice» (donc à haute fréquence) appliquée au cortex moteur augmente l'inhibition intracorticale (processus induit par le GABA) chez les patients souffrant de douleur chronique, car ils présentent une inhibition intracorticale déficiente au départ. Une augmentation de l'inhibition médiée par le GABA doit être considérée avant tout comme une "excitation" des neurones GABAergiques et des voies métaboliques (16).

Ainsi, il existe différents types de SMTr. En effet, il faut distinguer les protocoles « classiques » en fonction de leur fréquence de stimulation de plus ou moins de 5 Hz.

Pour les stimulations à haute fréquence, les impulsions sont appliquées par trains séparés de pauses. Pour une SMTr à 10 Hz, il est classique de faire 10 secondes de stimulation (soit 100 impulsions), suivie d'une pause de 20 à 50 secondes avant le train suivant. Selon les protocoles, 500 à 4000 impulsions sont délivrées en une séance. L'augmentation de la durée des intervalles inter-train limite l'échauffement de la bobine et réduit le risque de déclencher une crise d'épilepsie.

Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé le protocole de stimulation à haute fréquence qui est identique au protocole utilisé dans plusieurs études et a démontré son efficacité antalgique, tant chez des volontaires sains (17), (18) que chez des patients fibromyalgiques (19). Une séance de stimulation était composée de 15 trains de 10 secondes à 10Hz, séparés par un intervalle inter-train de 50 secondes, pour un total de 1500 impulsions. Ainsi, le protocole de stimulation choisi est supposé induire une facilitation de l'excitabilité corticale. (**Figure 2**).

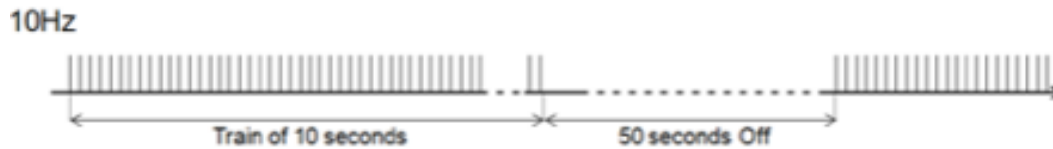


Figure 2 : Représentation schématique du type de SMTr utilisée. 10 Hz = SMTr à haute fréquence (1500 impulsions).

2) Seuil moteur et potentiels évoqués moteur (PEM)

Lorsqu'une SMT est appliquée en regard du cortex moteur primaire (M1) à une intensité de stimulation suffisante, un Potentiel Evoqué Moteur (PEM) est enregistrable au niveau des muscles de l'hémicorps controlatéral.

Le seuil moteur de repos (RMT : *Resting Motor Threshold*) désigne l'intensité de SMT la plus faible nécessaire pour que des PEM soient enregistrables dans un muscle de l'hémicorps contro-latéral lors d'une impulsion unique réalisée en regard de M1. Dans les études de SMT les plus récentes, le seuil moteur est défini comme l'intensité minimale requise pour obtenir des PEM d'au moins 50 μ V d'amplitude dans des muscles cibles au repos ou activés (légèrement contractés), lors de 50% des essais réalisés successivement.

Le RMT est censé refléter l'excitabilité membranaire des neurones cortico-spinaux et des interneurons qui se projettent sur ces neurones au sein du cortex moteur, ainsi que l'excitabilité des motoneurons dans la moelle épinière, les jonctions neuromusculaires et les muscles. Le RMT correspond donc à une mesure globale de l'excitabilité d'une chaîne de neurones et de synapses, ces neurones recevant eux-mêmes des stimuli excitateurs ou inhibiteurs (14).

La pratique des PEM comporte des stimulations effectuées au niveau cortical par l'application de la bobine sur le scalp. Le recueil des réponses motrices s'effectue au moyen d'électrodes de surface placées en regard de différents muscles. Ceci permet d'étudier de façon objective les temps de conduction centrale et périphérique proximale des voies motrices (entre le cortex et les racines) et les temps de conduction périphérique (entre les racines et les muscles). Cette technique est simple, rapide, non invasive et très sensible à différents types de lésions, notamment des voies médullaires pyramidales.

Dans le cadre de notre travail de thèse, le stimulus conditionnant est appliqué à 80% du seuil moteur.

3) Forme et orientation de la bobine

Au cours d'une séance de SMT, l'opérateur peut contrôler l'intensité des stimuli en changeant l'intensité du courant circulant dans la bobine, changeant ainsi l'amplitude du champ magnétique induit et du champ électrique induit secondairement. Le foyer du champ magnétique dépend de la forme de la bobine de stimulation. Deux formes différentes de bobines sont les plus couramment utilisées: une bobine circulaire entraînant une stimulation peu focalisée ; et une bobine en forme de huit. Cette dernière fournit une stimulation plus focale, permettant une cartographie assez détaillée de la représentation corticale (20).

En plus de son intensité et sa concentration, les opérateurs peuvent également contrôler la fréquence des stimuli délivrés, ce qui déterminera de manière critique les effets de la SMT sur la région ciblée du cerveau.

En pratique, avec une bobine en forme de 8, l'intensité seuil la plus basse pour évoquer une réponse motrice est obtenue lorsque le stimulus induit un courant postéro-antérieur perpendiculaire au sillon central, c'est-à-dire avec une poignée orientée à 45° vers l'arrière et latéralement (21). La SMTr impose une forme de stimulus biphasique, ce qui conduit à des effets plus complexes au niveau des neurones corticaux. Ainsi la multiplicité des configurations géométriques corticales et du courant généré par le champ magnétique délivré rend très complexe la modélisation du schéma d'activation axonale produit par la SMT. Une seule certitude, les modifications d'activité neuronale induites par la SMTr peuvent se situer aussi bien au niveau de la zone corticale stimulée que dans des structures à distance suivant certaines connections fonctionnelles.

4) Zone corticale ciblée

La cible optimale de la SMTr pour le soulagement de la douleur doit être considérée en fonction de l'origine de la douleur et de la présentation clinique.

Il existe des preuves de l'efficacité antalgique de la SMTr lors de la stimulation du cortex moteur primaire (M1). Certaines études ont également montré un effet dans d'autres régions corticales comme par exemple lors de la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) ou des zones pariétales. La plupart des auteurs ont étudié l'effet antalgique de la stimulation du cortex moteur controlatéral à la zone douloureuse dans des cas de douleurs neuropathiques focales.

L'action antalgique n'est pas directement liée à l'activation des neurones moteurs pyramidaux de M1, mais implique différentes structures à distance de la zone stimulée, telles que le cortex prémoteur dorsal, l'aire motrice supplémentaire, le cortex somatosensoriel primaire (S1), le cortex cingulaire antérieur, les noyaux gris centraux et le cervelet (voir **Figure 3**). Ainsi, la stimulation du cortex moteur affecterait les aspects sensori-discriminants de la douleur (22). D'une manière intéressante, la stimulation de M1 induit des changements dans des structures cérébrales plus spécifiquement impliquées dans la gestion de la composante affective et émotionnelle de la douleur, ce qui pourrait expliquer les effets de la stimulation de M1 sur la composante affective de la douleur notée chez les patients douloureux chroniques (23), (24).

Plusieurs études ont également mis en évidence l'activation des systèmes opioïdiques lors de la stimulation corticale (17); (25), (26). Aussi, l'injection de kétamine (antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate) réduit significativement l'effet antalgique de la SMTr (27). Il est probable que d'autres neurotransmetteurs, participant à la modulation de la douleur (28), soient impliqués dans les effets analgésiques de la SMTr. Il existe cependant très peu de données concernant ces neurotransmetteurs. De plus, le rôle des contrôles descendants inhibiteurs « classiques », prenant leur origine dans le tronc cérébral, a également été suggéré (16).

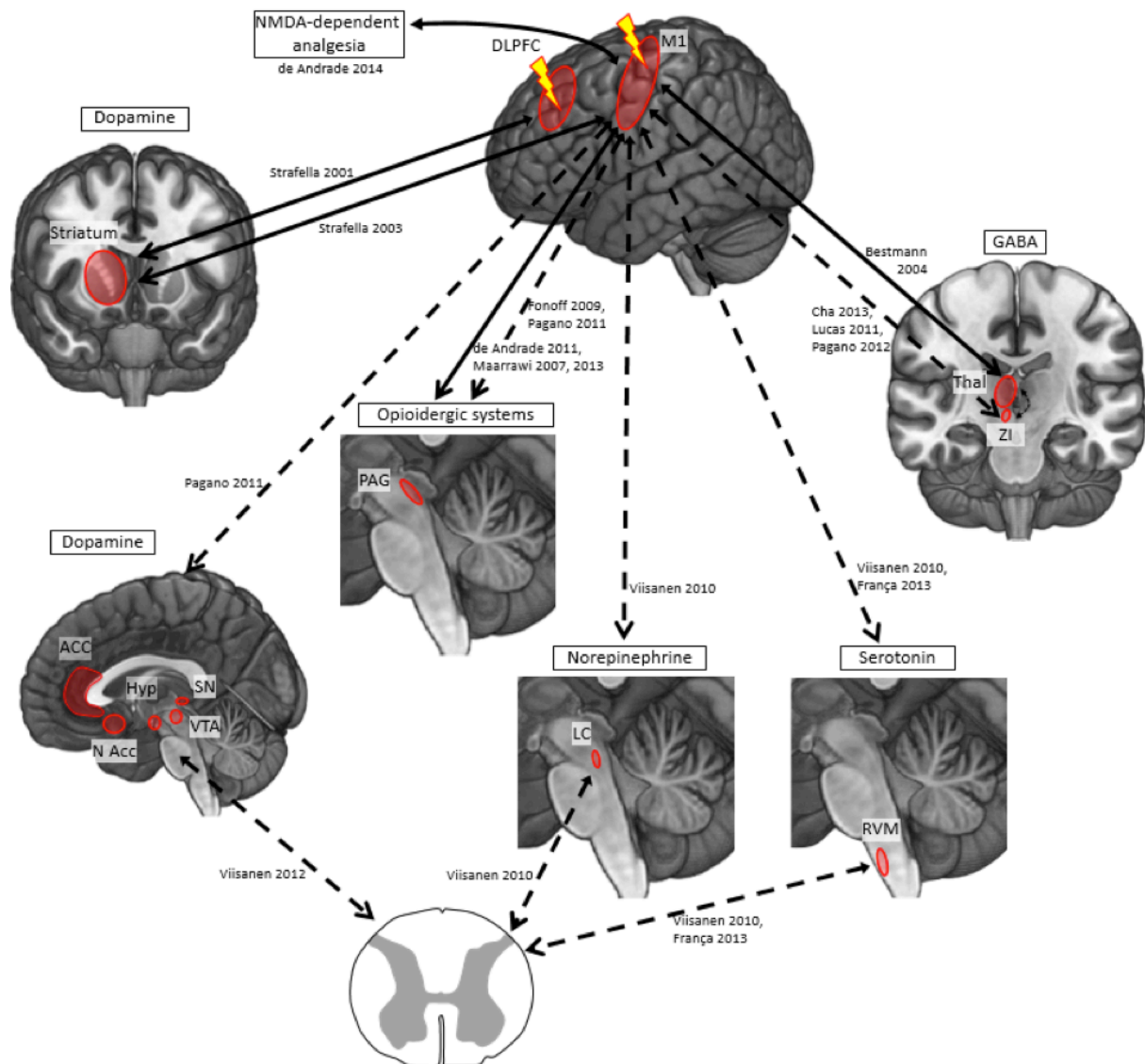


Figure 3: Principaux systèmes modifiés par les stimulations DLPFC et M1 et probablement impliqués dans les effets analgésiques. Les flèches complètes indiquent les résultats obtenus chez l'homme et les flèches en pointillés celles obtenues chez les animaux. (ACC : cortex cingulaire antérieur, DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral, Hyp : hypothalamus; ISI : intervalle inter-stimulus, LC : locus coeruleus, M1 : cortex moteur primaire, N Acc : Nucleus accumbens, RVM : moelle ventromédiale rostrale, SN : Substantia nigra, Thal, thalamus : VTA, zone tegmentale ventrale, ZI, :zona incerta (tiré de *X.Moisset and al, European Journal of Pain 2015*) (29)

Cependant, certaines ambiguïtés subsistent quant à cette approche. Notamment, l'effet antalgique maximal ne semble pas être obtenu en stimulant la représentation de la zone douloureuse au niveau du cortex moteur, mais plutôt une zone adjacente (30). Par ailleurs, il a aussi été montré qu'une stimulation corticale motrice unilatérale pouvait produire des effets

antalgiques diffus, notamment dans des conditions de douleurs non-neuropathiques ou provoquées (18).

En conclusion, les mécanismes d'action de la SMTr dans les douleurs chroniques restent en grande partie inconnus. Plusieurs hypothèses ont été avancées, mais aucune ne conclue avec certitude. Différentes études ont montré que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive du cortex moteur pouvait également soulager des douleurs chroniques, au moins partiellement et transitoirement.

5) Neuronavigation

Depuis 15 ans environ, la SMT est utilisée pour explorer la fonction de différentes régions corticales. Dans la plupart des études, la cible était définie selon la zone corticale permettant d'obtenir la meilleure réponse motrice au niveau de la main controlatérale (correspondant au cortex moteur primaire noté M1). La localisation d'une cible corticale est plus précise lorsqu'un système de navigation intégrant les données individuelles d'imagerie est utilisé (31). L'inexactitude de la procédure « standard » de positionnement de la bobine pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité des effets thérapeutiques rapportés entre les différentes études de SMT répétitive. Afin de permettre une stimulation anatomiquement fiable et reproductible à chaque séance, les images de l'IRM encéphalique seront utilisées pour permettre une neuro-navigation.

Pour la stimulation du cortex moteur primaire, l'enregistrement du PEM permet un repérage de la zone cible via ce contrôle électrophysiologique. Pour améliorer les capacités de localisation spatiale, des systèmes de neuro- navigation ont vu le jour. Ils reposent sur le repérage de points sur la bobine de stimulation et sur le crâne du sujet. Deux caméras visualisent ces repères et permettent ainsi, par triangulation, une localisation dans l'espace des deux objets. Les images anatomiques du cerveau, enregistrées dans un ordinateur, permettent alors une superposition virtuelle, en temps réel, qui représente sur un écran la position de la bobine par rapport à la zone corticale cible.

6) Tolérance

La SMTr a l'avantage d'être bien tolérée, en dehors de quelques céphalées (environ 3% des cas) et parfois d'une gêne au niveau du site d'application de la sonde, liée à la contraction des muscles peauciers sous-jacents. Elle induit très exceptionnellement des crises comitiales,

uniquement lors de l'application de stimulation à très hautes fréquences (risque <1%) non adaptée à chaque patiente qui ne sera pas le cas dans notre étude. Ainsi il n'existe que peu de contre-indications à cette technique, hormis celles liées à l'existence d'un champ magnétique (port d'un implant cochléaire, par exemple) et les antécédents d'épilepsie (14).

C. RATIONNEL DE L'ETUDE

Comme nous l'avons vu précédemment, la stimulation magnétique transcrânienne à visée antalgique est une nouvelle approche de traitement de la douleur qui a été proposée depuis plusieurs années.

Cette technique a d'ores et déjà été proposée dans de nombreuses indications cliniques, tant en psychiatrie (dépression, schizophrénie, addictions) qu'en neurologie (maladie de Parkinson, acouphènes, rééducation post-AVC) (32) (33) (34) (35). Elle a également été proposée pour traiter certaines douleurs chroniques réfractaires, notamment les douleurs neuropathiques (36).

Dans la majorité des études portant sur la douleur, c'est la stimulation du cortex moteur qui a été utilisée. De fait, les auteurs se sont appuyés sur des données cliniques déjà anciennes, montrant que les stimulations électriques du cortex moteur avaient des effets antalgiques (37) (38) (39) (40) (41).

Dans une étude de 2009 (18) les auteurs ont confirmé que la SMTr unilatérale entraînait, de façon bilatérale, une augmentation sélective des seuils de douleur expérimentale évoquée par des stimulations thermiques, avec une action préférentielle sur la douleur au froid. Ces résultats expérimentaux montrant une action diffuse de la SMTr sont en bon accord avec les données cliniques chez les patients souffrant de fibromyalgie (23). Il a été confirmé cette action diffuse dans une étude récente chez des volontaires sains (42).

Outre son intérêt scientifique, ce travail pourrait à terme permettre d'apporter une technique antalgique nouvelle, rendant envisageable une application en pratique clinique quotidienne. Cette nouvelle technique antalgique pourrait améliorer de manière non négligeable l'EVA moyenne quotidienne ainsi que la qualité de vie de ces femmes atteintes d'endométriose chez qui tout un arsenal thérapeutique a déjà été tenté sans succès. Etant donné que la preuve scientifique de l'efficacité antalgique de la SMTr sur d'autres douleurs a déjà été démontrée, il

pourrait y avoir par la suite une application rapide de cette technique au quotidien pour ses femmes en demande de traitement.

Il s'agit dans notre étude préliminaire d'évaluer la faisabilité et la tolérance d'un traitement par SMTr sur les douleurs réfractaires d'endométriose. L'efficacité antalgique potentielle sera évaluée à l'aide de différentes échelles d'évaluation de la douleur, afin de permettre de calculer un effectif de sujets à inclure dans le cadre d'une étude d'efficacité ultérieure.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Caractéristiques de l'étude et de la population

1) Design de l'étude

Nous avons réalisé un essai thérapeutique prospectif ouvert, non contrôlé, unicentrique, évaluant la faisabilité et la tolérance d'un traitement par SMTr sur une semaine de séances quotidiennes dans le cadre de douleurs chroniques d'endométriose.

2) Sélection des patientes

Toutes les patientes devaient avoir bénéficié d'un diagnostic d'endométriose confirmé antérieurement par cœlioscopie.

Pour être incluse dans l'étude, la patiente devait présenter les critères suivants: non ménopausée (présence d'au moins un des deux ovaires et absence de signes cliniques de la ménopause), non enceinte ou allaitante ; au moins un symptôme douloureux lié à l'existence de l'endométriose (dyspareunies ; dysménorrhées ; douleurs à la défécation ou à la miction, douleurs neuropathiques) ; une EVA moyenne $>4/10$, au moins 4 jours sur 7, depuis au moins 3 mois ; un échec de traitement hormonal continu en association ou non pour le contrôle des douleurs ; un niveau de compréhension et d'expression satisfaisant en français ; un suivi possible pendant la durée de l'étude (4 semaines). Ces patientes devaient être affiliées à la sécurité sociale française et devaient avoir signé un consentement écrit après avoir reçu une information éclairée. *Pour retrouver l'information écrite reçue par les patientes ainsi que le consentement se référer aux pages annexes.*

Elle était exclue du protocole si elle présentait l'un des critères suivants: traitement antérieur par SMTr, accident du travail ou notion de litige, contre-indication à la SMTr (lésion corticale à moins de 2cm du cortex moteur, traitement par sismothérapie durant le mois précédent ; épilepsie et/ou antécédents d'épilepsie ; antécédent de traumatisme crânien ; hypertension intracrânienne ; clip métallique ; pace-maker ; femme enceinte ou allaitante) ; douleur durant moins de 3 mois ; douleur autre plus sévère que celle en rapport avec l'endométriose ; absence de remplissage correct des questionnaires informatisés d'auto-évaluation de la douleur sur REDCap ; sujet incapable de comprendre le consentement éclairé, sous tutelle ou curatelle.

Les patientes pouvaient sortir de l'étude si elles réalisaient une demande écrite à ce sujet, si elles ne remplissaient pas correctement les questionnaires, si elles décédaient durant le temps d'inclusion ou si elles étaient perdues de vue.

Elles étaient recrutées lors de consultations de gynécologie de suivi ou d'urgence, dans les différents hôpitaux de la région Auvergne. Elles étaient également contactées par le biais de l'association ENDOFRANCE. Celles qui présentaient la totalité des critères d'inclusion, et aucun critère d'exclusion étaient convoquées au CHU Estaing à Clermont-Ferrand pour effectuer la visite d'inclusion.

B. Méthodologie de l'étude

1) Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patientes tolérant les 5 séances de stimulation et n'ayant pas de majoration de la douleur à J8 par rapport à l'évaluation effectuée sur les 4 semaines précédentes. La faisabilité du traitement par SMTr était définie si 7 patientes ou plus sur les 12 toléraient les 5 séances de stimulation et ne présentaient pas de majoration de la douleur à J8 par rapport à l'évaluation effectuée sur les 4 semaines précédentes.

Les critères d'évaluation secondaires prenaient en compte plusieurs versants de la douleur chronique provoquée par l'endométriose. Nous nous sommes d'abord intéressés à la variation de la douleur entre la douleur moyenne avant l'inclusion évaluée sur 4 semaines et la douleur à la fin de la semaine de traitement (J8) ceci grâce à l'échelle visuelle analogique cotée entre 0 et 100.

Par ailleurs, nous avons étudié la variation des scores aux différents questionnaires avant et après stimulation : Endometriosis Health Profile Questionnaire (EPH-30) ; Brief Pain inventory (BPI) : numérique ; Impression clinique globale ; Echelle d'anxiété du STAI ; Questionnaire de qualité de vie SF-36 ; Gastro intestinal quality of Life Index (GIQLI) afin d'évaluer une éventuelle amélioration de la qualité de vie et du versant émotionnel de la douleur.

Nous nous sommes également intéressés à l'évaluation d'autres comorbidités potentiels de ces douleurs chroniques grâce aux réponses aux questionnaires : Questionnaire de Beck (Dépression) ; Pain Catastrophizing Scale (personnalité) ; Echelle d'alexithymie de Toronto ;

Critères de migraine (ICHD3).

Les effets indésirables de la stimulation étaient systématiquement recherchés et notés au fur et à mesure, avant chaque début de nouvelle séance.

2) Déroulement de l'étude

Lors de la visite d'inclusion, pour chaque patiente, nous avons recensé les données cliniques suivantes : âge ; taille ; poids ; profession ; tabagisme actif; date de début des symptômes ; date du diagnostic cœlioscopique ; antécédents médicaux ; antécédents chirurgicaux ; contraception ; prise d'un traitement hormonal continu pour le contrôle des douleurs ; état migraineux connu ; score au questionnaire DN4. Il était également réalisé une évaluation clinique des symptômes liés à l'endométriose (examen physique et questionnaires).

Une fois incluse, chaque patiente bénéficiait d'une IRM encéphalique (3D et fonctionnelle) qui servait lors du traitement à la neuronavigation. Par la suite elles remplissaient un questionnaire « douleurs au quotidien » par jour pendant 28 jours consécutifs afin d'évaluer leur douleur.

Les données de l'étude ont été recueillies et gérées à l'aide des outils de capture de données électroniques REDCAP hébergés à l'hôpital universitaire de Clermont-Ferrand (43). La capture électronique de données de recherche (REDCAP) est un processus de méthodologie et de flux de travail basé sur les métadonnées pour fournir un support informatique de recherche (J. Biomed Informer 2009; 42:377-381).

REDCAP (recherche sur la capture de données électronique) est une application sécurisée, basée sur le Web conçue pour appuyer la saisie de données pour les études de recherche, fournissant : 1) une interface intuitive pour la saisie de données validées ; 2) des pistes d'audit pour le suivi des procédures de manipulation de données et d'exportation ; 3) des procédures d'exportation pour les téléchargements de données complètes à ses logiciels statistiques communes ; et 4) des procédures pour l'importation de données à partir de sources externes.

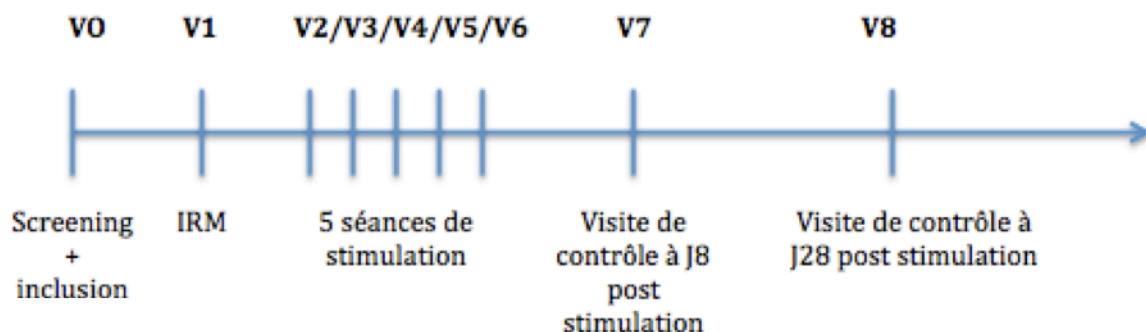
Les patientes présentant des douleurs chroniques (EVA moyenne $\geq 4/10$ sur les 4 semaines précédant l'inclusion) débutaient le protocole, avec un suivi total de 4 semaines (5 séances de

stimulation quotidiennes puis suivi jusqu'à 3 semaines après la dernière séance de stimulation avec de nouveau remplissage des « questionnaires douleur au quotidien »).

L'EVA était systématiquement recueillie avant le début de chaque séance de SMTr et juste après la fin de la stimulation. Après les 5 séances de stimulation quotidiennes consécutives, chaque patiente était ensuite convoquée à une consultation à 8 jours de la première séance de stimulation, puis une dernière consultation 28 jours après la première séance de stimulation.

Les questionnaires d'anxiété (STAI), d'alexithymie, de douleur, de dépression, de qualité de vie, l'EHP 30, le GIQLI et l'impression clinique globale étaient évalués avant la première séance de stimulation ainsi qu'à J8 post stimulation et J28 post stimulation.

A la fin des 5 séances de stimulation, il était demandé aux patientes de répondre à nouveau de manière quotidienne au questionnaire « douleur au quotidien » pendant 28 jours afin d'évaluer la réponse au traitement.



3) Matériel utilisé

Sur l'IRM, la zone cible était définie par le neurologue. La localisation du cortex moteur primaire était effectuée grâce à la neuronavigation ainsi que la détermination du seuil moteur (SM) défini, comme nous l'avons vu précédemment, comme l'intensité minimale du stimulus évoquant une courbe d'au moins 50µV dans 50% des essais au niveau de la main controlatérale, à l'enregistrement électromyographique du premier muscle interosseux dorsal décontracté.

Elle était ensuite repérée in vivo grâce à un recalage entre les images IRM du sujet et la position réelle de la tête de la patiente. Cette superposition virtuelle était représentée sur un écran d'ordinateur. Pour ce faire, un repère était placé sur la tête du patient à l'aide d'un bandeau et un autre repère était situé sur la bobine de stimulation. Ces deux repères étaient localisés par une caméra. Ainsi, la position et l'orientation de la bobine par rapport à la tête de

la patiente (et donc à la zone corticale ciblée) étaient connues avec précision, en temps réel (**Figure 4**).

Les séances de SMT étaient réalisées selon le protocole suivant : une séance de stimulation était composée de 15 trains de 10 secondes à 10Hz, séparés par un intervalle inter-train de 50 secondes, pour un total de 1500 impulsions (**Figure 2**). Elles étaient réalisées au moyen d'un appareil MagPROX100 (Medtronic), homologué et certifié selon les critères européens (93/42/EEC). Les stimulations étaient appliquées en regard du cortex moteur primaire gauche.

La patiente était installée comme suit (**photo 1**).

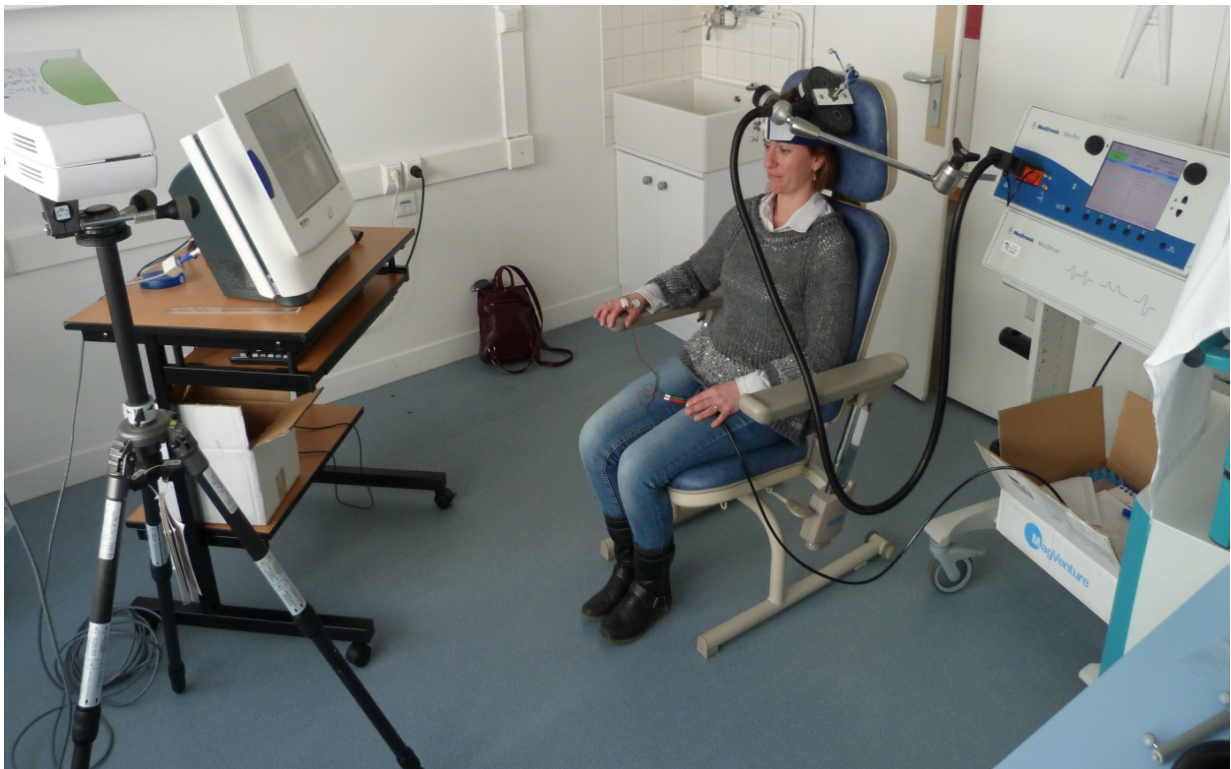
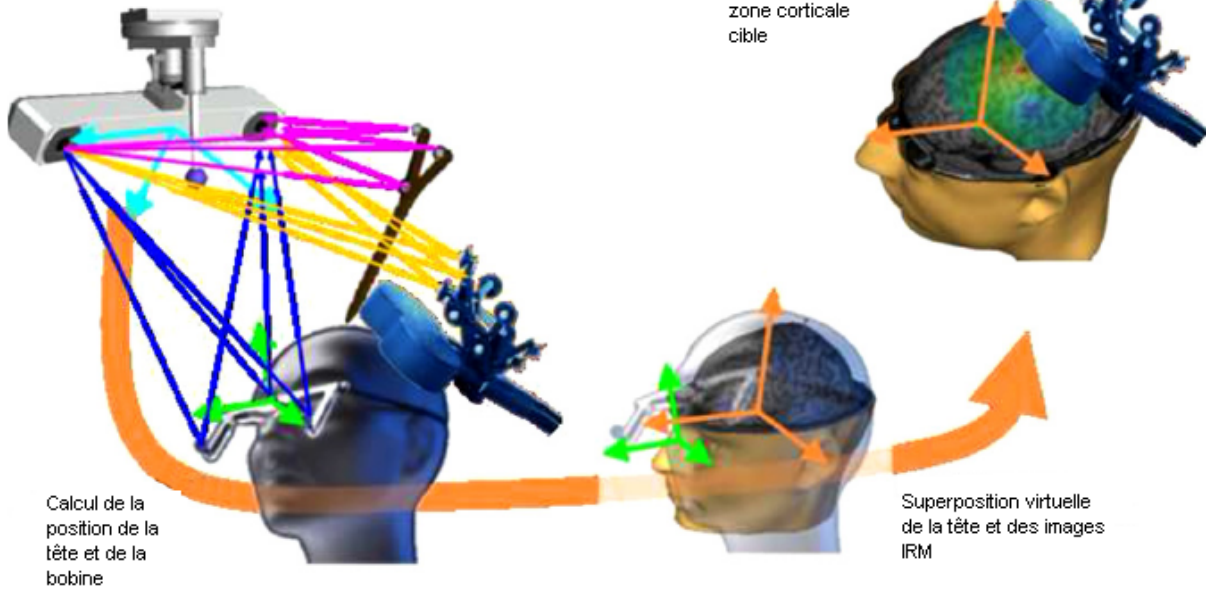


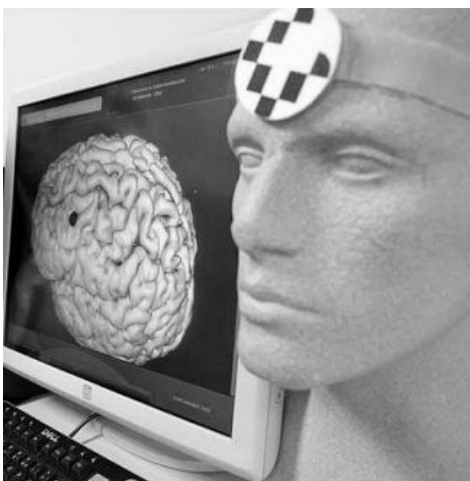
Photo 1 : Installation d'une patiente lors d'une séance de SMTr

Diagramme de fonctionnement :

Caméra identifiant les repères sur le patient et sur la bobine



Repère sur le front du patient :



Neuronavigateur :



Figure 4 : Diagramme de fonctionnement de la neuronavigation. Deux caméras visualisent les 2 repères (l'un se trouvant sur la tête du patient, l'autre sur la bobine) et permettent ainsi par triangulation une localisation en 3 dimensions. Un ordinateur effectue alors une superposition virtuelle, en temps réel, qui permet de déterminer la position de la bobine par rapport à la zone corticale cible.

4) Nombre de sujets à inclure

L'objectif de cette étude étant d'étudier la faisabilité de séances quotidiennes de SMTr à visée antalgique dans le cadre de douleurs réfractaires d'endométriose, elle peut être vue comme une étude pilote, en amont d'une étude de plus grande envergure, pour laquelle un schéma multi-étapes de Fleming a été retenu. (**Figure 5**). Ce schéma considérant un seul groupe et des analyses séquentielles (plusieurs étapes, possiblement entre 1 et 5) permet d'étudier la faisabilité fixée selon le critère dichotomique (et plus précisément son intervalle de confiance) défini par le pourcentage de patientes tolérant les 5 séances de stimulation et n'ayant pas de majoration de la douleur à J8 par rapport à l'évaluation effectuée sur les 4 semaines précédentes. Ce type de stratégie a été initialement mis en œuvre dans les études de phase II en oncologie et reste rarement utilisé dans d'autres domaines (44).

Au regard des capacités de recrutement, de la faisabilité et de la littérature, il a été décidé de considérer un plan à 2 étapes avec une borne inférieure dite *d'inefficacité maximale* de l'ordre de 25% et une borne supérieure de 50% (*efficacité minimale*), pour des risques d'erreur de 1^{ière} et 2^{nde} espèces fixés respectivement à 0.05 et 0.20 (puissance d'au moins 80%). Ces hypothèses seront testées à chaque inclusion de 12 patientes. En fonction de ces résultats sera décidée la poursuite ou la sortie du protocole, par acceptation si l'on dépasse la borne supérieure de l'intervalle de confiance du taux de patientes tolérant les 5 séances de stimulation et ne présentant pas de majoration de la douleur à J8 par rapport à l'évaluation effectuée sur les 4 semaines précédentes, ou par rejet si l'on est inférieur à la borne inférieure de cet intervalle de confiance.

A la fin de la première étape, 12 patientes seront incluses (risque d'erreur de 1^{ière} espèce de 0.014 et risque d'erreur de 2^{nde} espèce de 0.073) :

- Si 7 patientes ou plus sur 12 tolèrent les 5 séances de stimulation et ne présentent pas de majoration de la douleur à J8 par rapport à l'évaluation effectuée sur les 4 semaines précédentes, alors l'étude sera arrêtée pour efficacité (faisabilité).
- Si 3 patientes ou moins sur 12 ne présentent pas le critère de jugement principal, alors l'étude sera arrêtée pour non-efficacité (non faisabilité).
- Sinon, on procédera à l'inclusion de 12 patientes supplémentaires.
- Si sur l'ensemble des 24 inclusions, 10 patientes ou plus tolèrent les 5 séances de

stimulation et ne présentent pas de majoration de la douleur à J8 par rapport à l'évaluation effectuée sur les 4 semaines précédentes, on acceptera la faisabilité. Sinon, on rejettera cette hypothèse.

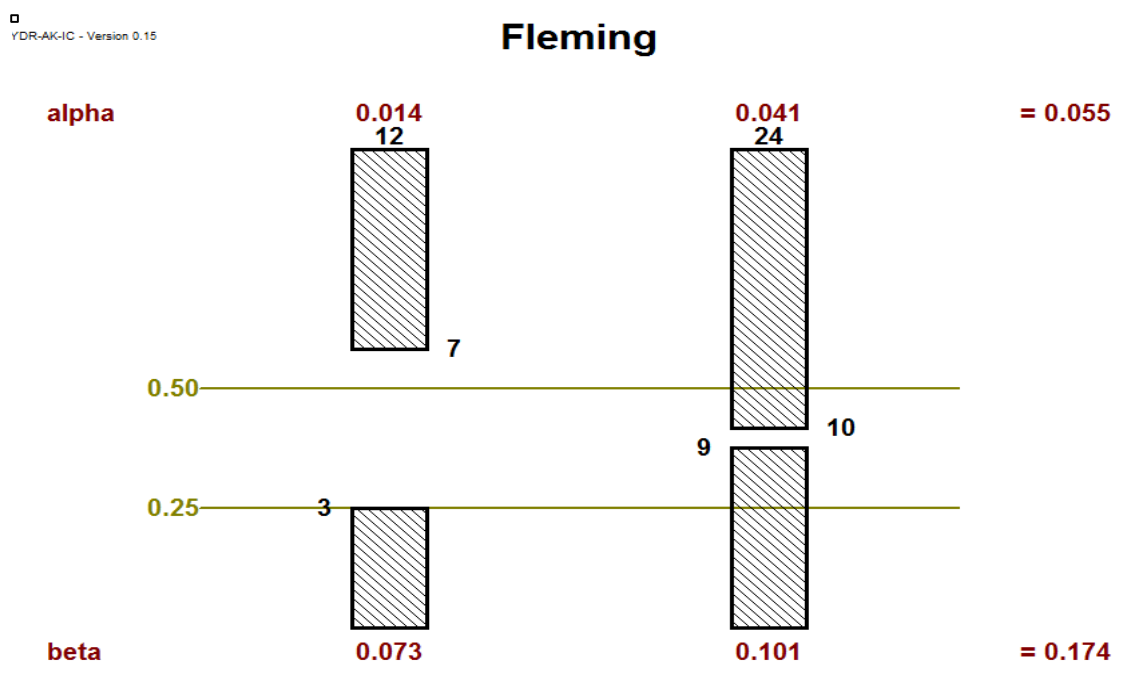


Figure 5: Plan de Fleming : plan à 2 étapes avec une borne inférieure dite *d'inefficacité maximale* de l'ordre de 25% et une borne supérieure de 50% (*efficacité minimale*), pour des risques d'erreur de 1^{ière} et 2^{nde} espèces fixés respectivement à 0.05 et 0.20 (puissance d'au moins 80%)

5) Analyse statistique

Les analyses ont été effectuées avec les logiciels Stata (version 13, StataCorp, College Station) et R). Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (test de Shapiro-Wilk). En cas de non normalité, elles étaient présentées sous forme de médiane, quartiles et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et pourcentages associés. Des représentations graphiques ont été autant que possible, associées à ces analyses.

Tous les tests statistiques ont été effectués au risque d'erreur de 1^{ière} espèce de 5%. Des tests non paramétriques ont été privilégiés du fait du faible effectif de l'échantillon étudié.

a) Analyse principale

Le pourcentage des patientes tolérant les 5 séances de stimulation et ne présentant pas de majoration de la douleur à J8 par rapport à l'évaluation effectuée sur les 4 semaines précédentes est présenté avec un intervalle de confiance à 95% (basé sur une loi binomiale exacte) calculé à partir des valeurs issues du plan de Fleming (risques d'erreur de 1^{ère} et 2^{ème} espèce à chaque étape).

b) Analyses secondaires

Le critère d'efficacité porte sur la comparaison de la variation de la douleur moyenne entre la douleur moyenne avant l'inclusion évaluée sur 4 semaines et la douleur évaluée à J8. Cette analyse est basée sur un test des rangs de Wilcoxon. Une évaluation en termes de proportions de répondeurs et non-répondeurs a également été effectuée (diminution de la douleur de plus de 30%, 40% et 50%) avec un intervalle de confiance à 95%.

Les changements concernant l'anxiété, la qualité de vie, le catastrophisme, la personnalité ont été également évalués à des fins exploratoires, à l'aide d'un test de Wilcoxon. La plupart des analyses de nos nombreux critères d'évaluation secondaires étaient de nature exploratoire et devaient manquer de puissance, au regard des effectifs. Comme discuté par Feise en 2002 (45), l'ajustement du risque d'erreur de 1^{re} espèce n'a pas été proposé systématiquement, mais au cas par cas au vue des considérations cliniques et non uniquement statistiques.

L'étude des relations entre les variations des différents scores et de la douleur a été réalisée par calcul de coefficient de corrélation (Pearson ou Spearman au regard de la distribution statistique).

Pour l'interprétation des résultats du score de GIQLI, nous nous sommes aidé de la publication de Slim *et al.*, 1999 (46) : le score total se calcule sur 144 (score maximal), le score moyen de sujets sains est de 126 ; plus le score augmente, meilleure est la qualité de vie.

Pour l'interprétation des résultats de l'EHP-30, nous nous sommes aidés notamment de la publication de Chauvet *et al.*, 2017 (47). Dans l'interprétation de ce score, il est à noter que plus le score diminue, meilleur est l'état de santé.

Afin de mesurer l'évolution de la douleur évaluée au quotidien à partir du premier jour de stimulation et pour une durée totale de 28 jours ainsi que les paramètres mesurés le premier jour de stimulation (J1), puis à J8 et enfin à J28 (3 semaines après la fin de la stimulation), une analyse longitudinale des données a été menée par (1) anova pour données répétées ou test de Friedman (si conditions de l'anova non respectées) suivis d'un test post-hoc (Tukey-Kramer) ou par (2) modèles mixtes permettant de prendre en considération d'une part des effets fixes

tels que le temps de mesure ou d'autres covariables (consommation d'antalgiques par exemple) et d'autre part la non-indépendance des données répétées et de modéliser ainsi la variabilité inter- et intra- sujet par le biais d'effets dits aléatoires.

Une analyse de tolérance de la SMTr a enfin été conduite sur la fréquence de survenue d'effets indésirables, en particulier de céphalées.

Les sujets pour lesquels les données étaient incomplètes ou manquantes, rendant impossible l'utilisation de l'observation pour le jugement du critère principal, ont été remplacés.

Responsable de l'analyse: Bruno PEREIRA, PhD Biostatistique, DRCI CHU Clermont-Ferrand.

6) Considérations éthiques et juridiques

a) Comités de protection des personnes

Le protocole nommé **ENDOSTIM** (RBHP 2015 BOURDEL) a été soumis au Comité de Protection de Personnes Sud-Est VI et a reçu son avis favorable le 26/02/2016. Par ailleurs, il a également été validé par l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM), le 29/10/15 avant toute inclusion. Un amendement au protocole a été soumis aux autorités compétentes. Durant la période de cette étude, nous avons utilisé la version n°3 du protocole. De plus, l'étude a été enregistrée sur *Clinical Trials* (NCT03204682).

b) Informations du patient et formulaire de consentement écrit

Les patientes étaient informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement qui a été remis à la patiente. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient était recueilli par l'investigateur. Ces documents (*Cf. Annexes 1 et 2*) ont été approuvés par le CPP compétent et ont été utilisés pour l'essai concerné, à l'exclusion de tout autre document.

Deux exemplaires originaux étaient co-signés par le médecin investigateur et le patient. Un exemplaire était remis au patient, le second exemplaire conservé dans le dossier médical du patient.

III. RESULTATS

1) Caractéristiques des patientes

13 patientes ont été incluses entre avril 2016 et août 2017. Une patiente a décidé de mettre fin à sa participation à l'étude durant le protocole à cause de la peur des éventuels effets secondaires liés à la SMTr.

12 patientes ont terminé le protocole et rempli tous les questionnaires.

L'âge moyen des patientes était de 38,5+/- 7,9 ans.

Toutes les patientes incluses présentaient un stade sévère de la maladie (stade IV de l'ASRM).

Toutes avaient bénéficié d'au moins une chirurgie laparoscopique pour l'exérèse des lésions.

41,7% des patientes présentaient un état migraineux connu selon les réponses aux critères IHS de migraine complétés lors de la consultation d'inclusion.

50% d'entre elles présentaient des douleurs neuropathiques selon les résultats au questionnaire DN4.

91,7% des patientes présentaient un état dépressif (soit 11/12) dont 25% une dépression légère;

41,7% une dépression modérée et 25% une dépression sévère selon le questionnaire de Beck.

50% des patientes incluses étaient alexithymiques, c'est-à-dire qu'elles étaient dans l'incapacité d'identifier leurs propres émotions selon l'échelle d'alexithymie de Toronto.

2) Objectif principal

L'objectif principal a été atteint avec 83,3% (IC: 52;98) de bonne tolérance de la SMTr (10 patientes sur 12 dont 9 patientes améliorées et 1 patiente stable). Il n'y a eu aucun effet indésirable grave sous traitement. Seuls des maux de tête soulagés par des antalgiques de pallier I (chez 50% des patientes) et une asthénie post stimulation (chez 25% des patientes) ont été décrits.

3) Objectifs secondaires

a) Efficacité de la SMTr

Selon le diagramme de dispersion, trois patientes ont présenté une amélioration de l'EVA moyenne quotidienne d'au moins 20% dont deux d'entre elles une amélioration de plus de 30% (**Figure 6**). Aucune d'entre elles n'a présenté d'effet indésirable grave.

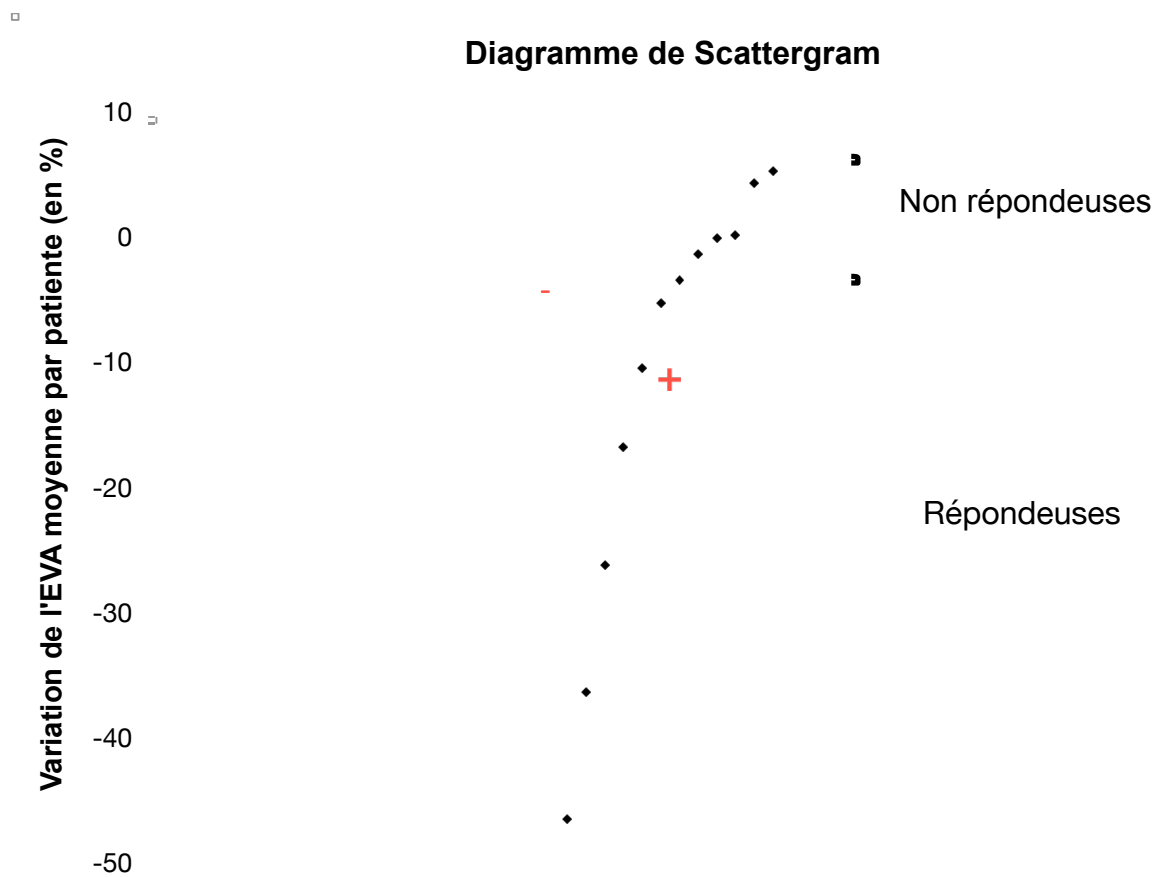


Figure 6: Diagramme de dispersion: Répartition des patientes en fonction de la variation entre l'EVA moyenne initiale et l'EVA moyenne à J8 après le traitement (en %). Le trait rouge représente la médiane et le point rouge la moyenne. La patiente est « répondeuse » si l'EVA à J8 est inférieure à l'EVA initiale. Dans le cas contraire, elle est « non répondeuse ».

b) EVA individuelles

Nous avons choisi de représenter l'évolution de l'EVA moyenne sur le mois avant et sur le mois après SMTr pour chacune des 12 patientes. Nous avons analysé la variation d'EVA entre l'EVA moyenne des 4 semaines avant SMTr et l'EVA moyenne à J8 après SMTr.

Deux groupes de patientes peuvent être définis selon leur variation d'EVA quotidienne : le premier groupe des patientes « répondeuses » où l'EVA moyenne à J8 post SMTr est inférieure à l'EVA moyenne initiale d'au moins 10 points (échelle de 0 à 100) (**Figure 7**) en comparaison au deuxième groupe, « non ou peu répondeuses » où l'EVA à J8 est plutôt stable ou plus élevée qu'initialement. L'amélioration de l'EVA dans le groupe « répondeuses » par rapport au groupe « non répondeuses » était significative ($p=0,004$) (**Figure 8**).

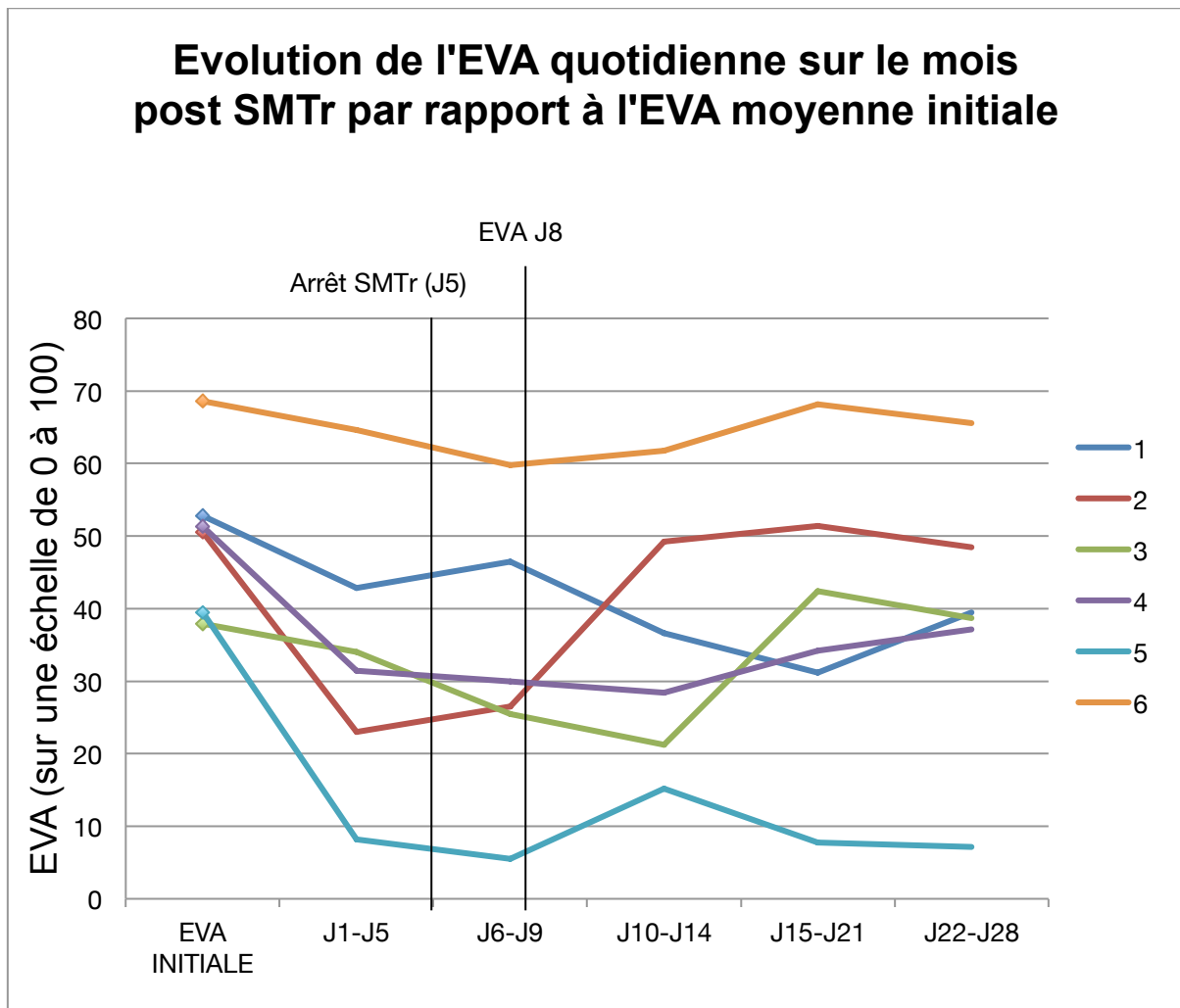


Figure 7 : Evolution de l'EVA moyenne quotidienne du groupe de patientes « répondeuses » sur le mois post SMTr par rapport à l'EVA initiale. Une courbe par patiente.

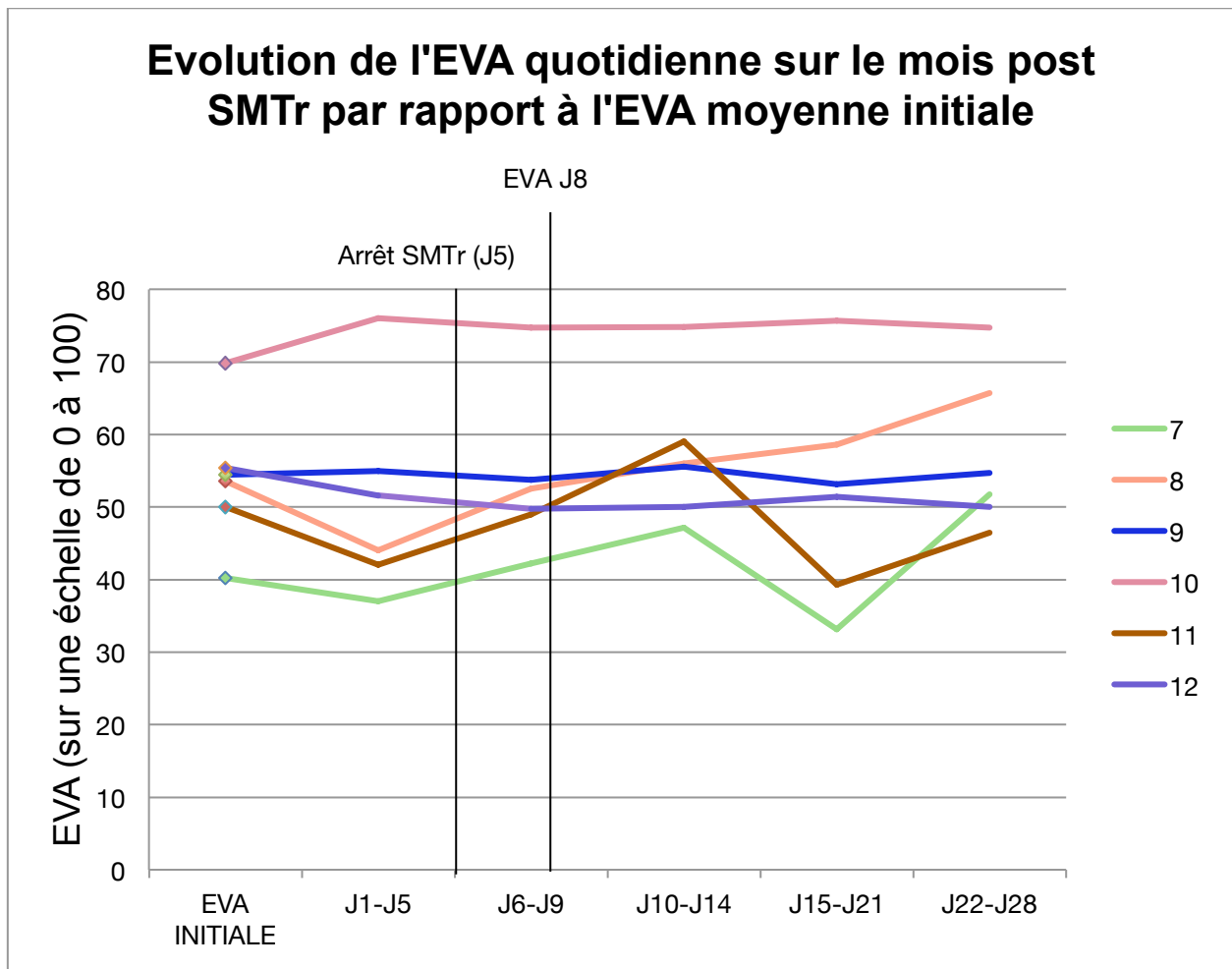


Figure 8 : Evolution de l'EVA moyenne quotidienne du groupe de patientes « non ou peu répondeuses » sur le mois post SMTr par rapport à l'EVA initiale. Une courbe par patiente.

c) Impression clinique globale de la patiente

A J8 post traitement, 7 patientes se déclaraient légèrement améliorées alors que seulement 5 d'entre elles présentaient une amélioration de l'EVA moyenne quotidienne pouvant aller de -1% à -36 % sur la variation d'EVA. Deux d'entre elles ne présentaient pas de changement ni sur l'échelle visuelle analogique ni sur le questionnaire d'impression clinique globale.

d) Qualité de vie

o Score de qualité de vie digestive (GIQLI)

Entre V2 (J0, avant stimulation) et V7 (visite à J8 post stimulation) nous avons observé une amélioration significative de la qualité de vie digestive chez les patientes de l'étude, avec un score de GIQLI total passant de 60,6 avant traitement à 71,1 à J8 après traitement et cette

amélioration était significative ($p=0,04$). De plus, cette amélioration se poursuivait d'une manière significative jusqu'à J28 avec un score à 72,4 ($p= 0,02$) (**figure 9**).

Il existait donc une amélioration significative de la qualité de vie digestive chez les patientes de notre étude après traitement par SMTr.

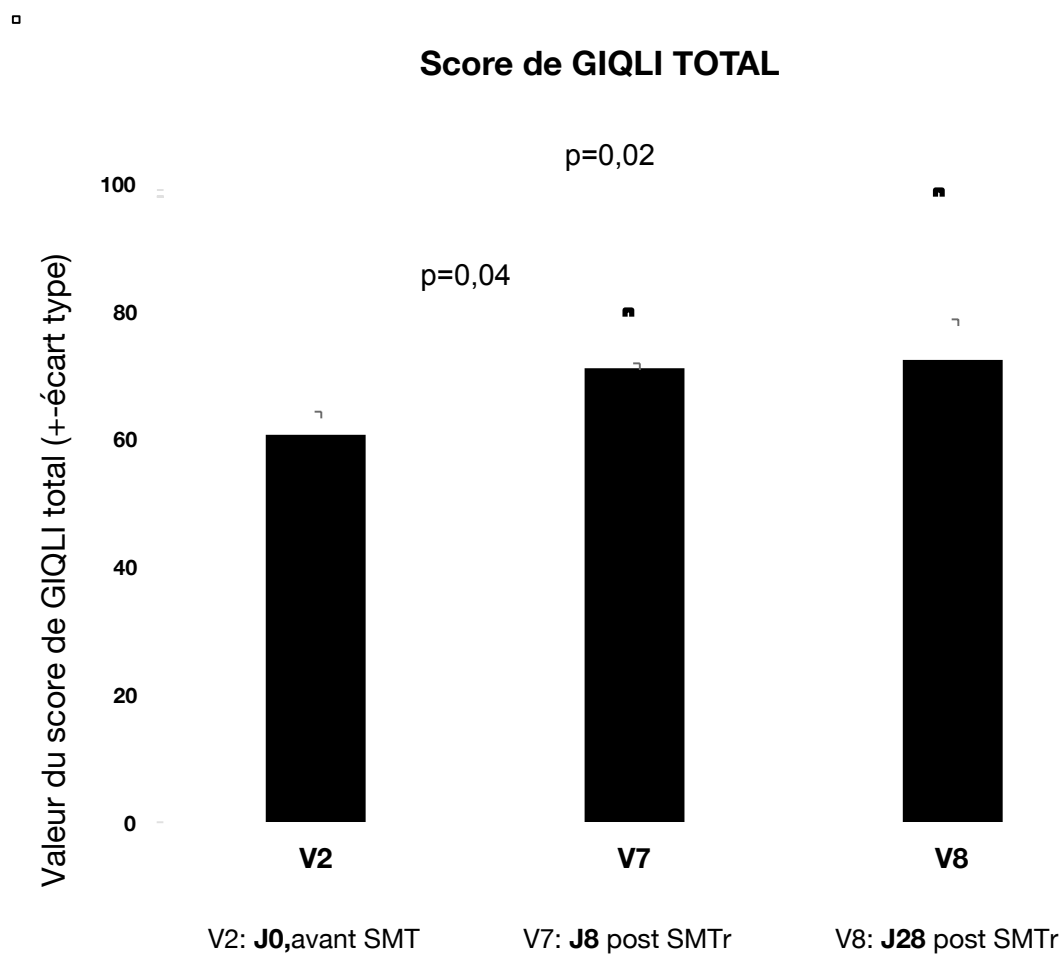


Figure 9 : Evolution du score de GIQLI total en fonction du temps. V2 : J0, avant SMT ; V7 : visite à J8 post SMTr ; V8 : visite à J28 post SMTr.

○ SF36

Dans notre étude, nous avons trouvé une amélioration de la qualité de vie globale physique et mentale à J8 post traitement. Cette amélioration de la qualité de vie sur le plan physique (pcs) était significative ($p=0,047$) mais ne l'était cependant pas sur le plan mental (mcs) ($p=0,77$) (**figure 10 et 11**)

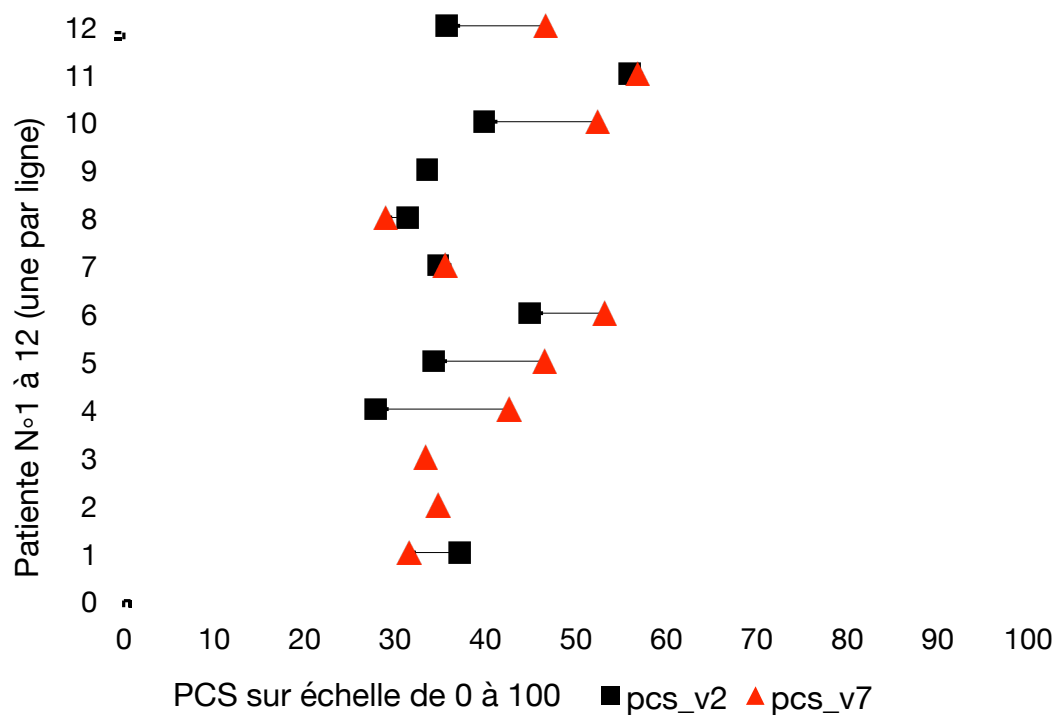


Figure 10 : Evolution de la qualité de vie physique par patiente, avant (V2 : J0) et après SMTr (V7 : J8 post traitement).

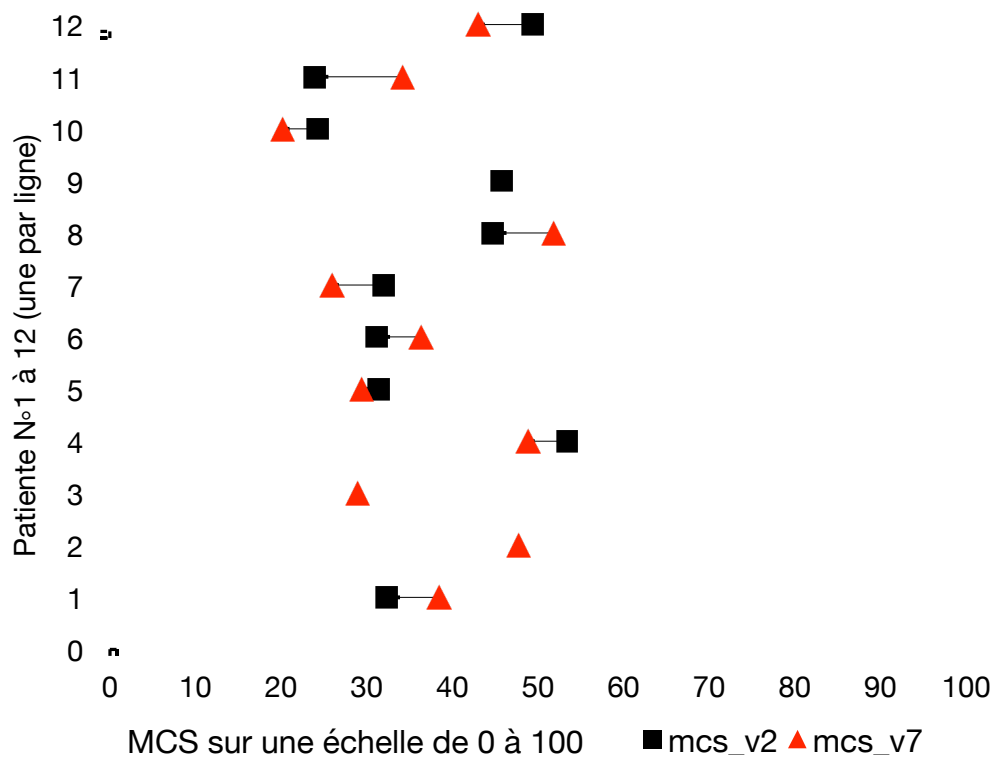


Figure 11 : Evolution de la qualité de vie mentale par patiente, avant (V2 : J0) et après

SMTTr (V7 : J8 post traitement).

e) Questionnaire concis sur les douleurs

Entre V2 (visite à J0, avant traitement) et V7 (visite à J8 post traitement) il existe une amélioration significative de l'intensité de la douleur ($p=0,01$) ainsi qu'une amélioration significative de l'interférence de la douleur avec la qualité de vie entre V2 et V7 ($p= 0,004$). De plus, cette amélioration significative se poursuit jusqu'à J28 ($p= 0,048$ pour l'intensité ; $p=0,02$ pour l'interférence)

f) EHP 30

Il a été observé une tendance à une diminution de la douleur ressentie sur le questionnaire EHP-30 à 8 jours post stimulation (V7). Cette diminution de la douleur ressentie n'était cependant pas significative ($p= 0,06$).

De plus, les patientes décrivaient un bien être émotionnel significativement amélioré entre J0 et J8 post traitement ($p= 0,02$).

Il a également été noté d'une manière intéressante mais non significative : une diminution de la frustration liée au traitement ($p=0,15$), une diminution du sentiment d'impuissance ($p=0,13$) ; un meilleur bien être au travail ($p=0,07$).

g) Echelle d'anxiété de STAI (état)

Les patientes ne présentaient pas de variation significative de leur état sur le mois post stimulation ($p=0,30$)

IV. DISCUSSION

Dans notre travail de thèse, nous avons montré, dans un premier temps, une bonne tolérance du traitement par SMTr dans les douleurs chroniques d'endométriose. Nous avons également démontré, dans un second temps, l'amélioration de la qualité de vie digestive chez ces patientes après traitement. Nous n'avons cependant pas pu démontrer d'une manière significative l'efficacité antalgique de ce traitement dans les douleurs réfractaires d'endométriose mais une amélioration significative de l'EVA post traitement dans le groupe des patientes « répondeuses » par rapport au groupe « non répondeuses ». Aussi, nous avons pu mettre en évidence une tendance à l'amélioration de la qualité de vie physique et le bien être émotionnel ressenti sur le mois post stimulation.

1) Points forts de l'étude

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la faisabilité de la SMTr dans les douleurs réfractaires d'endométriose. Nous avons démontré cette faisabilité avec une bonne tolérance de plus de 83%. Notre étude a été la première à s'intéresser à un traitement tel que la stimulation magnétique transcrânienne dans la prise en charge de l'endométriose afin de proposer une thérapeutique nouvelle à des patientes en échec des traitements médicaux et chirurgicaux antérieurs.

Pour ce qui est des caractéristiques des patientes, nous avons retrouvé une forte part de dépression sévère chez les patientes incluses dans notre étude. Ceci est en accord avec les données de la littérature actuelles qui évoquent un lien entre l'apparition d'épisodes dépressifs majeurs et les douleurs pelviennes chroniques (48).

Pour ce qui est de la qualité de vie, l'amélioration de la qualité de vie digestive chez les patientes de notre étude est un résultat très intéressant car à ce jour aucune autre étude n'avait permis de montrer l'amélioration de ce paramètre dans l'endométriose à la suite d'un traitement non invasif. L'échelle utilisée pour évaluer ce paramètre est bien validée, tant en anglais qu'en français. Une étude a défini la différence minimale ayant une importance clinique (MCID) entre 6 et 8 points selon les sous-scores. Dans le cas présent, une différence de 11 points sur le score total est donc tout à fait significative cliniquement (49). Un suivi de 28 jours post traitement est court pour l'analyse d'une variation des scores de qualité de vie, un suivi à plus long terme aurait également été intéressant.

A noter également que la littérature actuelle retrouve peu d'études concernant les effets de la SMTr sur les douleurs digestives en général. Une étude de Melchior *et al.*, 2014 (n=21) concernant le syndrome de l'intestin irritable avait comparé l'application de SMTr versus placebo selon le même protocole que celui utilisé dans notre étude. Les résultats retrouvaient une amélioration significative du volume rectal toléré chez les patients ayant bénéficié de la stimulation magnétique et une amélioration de l'EVA moyenne quotidienne non significative dans les deux groupes de patients. La qualité de vie n'avait, quant à elle, pas été évaluée (50). Une autre étude de Fregni *et al.*, 2011 (n=17) avait montré une réduction significative de l'EVA moyenne chez des patients souffrant de douleurs viscérales de pancréatite chronique après des séances quotidiennes de SMTr sur 10 jours avec une durée de l'effet ressenti sur les 3 semaines suivantes. Cependant, dans cette étude, la qualité de vie n'avait également pas été évaluée (51).

Il faut noter que des recommandations pour l'utilisation thérapeutique de la SMTr ont été établies par un groupe d'experts européens en 2014 (36). En ce qui concerne la prise en charge de la douleur, ces experts concluaient que, malgré une hétérogénéité inévitable, le niveau de preuve est suffisant pour affirmer l'efficacité de la stimulation haute fréquence du cortex moteur controlatéral à la zone douloureuse (grade A). Ceci appuie les résultats de notre étude sur la variation de l'EVA quotidienne post traitement : malgré une hétérogénéité inévitable, il a pu être mis en évidence deux groupes de patientes dont un groupe « répondeuses » qui était significativement amélioré après SMTr par rapport au groupe « non répondeuses ».

Aussi, d'après les données de la dernière revue Cochrane, 30 études randomisées (n= 528) ont évalué l'efficacité antalgique de la SMTr. Les stimulations à haute fréquence (plus de 5Hz) ciblant le cortex moteur primaire ont montré leur potentiel antalgique tandis que les stimulations basse fréquence apparaissent inefficaces (52). Cependant, la diminution moyenne de la douleur observée après une séance unique n'était que de 12% de plus que sous placebo. Ce résultat décevant est probablement lié, au moins en partie, à la forte hétérogénéité entre les études. De plus, les études portant sur des séances répétées restent peu nombreuses (53).

Plus récemment, une méta-analyse de 2017 (n=386) appuie cette recommandation (54). Elle reprend plusieurs études qui comparent deux groupes de patients: un avec traitement conventionnel de la douleur associé à une SMTr placebo et l'autre recevant le traitement conventionnel et une SMTr. Elle conclut que l'utilisation de la SMTr améliore l'efficacité du

traitement médical conventionnel chez les patients souffrant de douleur chronique. Ce traitement n'était associé à aucun effet indésirable direct.

Ainsi, des études prospectives, randomisées et contrôlées concernant l'efficacité antalgique de la SMTr existent déjà. Cependant, il semble important de préciser que notre étude a été la première à évaluer l'efficacité de ce traitement dans les douleurs d'endométriose ce qui en fait un point fort de l'étude.

De plus, sur certaines courbes d'EVA individuelles, nous avons remarqué que l'effet analgésique maximal était retardé de quelques jours et que le niveau de douleur pouvait rester réduit pendant environ une semaine. Ces résultats sont en accord avec une étude de Lefaucheur de 2001 dans laquelle il a été montré que l'efficacité thérapeutique d'une méthode de neuromodulation est toujours associée à un délai d'action spécifique qui fournit des informations sur les mécanismes physiopathologiques impliqués (55). Cette évolution temporelle des effets de la SMTr a également été confirmée dans une autre étude de Rollnik *et al.*, 2002 (56). Des processus longs de plasticité synaptique dans les circuits corticaux, la potentialisation ou la dépression à long terme, l'expression de messagers secondaires ou la polarisation du tissu cérébral expliqueraient le retard de l'action de la stimulation corticale sur la douleur chronique.

Notre étude de faisabilité s'inscrit donc dans la continuité de la recherche sur la stimulation magnétique transcrânienne dans le domaine de la douleur dans une pathologie de plus en plus médiatisée qu'est l'endométriose.

2) Limites

L'efficacité antalgique de la SMTr n'a pas pu être démontrée d'une manière significative dans notre étude.

La principale limite est sans doute le faible effectif des patientes incluses afin de démontrer une efficacité du traitement. En effet, si l'on regarde les essais cliniques sur la SMTr dans la littérature, il semblerait nécessaire d'inclure environ 60 patientes (30 dans le bras SMTr/ 30 dans le bras placebo) afin de démontrer d'une manière significative l'efficacité de la stimulation magnétique sur les douleurs d'endométriose

Une autre limitation est probablement l'effet placebo de la stimulation chez ces patientes pour lesquelles beaucoup de traitements avaient déjà été proposés. Une méta-analyse récente de 2017 démontre l'efficacité thérapeutique de la SMTr mais également du traitement fictif dans la réduction des scores de douleur chez les patients souffrant de douleur chronique, comparativement à l'absence de traitement (54). Cependant, la SMTr était significativement plus efficace que le traitement simulé pour réduire les scores de douleur post-traitement par rapport aux valeurs pré-traitement. Pour avoir une différence cliniquement significative en termes de douleur, une diminution de 2 points sur une échelle de 10 serait souhaitable. La moyenne du groupe montre une diminution de 1 point seulement, ce qui est faible. Néanmoins, il est important de rappeler que pour ces patientes pour lesquelles plusieurs autres traitements ont déjà été proposés, le traitement par SMTr semble bénéfique et pourrait leur apporter durablement une antalgie non négligeable. D'autant plus que des séances « d'entretien » personnalisées de SMTr pourraient leur être proposées (une fois par mois ou par trimestre par exemple) afin de prolonger leur niveau d'antalgie dans le temps.

Il faut souligner l'extrême variabilité inter et intra individuelle de la SMTr, dont les effets pourraient également dépendre du niveau d'excitabilité corticale au moment de la stimulation. (57). L'influence de l'état d'excitabilité préalable d'une région corticale sur l'effet de la stimulation qui y est appliquée est majeure et fait référence au concept de plasticité neuronale. Il existe également un degré élevé d'hétérogénéité dans les différentes applications et caractéristiques de la SMTr. Du fait que les différentes caractéristiques techniques de la SMTr n'ont pas encore été clairement établies dans d'autres types de douleur, il est difficile de dire si ce protocole était adapté comme tel chez les patientes souffrant d'endométriose. En effet, peu d'études analysent les différentes caractéristiques de la thérapie par SMTr telles que la dose efficace, la durée, les fréquences répétées et les zones cérébrales ciblées dans le soulagement de la douleur chronique. Or il est certain que ces facteurs peuvent jouer un rôle dans le soulagement de la douleur chronique. Il semble donc primordial que ces différentes données soient d'avantage étudiées maintenant que les avantages de la SMTr dans le traitement de la douleur sont fermement établis. Comme nous l'avons vu précédemment, la localisation d'une cible corticale est plus précise lorsqu'un système de navigation intégrant les données individuelles d'imagerie est utilisé (31). Cependant, l'inexactitude de la procédure « standard » de positionnement de la bobine pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité des effets thérapeutiques rapportés entre les différentes études de SMT répétitive.

Dans notre étude, nous avons inclus des patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques attribuées à l'endométriose. Cependant, nous ne pouvons pas être certains que la totalité de ces douleurs pouvait être imputables uniquement à l'endométriose ce qui a pu concourir à un biais de sélection.

Une meilleure caractérisation de la douleur de ces patientes aurait peut-être été nécessaire pour augmenter l'efficacité antalgique de la SMTr. Différents auteurs préconisent une évaluation clinique plus approfondie et standardisée afin de sélectionner des patientes qui seraient potentiellement plus répondeuses à certaines thérapeutiques que d'autres. En effet, des signes cliniques de sensibilisation et de dysfonctionnement myofascial ont été documentés dans les régions abdomino-pelviennes de femmes souffrant de douleur pelvienne chronique associée à l'endométriose (58). La douleur myofasciale est un trouble musculo-squelettique commun, non articulaire, caractérisé par des points de déclenchement myofasciaux - nodules durs, palpables, discrets et localisés dans les bandes tendues du muscle squelettique qui sont douloureuses lors de la compression. La sensibilisation centrale et la douleur myofasciale secondaire aux points de déclenchement myofasciaux actifs (c'est-à-dire spontanément douloureux, « zone gâchette ») constituent probablement une autre source d'initiation, d'amplification et de perpétuation de la douleur même après un traitement chirurgical et médical / hormonal bien conduit. La composante myofasciale de la douleur pelvienne ajoute une autre dimension à la maladie de la patiente et nécessite son propre diagnostic et traitement. De nombreux gynécologues n'ont pas reçu de formation sur l'évaluation de la dysfonction myofasciale, au risque d'être sous-évaluée dans la prise en charge de la douleur pelvienne chronique et au risque d'une moins bonne efficacité du traitement proposé (59). Une standardisation de l'examen clinique complet a été récemment proposée (60).

3) Perspectives

Sur le plan des perspectives thérapeutiques, l'intérêt de la SMTr réside principalement dans la persistance des effets qui peuvent être observés bien au-delà de la durée de la stimulation. La durée de ce post-effet augmente avec le nombre de chocs délivrés et peut persister jusqu'à plusieurs jours après l'arrêt du train de stimulation. Cette dissociation entre la durée de la stimulation et celle de l'effet biologique rappelle les données de l'expérimentation animale

faisant état d'une augmentation durable de l'efficacité synaptique après stimulation par trains répétitifs à haute fréquence. (61) (62) .

Pour pallier à l'hétérogénéité liée à la SMTr, certains auteurs réfléchissent à des solutions. Une amélioration du protocole en modifiant des modèles déjà existants ; la conception de nouveaux modèles de stimulation ou encore augmenter la fiabilité et la validité des études incluses dans les méta-analyses sont, entre autres, des réflexions en cours afin de diminuer la variabilité intra et inter-individuelle de la SMTr (63).

L'impact négatif de l'endométriose sur la santé mentale a été largement démontré dans la littérature, ainsi que le fait que la présence et la gravité de la douleur pelvienne sont associées à l'anxiété et la dépression (64). En effet, il existe un cercle vicieux entre la douleur pelvienne chronique et l'apparition de maladies psychologiques, ce qui entraînent une aggravation de la douleur ressentie entraînant à son tour une détérioration de la santé psychologique des patientes (65). Il semble donc important de proposer une prise en charge multidisciplinaire adaptée à chaque patiente, comprenant notamment un accompagnement psychologique, afin d'espérer l'amélioration de leur douleur pelvienne chronique quotidienne.

Dans le cadre d'une étude d'efficacité ultérieure, il semblerait donc intéressant d'utiliser plus largement les questionnaires évaluant l'anxiété, la dépression et les douleurs neuropathiques afin d'analyser la douleur pelvienne chronique dans sa globalité.

Du fait d'une forte hausse de la prévalence de l'endométriose dans le monde, de nouvelles thérapies alternatives sont à l'étude, parallèlement au traitement conventionnel, afin d'améliorer la prise en charge de la douleur des patientes. C'est le cas notamment de l'acupuncture (66) ou encore du yoga (67), (68), de la méditation, de la kinésithérapie et des médecines chinoises (69).

Ceci est encourageant pour la poursuite des investigations dans la prise en charge de la douleur chronique des patientes atteintes d'endométriose. La gestion de la douleur reste un domaine en constante évolution et dans lequel toutes les différentes possibilités n'ont pas encore été explorées.

V. CONCLUSION

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne dans le domaine de la neurologie (maladie de Parkinson, acouphènes, rééducation post-AVC), de la psychiatrie (dépression, schizophrénie, addictions), mais également dans le domaine de la douleur chronique (douleurs viscérales, douleurs neuropathiques de sclérose en plaques, fibromyalgie). Des recommandations européennes récentes (J-P Lefaucheur *et al.*, 2014) concluaient à l'efficacité de la stimulation haute fréquence du cortex moteur controlatéral à la zone douloureuse dans la prise en charge de la douleur. La SMTr s'inscrit dans une prise en charge multidisciplinaire de ce type de douleur.

Il n'existe par contre aucune donnée dans l'endométriose, malgré la fréquence de cette maladie et la présence de douleur viscérale.

Notre étude prospective avait pour objectif d'étudier la faisabilité de la SMTr chez des patientes présentant des douleurs pelviennes réfractaires au traitement hormonal et chirurgical. Nous avons également analysé l'efficacité antalgique de la stimulation et la qualité de vie (scores SF 36, GIQLI et EHP-30).

Nous avons démontré la faisabilité de la SMTr sans effet indésirable majeur. Les résultats en terme d'EVA des patientes répondeuses et de qualité de vie digestive sont encourageants.

Cependant, l'hétérogénéité des paramètres du traitement, de la douleur chronique et donc des critères d'inclusion des patientes, ainsi que l'effet placebo probable sont entre autres des limites à l'évaluation de l'efficacité antalgique de ce traitement dans les douleurs chroniques d'endométriose. Ainsi, une homogénéisation des pratiques semble nécessaire car la durée et la fréquence de la thérapie par SMTr sont actuellement très variables et nécessitent d'être standardisées.

Ces premières données permettent à présent de mettre en place une seconde étude pour évaluer l'efficacité antalgique dans un essai en double aveugle.

Outre son intérêt scientifique, ce travail pourrait à terme permettre d'apporter une technique antalgique nouvelle, rendant envisageable une application en pratique clinique quotidienne chez des patientes chez lesquelles les autres traitements ont échoué.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Taylor RN, Hummelshoj L, Stratton P, Vercellini P. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. *Middle East Fertility Society Journal*. 1 déc 2012;17(4):221-5.
2. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 1 janv 2015;21(1):136-52.
3. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1992;767-769.
4. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):327-46.
5. Howard F. Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics & Gynecology*. mars 2003;101(3):594-611.
6. Howard FM. An Evidence-Based Medicine Approach to the Treatment of Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain: Placebo-Controlled Studies. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. nov 2000;7(4):477-88.
7. Montgomery GW, Giudice LC. New Lessons about Endometriosis — Somatic Mutations and Disease Heterogeneity. *The New England Journal of Medicine*. 10 mai 2017.
8. Laganà AS, Condemi I, Retto G, Muscatello MRA, Bruno A, Zoccali RA, et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 nov 2015;194:30-3.
9. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *Journal of Clinical Nursing*. 1 oct 2005;14(9):1124-32.
10. As-Sanie S, Harris RE, Harte SE, Tu FF, Neshewat G, Clauw DJ. Increased Pressure Pain Sensitivity in Women With Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol*. nov 2013;122(5):1047-55.
11. Kobayashi H, Yamada Y, Morioka S, Niuro E, Shigemitsu A, Ito F. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. janv 2014;289(1):13-21.
12. Synthèse de la recommandation de bonne pratique ; Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'endométriose. Démarche diagnostique et traitement médical. Dec 2017.
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, Nardone F de C, Nardone C de C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. août 2011;96(2):366-373.e8.

14. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*. 1 mars 2003;2(3):145-56.
15. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 1 mai 2000;111(5):800-5.
16. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. nov 2006;67(9):1568-74.
17. De Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Teixeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: The role of endogenous opioids. *PAIN®*. 1 févr 2011;152(2):320-6.
18. Nahmias F, Debes C, de Andrade DC, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*. 2009;224–232.
19. Mhalla A, Baudic S, de Andrade DC, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *PAIN®*. 1 juill 2011;152(7):1478-85.
20. Pascual-Leone et al. Introduction to diagnostic strategies of magnetic stimulation Pascual-Leone. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. 2002;177-84.
21. Lefaucheur J-P, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*. 1 oct 2008;1(4):337-44.
22. Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive Tms of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain*. 1 juill 2006;123(1):187-92.
23. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 1 oct 2007;130(10):2661-70.
24. Picarelli H, Teixeira MJ, Andrade DC de, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is Efficacious as an Add-On to Pharmacological Therapy in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I. *The Journal of Pain*. 1 nov 2010;11(11):1203-10.

25. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*. janv 2007;34(1):310-21.
26. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain. *Pain*. 1 nov 2013;154(11):2563-8.
27. Andrade DC de, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on methyl-d-aspartate glutamate receptors. *Pain*. 1 mars 2014;155(3):598-605.
28. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 15 juill 2008;71(3):217-21.
29. Moisset X, de Andrade DC, Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur J Pain*. mai 2016;20(5):689-700.
30. Lefaucheur J, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2004;75(4):612-6.
31. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of ‘standard’ and ‘navigated’ procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010;27–36.
32. Barr MS, Farzan F, Wing VC, George TP, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *International Review of Psychiatry*. 1 oct 2011;23(5):454-66.
33. Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, Pal N, Luckenbaugh DA, Schneider L, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 15 févr 2011;76(7):601-9.
34. Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Motor Cortex after Stroke: A Focused Review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. mars 2012;91(3):254-70.
35. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *AJP*. 1 mai 2003;160(5):835-45.
36. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. nov 2014;125(11):2150-206.

37. Drouot X. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain*. 1 juill 2002;125(7):1660-4.
38. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire CM, Lavenne F, Le Bars D, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study: *Pain*. nov 1999;83(2):259-73.
39. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy: *Pain*. nov 2005;118(1):43-52.
40. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, et al. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study: *Pain*. sept 1995;62(3):275-86.
41. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*. janv 2007;34(1):310-21.
42. Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, Baudic S, Clavelou P, Bouhassira D. Prolonged Continuous Theta-burst Stimulation is More Analgesic Than ‘Classical’ High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulation*. janv 2015;8(1):135-41.
43. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. avr 2009;42(2):377-81.
44. Sargent DJ, Taylor JMG. Current Issues in Oncology Drug Development, with a Focus on Phase II Trials. *J Biopharm Stat*. 2009;19(3):556-62.
45. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol*. 17 juin 2002;2:8.
46. Slim K. and al., Bousquet J, Kwiatkowski F, Lescure G, Pezet D, Chipponi J. First validation of the French version of the Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI). *Gastroenterol Clin Biol*. 1999;25-31.
47. Chauvet P, Auclair C, Mourgues C, Canis M, Gerbaud L, Bourdel N. Psychometric properties of the French version of the Endometriosis Health Profile-30, a health-related quality of life instrument. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 1 mars 2017;46(3):235-42.
48. Carvalho ACF, Poli Neto OB, Crippa JADS, Hallak JEC, OsóRio FDL. Associations between chronic pelvic pain and psychiatric disorders and symptoms. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. févr 2015;42(1):25-30.

49. Shi H-Y, Lee K-T, Lee H-H, Uen Y-H, Na H-L, Chao F-T, et al. The minimal clinically important difference in the Gastrointestinal Quality-of-Life Index after cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. déc 2009;23(12):2708-12.
50. Melchior C, Gourcerol G, Chastan N, Verin E, Menard JF, Ducrotte P, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on rectal sensitivity in irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Colorectal Disease*. 2014.
51. Fregni F, Potvin K, DaSilva D, Wang X, Lenkinski R, Freedman SD, et al. Clinical Effects and Brain Metabolic Correlates in Noninvasive Cortical Neuromodulation for Visceral Pain. *Eur J Pain*. janv 2011;15(1):53-60.
52. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. In: *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
53. Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Yeng LT, Fernandes DT, Kaziyama HH, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Review of the Literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. avr 2015;96(4):S156-72.
54. Goudra B, Shah D, Balu G, Gouda G, Balu A, Borle A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Meta-analysis. *Anesth Essays Res*. 2017;11(3):751-7.
55. Lefaucheur J., Drouot X, Nguyen J. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. août 2001;31(4):247-52.
56. Rollnik JD, Wüstefeld S, Däuper J, Karst M, Fink M, Kossev A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Pain – A Pilot Study. *European Neurology*. 2002;48(1):6-10.
57. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. juill 2005;22(2):495-504.
58. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of Chronic Pelvic Pain and Endometriosis With Signs of Sensitization and Myofascial Pain. *Obstet Gynecol*. mars 2015;125(3):719-28.
59. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. mars 2011;152(3 Suppl):S2-15.
60. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. janv 2017;35(1):88-97.

61. Lefaucheur J-P. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. févr 2009;39(1):1-14.
62. Ziemann U. TMS Induced Plasticity in Human Cortex. *Reviews in the Neurosciences*. 2011;15(4):253–266.
63. Guerra A, López-Alonso V, Cheeran B, Suppa A. Solutions for managing variability in non-invasive brain stimulation studies. *Neuroscience Letters*, janv 2018.
64. Facchin F, Barbara G, Dridi D, Alberico D, Buggio L, Somigliana E, et al. Mental health in women with endometriosis: searching for predictors of psychological distress. *Hum Reprod*. 1 sept 2017;32(9):1855-61.
65. Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health*. 16 mai 2017;9:323-30.
66. Lund I, Lundeberg T. Is acupuncture effective in the treatment of pain in endometriosis? *J Pain Res*. 24 mars 2016;9:157-65.
67. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 21 nov 2016;23(1):45-52.
68. Gonçalves AV, Makuch MY, Setubal MS, Barros NF, Bahamondes L. A Qualitative Study on the Practice of Yoga for Women with Pain-Associated Endometriosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 23 août 2016;22(12):977-82.
69. Fisher C, Adams J, Hickman L, Sibbritt D. The use of complementary and alternative medicine by 7427 Australian women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med*. 18 mai 2016.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Formulaire d'information patientes : **Version : 3, en date du 15/12/2015**

<p style="text-align: center;">LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE A VISEE ANTALGIQUE DANS LES DOULEURS CHRONIQUES D'ENDOMETRIOSE : ETUDE DE FAISABILITE</p>
--

- **Promoteur**
C.H.U. de Clermont-Ferrand
58 Rue de Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

- **Investigateur principal :**
Dr Nicolas BOURDEL, PH de gynécologie-obstétrique,
CHU Estaing, 1 place Lucie et Raymond Aubrac
63000 Clermont-Ferrand

Madame,

Nous vous proposons de participer à une recherche biomédicale ayant pour but d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'emploi de la stimulation magnétique trans-crânienne répétitive dans le traitement de la douleur réfractaire en lien avec l'endométriose. La stimulation magnétique trans-crânienne (SMT) est utilisée en France pour le traitement de la dépression sévère, mais son utilisation s'étend désormais au domaine de la douleur. Ce document a pour but de vous fournir toutes les informations nécessaires afin que vous puissiez donner votre accord de participation à l'étude en toute connaissance de cause. Votre médecin traitant sera informé de votre participation à l'étude, sauf en cas de refus de votre part.

1. Objectifs de l'étude

Vous présentez une douleur chronique secondaire à une endométriose. Ces douleurs sont difficiles à traiter et s'accompagnent fréquemment d'un retentissement important sur la qualité de vie.

Le Dr vous propose de participer à une étude visant à évaluer la faisabilité et la tolérance d'un nouveau traitement appelé « stimulation magnétique trans-crânienne ». Une séance de stimulation consiste en l'application d'une bobine (en forme de « huit » de 17 cm de long sur 9 cm de large) sur votre cuir chevelu. Ce traitement permet d'activer une zone du cerveau de façon non invasive, sans provoquer de mouvements. La stimulation magnétique trans-crânienne a été évaluée avec succès dans la dépression. Il a été également montré que cette technique pouvait améliorer transitoirement les douleurs des lésions nerveuses

périphériques ou centrales, mais n'a jamais été utilisée dans l'endométriose. La stimulation magnétique trans-crânienne est appliquée au niveau du cortex moteur (soit la zone correspondant à la motricité). L'objectif de cette nouvelle étude est d'évaluer la faisabilité de la stimulation magnétique trans-crânienne du cortex moteur dans les douleurs réfractaires d'endométriose.

Une IRM du cerveau sera réalisée au préalable afin de permettre un repérage précis de la zone à stimuler.

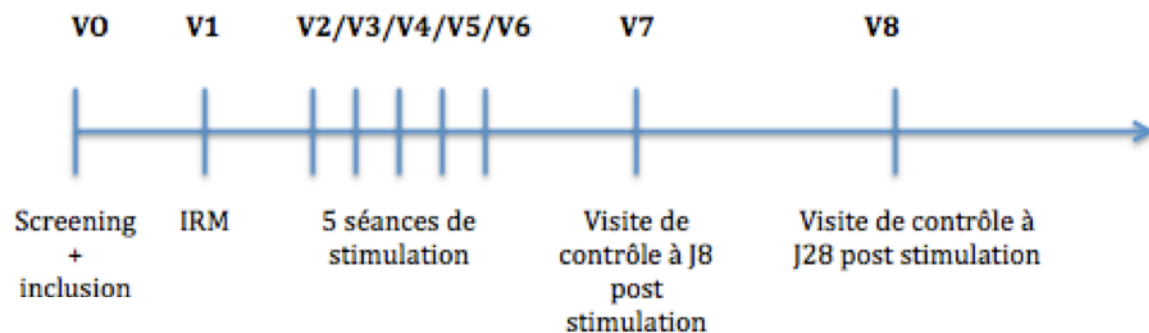
2 Description de l'étude

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous bénéficierez d'une IRM du cerveau. En cas de découverte fortuite d'une anomalie lors de l'IRM, vous en serez informée et vous pourrez être orientée vers un spécialiste.

L'étude comportera cinq séances de stimulation pendant 5 jours consécutifs, puis un suivi avec une consultation à J8 puis à J28. La durée de chaque séance de stimulation sera d'environ 1/2 heure, suivit d'un remplissage de questionnaires concernant la douleur.

La recherche sera réalisée au CHU de Clermont-Ferrand. Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, vous recevrez une prise en charge habituelle de vos douleurs, pouvant combiner un traitement hormonal en continu associé à des antalgiques de différents paliers.

A l'inclusion dans l'étude et juste avant le traitement, une évaluation de vos douleurs et de ses répercussions physiques et psychologiques d'une durée d'environ 1 heure sera réalisée. Une réévaluation sera réalisée à J8 après le début du traitement, puis à J28, soit un total de 3 visites d'évaluation.



Nous vous demanderons aussi de répondre quotidiennement pendant environ une heure à un questionnaire informatisé comportant vos scores douloureux au cours de la journée. Pendant la période de traitement, nous vous demandons de ne pas modifier votre traitement médicamenteux sans notre accord.

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Vous pourrez arrêter votre participation à tout moment sans pour autant être désavantagé par la suite quant aux soins médicaux qui vous seront dispensés. Les frais inhérents à la réalisation de ce protocole sont à la charge du promoteur, le CHU de Clermont-Ferrand. Vous conserverez un exemplaire de cette

lettre d'information accompagné d'un exemplaire du formulaire de consentement que nous vous proposons de signer.

Les données recueillies sont confidentielles et en aucun cas votre nom n'apparaîtra dans le dossier servant à l'analyse des données : votre anonymat sera conservé. Les données personnelles recueillies durant l'étude feront l'objet d'un traitement informatique anonyme en accord avec la loi « informatique et liberté » sur la protection des données : vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification directement auprès des médecins investigateurs.

Pour toutes questions pendant la durée de l'étude, vous pouvez joindre l'investigateur principal le Dr Bourdel Nicolas : via l'adresse électronique suivante : nbourdel@chu-clermontferrand.fr.

Ou les partenaires associés: Mlle Pinot Anne ou [M. _____](#)

Moisset Xavier [_____](#)

3 Information sur la conséquence de la prise des traitements à l'étude

La stimulation magnétique trans-crânienne répétitive n'est pas douloureuse. Ce traitement n'induit pas d'effet indésirable connu pour les malades, en dehors d'une possible sensation de « picotement » transitoire lors du passage de la sonde sur le cuir chevelu ou de quelques maux de tête. Il a été rapporté très exceptionnellement des crises d'épilepsie chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de lésion cérébrale. La présence d'une lésion corticale à moins de 2cm de la zone à stimuler (cortex moteur), d'un antécédent d'épilepsie ou l'existence d'une intervention neurochirurgicale sont donc contre-indiquées pour cette étude.

4 Aspects administratifs et éthiques, confidentialité des données

Pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.

Le CHU de Clermont-Ferrand, qui organise cette recherche biomédicale en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM, contrat n°147-161). Dans le cas où votre état de santé serait altéré du fait de votre participation à l'étude, conformément à la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004, vous seriez en droit de recevoir des dédommagements dans le cadre de ce contrat d'assurance spécifique.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est VI le 24/02/16 ainsi que l'autorisation préalable de l'autorité compétente de santé.

Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Clermont-Ferrand vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Clermont Ferrand. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. De plus vous pouvez exercer à tout moment votre droit de retrait de cette recherche. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne modifiera pas la qualité des soins qui vous sont prodigués. Vous pouvez demander à tout moment des explications complémentaires sur l'étude à l'équipe soignante.

Par ailleurs, vous pourrez être tenu informé des résultats globaux de cette recherche à la fin de l'étude.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin investigateur, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le document préparé à cet effet.

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

Signature du patient

(Précédée de la mention « Lu et compris »)

Paraphe de l'investigateur

ANNEXE 2

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Version : 3 ; en date du: 15/12/2015

<p>LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE A VISEE ANTALGIQUE DANS LES DOULEURS CHRONIQUES D'ENDOMETRIOSE : ETUDE DE FAISABILITE</p>
--

Investigateur principal : Dr BOURDEL Nicolas

Je soussigné(e)

M^{me}, (*nom, prénom*).....

Née le

Demeurant.....

.....

Déclare :

- que le Docteur (*nom, prénom, téléphone*)

..... m'a proposé de participer à l'étude
sus nommée,

- qu'il m'a expliqué en détail le protocole,

- qu'il m'a notamment fait connaître :

- l'objectif, la méthode et la durée de l'étude
- les contraintes et les risques potentiels encourus
- mon droit de refuser de participer et en cas de désaccord de retirer mon consentement à tout moment
- mon obligation d'inscription à un régime de sécurité sociale
- que, si je le souhaite, à son terme, je serais informée par le médecin investigateur de ses résultats globaux
- que je ne serais pas autorisée à participer à d'autres études cliniques pendant une durée de 1 mois
- que le Comité de Protection des Personnes Sud Est VI a émis un avis favorable en date du 26/02/2016
- que l'ANSM a délivré une autorisation pour cette étude.
- que dans le cadre de cette étude le promoteur, le CHU de Clermont-Ferrand, a souscrit à une assurance couvrant cette recherche.

- que j'ai répondu en toute bonne foi aux questions concernant mon état de santé et ma participation à d'autres études.

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur son traitées confidentiellement. J'accepte :

- que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 août 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche biomédicale dans les conditions précisées dans le formulaire d'information et de consentement.

Nom et prénom du patient :

.....
.....

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

Signature

Précédée de la mention « Lu et compris » :

Nom de l'investigateur :

.....
.....

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

Signature :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

PINOT-MONANGE Anne

La stimulation magnétique transcrânienne à visée antalgique dans les douleurs chroniques d'endométriose : étude de faisabilité.

Thèse de Médecine, Clermont-Ferrand 2018

RESUME

Introduction : Dans la pathologie endométriosique, malgré une prise en charge pluridisciplinaire médico-chirurgicale associant thérapeutiques hormonales, résection chirurgicale complète, antalgiques classiques ou adaptées aux douleurs neuropathiques, il existe dans certains cas une persistance de ces douleurs à l'origine d'un retentissement social et psychologique important. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) pourrait être une solution pour ces patientes. Elle a déjà prouvé son efficacité antalgique sur différents types de douleur notamment viscérale, mais n'a jamais été utilisée à visée antalgique dans l'endométriose.

Objectifs : (1) Evaluer la faisabilité de la SMTr à visée antalgique sur les douleurs chroniques réfractaires d'endométriose. (2) Evaluer l'efficacité de la SMTr sur ces douleurs. (3) Evaluer la variation de la qualité de vie, anxiété, ressenti de la douleur.

Méthodes : Douze patientes ont été incluses. Evaluation de l'EVA quotidienne sur un mois avant puis après le traitement. Evaluation de la tolérance à J8 post SMTr. Remplissage des questionnaires de qualité de vie, anxiété avant et à J8 et J28 post SMTr.

Résultats : Nous avons démontré la faisabilité de ce traitement avec 83,33% de bonne tolérance. Deux groupes de patientes ont pu être définis : le groupe « répondeuses » qui était significativement amélioré par rapport au groupe « non répondeuses » ($p=0,004$). Nous avons trouvé une amélioration significative de la qualité de vie digestive à J8 ($p=0,04$) puis à J28 après le traitement par SMTr ($p=0,02$).

Conclusion : Notre étude a été la première à démontrer la faisabilité de la SMTr dans les douleurs chroniques d'endométriose. D'autres études sont cependant nécessaires pour évaluer l'efficacité antalgique de ce traitement.

MOTS-CLES : Endométriose, Stimulation, Magnétique, Transcrânienne, SMTr, Douleur, Chronique.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Michel CANIS

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Luc POULY

Monsieur le Professeur Nicolas AUTHIER

Monsieur le Docteur Nicolas BOURDEL

Monsieur le Docteur Xavier MOISSET

Madame le Docteur Anne-Gaëlle KAEMMERLEN-RABISCHONG

DATE DE LA SOUTENANCE : Le 02.03.2018

ADRESSE DE L'AUTEUR :