



HAL
open science

Tremblement mésencéphalique : apport d'une stratégie d'injection de toxine botulique guidée par enregistrement polygraphique

Fanny Lecaron Jomier

► To cite this version:

Fanny Lecaron Jomier. Tremblement mésencéphalique : apport d'une stratégie d'injection de toxine botulique guidée par enregistrement polygraphique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01741862

HAL Id: dumas-01741862

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01741862v1>

Submitted on 23 Mar 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 184

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Neurologie

Tremblement mésencéphalique : apport d'une stratégie d'injection
de toxine botulique guidée par enregistrement polygraphique

Présentée et soutenue publiquement
le 2 octobre 2017

Par

Fanny LECARON JOMIER

Née le 3 mars 1988 à Courbevoie (92)

Dirigée par M. Le Docteur David Grabli, PH

Jury :

Mme Le Professeur Emmanuelle Apartis-Bourdieu, PU-PH Président

M. Le Professeur Mathieu Zuber, PU-PH

Mme Le Professeur Nathalie Kubis, PU-PH

M. Le Docteur Vincent Roubeau, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Aux membres du jury de thèse qui sont pour moi des exemples et des références en neurologie.

A Madame le Professeur Emmanuelle Apartis, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce projet.

A Monsieur le Docteur David Grabli, pour avoir accepté de diriger ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité, ton aide et ton soutien tout au long de ce projet.

A Monsieur le Professeur Mathieu Zuber. Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Nathalie Kubis. Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et d'apporter votre expertise enrichissante sur cette thématique. Mon passage dans votre service m'a beaucoup apporté sur la neurophysiologie et j'espère continuer à travailler sur ce sujet.

A Monsieur le Docteur Vincent Roubeau, je te remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et pour l'intérêt porté à ce travail.

Aux patients, qui ont accepté de participer à l'étude, d'être longuement examinés et filmés avec bonne humeur et patience.

A toute l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, notamment Blandine Lamberdière qui m'a beaucoup aidée pour organiser les consultations et Arlette Welaratne qui a récupéré, travaillé et transféré toutes les vidéos des patients.

Merci à tous mes collègues et notamment à l'équipe de Saint Antoine pour l'excellente ambiance de travail que j'ai eu tout au long de mon internat.

Merci à toute ma famille et à mes amis qui sont toujours là et qui rendent tous les jours la vie plus belle par leur présence et leur attention.

A mon mari Théophile, pour ton soutien et ta patience pendant cette période qui précédait de peu notre mariage, je mesure chaque jour la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. L'année 2017 est une année merveilleuse.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	5
PREMIERE PARTIE : Population et Méthodes.....	23
A. Population	
B. Scores cliniques et fonctionnels du tremblement	
C. Enregistrement du tremblement et évaluation semi-quantitative des muscles impliqués	
D. Protocole d'injection de toxine botulinique	
E. Déroulement de l'étude	
F. Analyses statistiques	
DEUXIEME PARTIE : Résultats.....	32
A. Caractéristiques cliniques de la population	
B. Caractérisation du tremblement selon l'enregistrement polygraphique	
C. Injections de toxine botulique guidées par l'enregistrement polygraphique	
TROISIEME PARTIE : Discussion.....	47
A. La population de l'étude	
B. L'enregistrement de surface	
C. Limites de l'étude thérapeutique	
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	60
ANNEXES.....	67

ABREVIATIONS

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

CGI : L'échelle d'impression clinique globale

COPM : Canadian Occupational Performance Measure

CPP : Comité de Protection des Personnes

ECR : Extenseur radial du carpe

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EMA : enregistrement de mouvements anormaux

EMG : Electromyogramme

ETRS : Essential Tremor Rating Scale

FCR : Fléchisseur radial du carpe

FTM : Echelle Fahn Tolosa Marin

FTMm : Echelle Fahn Tolosa Marin modifiée

ISM : Index de Sévérité des Moyennes

ISS : Index de Sévérité des Sommes

NARCOMS : North American Multiple Sclerosis registry - Registre Nord-Américain de la Sclérose en plaques

SARA : Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

SEP : Sclérose en plaques

SNARE : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor

STM : Score Total Moyenné

STS : Score Total Sommé

VIM : noyau ventral intermédiaire du thalamus

VOA et VOP : noyau ventral-oral antérieur et noyau ventral-oral postérieur du thalamus

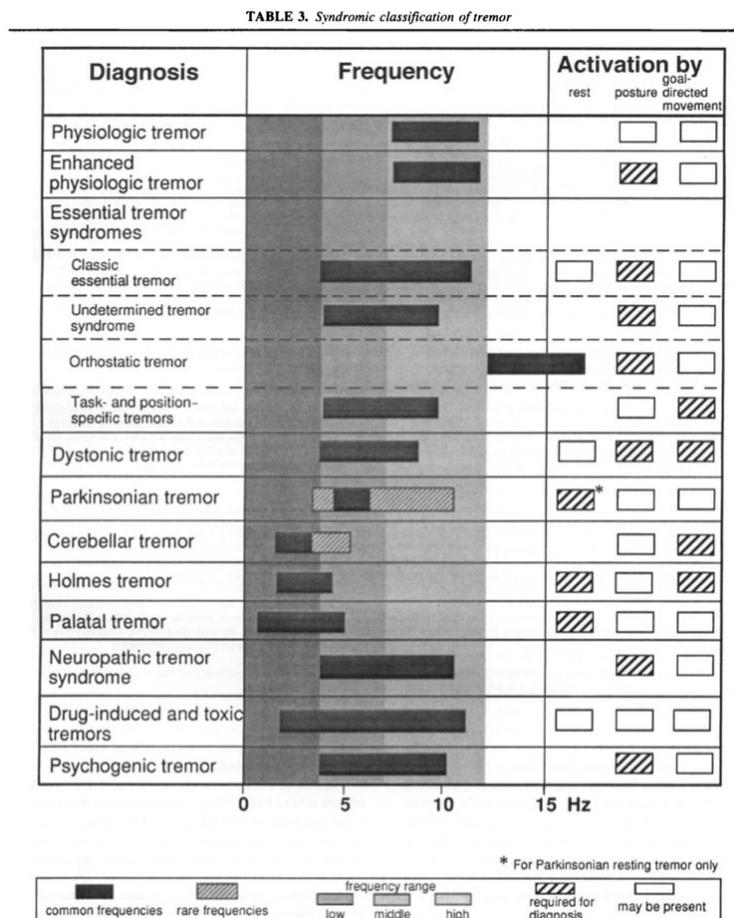
INTRODUCTION

Le tremblement mésencéphalique

Définition, historique et autres terminologies

Le tremblement est une oscillation régulière involontaire d'une partie du corps autour d'un point d'équilibre entraînée par une activité rythmique cérébrale. Deux grandes catégories de tremblements sont classiquement distinguées selon leur condition d'activation : le tremblement de repos et les tremblements d'action eux même subdivisés en tremblement postural (ou d'attitude) et tremblement cinétique (présent dans l'exécution des gestes). La classification proposée en 1998 s'appuie principalement sur cette caractéristique et prend également en compte la fréquence (Figure 1) ¹.

Figure 1. Classification des tremblements selon leur fréquence et présence à différents états repos, attitude et d'action. ¹



Les tremblements les plus fréquents sont dans l'ordre, le tremblement essentiel, le tremblement parkinsonien, le tremblement physiologique exagéré et les tremblements toxique ou médicamenteux.

Parmi les tremblements plus rares, se trouvent les tremblements apparaissant à la suite d'une lésion du système nerveux central.

Les descriptions des tremblements secondaires à une lésion ont été rapportées dans la littérature depuis la fin du XIXème siècle, d'abord par Benedikt (le syndrome de Benedikt, 1889) ² puis Holmes en 1904 ³, Souques en 1930 ⁴ et Chiray, Foix et Nicolesco ⁵. Les syndromes décrits par ces auteurs correspondaient à des lésions focales souvent vasculaires, intéressant différents niveaux du tronc cérébral. Ils associaient de manière variable d'autres signes (atteintes des noyaux des nerfs crâniens ou des voies longues) selon la topographie lésionnelle. Dans ce contexte, les tremblements post-lésionnels étaient désignés en faisant référence à un repère anatomique (tremblement mésencéphalique, le tremblement rubral, le tremblement thalamique ou encore le tremblement cérébelleux). Ils étaient également caractérisés par des termes comme les myorhythmies ou l'hyperkinésie (ou dyskinésie) volitionnelle.

Gordon Holmes fut l'un de premiers auteurs à avoir publié une série de cas de tremblement d'action ³. Il s'est appuyé sur huit cas cliniques regroupant un ensemble de caractéristiques communes : oscillations de fréquence lente de 3 à 5 par seconde, plus ou moins régulières, touchant les membres supérieurs unilatéralement ou bilatéralement et plus rarement les membres inférieurs, dans un mouvement de flexion-extension, à la fois distales et proximales. Les oscillations étaient présentes aussi bien au repos, que dans le maintien d'une attitude ou dans l'action.

A la suite de cette description, plusieurs cas ont été rapportés décrivant un tremblement consécutif à des lésions du noyau rouge, du thalamus, du cervelet et du mésencéphale ^{4 et 6}.

C'est grâce à la description des cas de Chiray, Foix et Nicolesco ⁵ qu'un premier lien a pu être établi entre les différentes localisations lésionnelles. L'observation portait sur un tremblement d'attitude et d'action secondaire à un accident vasculaire sous-thalamique impliquant le noyau rouge. L'atrophie de celui-ci a entraîné une dégénérescence de tout le pédoncule cérébelleux supérieur s'étendant jusqu'au noyau dentelé et une dégénérescence du faisceau central jusqu'à l'olive bulbaire. Ainsi, la lésion du noyau rouge impactait le tronc cérébral et le cervelet. Le terme classique de « rubral » ne suffisait plus à définir le tremblement. Plus récemment, le terme myorhythmies a été utilisé pour décrire 24 cas autopsiés de mouvement anormaux dont les caractéristiques correspondent à celles proposées par Chiray, Foix et Nicolesco ⁵ soit des oscillations lentes (2 à 3 Hz) intéressant un ou plusieurs membres. Les auteurs retrouvaient des lésions au niveau du noyau dentelé homolatéral, du pédoncule cérébelleux supérieur homolatéral et de l'olive inférieur controlatérale ⁷ (Figure2).

En 1995, un article reprenant plusieurs cas de lésions mésencéphaliques montrait l'implication des voies dopaminergiques dans les tremblements post-lésion de la fosse postérieure et mettait en évidence la présence d'une composante de repos sensible à la Levodopa attribuée à une lésion associée de la voie dopaminergique nigro-striatale ⁸.

La clarification nosographique est intervenue en 1998 lorsqu'un consensus mondial d'experts des mouvements anormaux ¹ a considéré que les tremblements d'action, qu'ils soient rubraux, mésencéphaliques, cérébelleux ou thalamique, partageaient des caractéristiques communes à savoir : un tremblement postural et d'action touchant la plupart du temps le membre supérieur et de fréquence basse entre 3 et 5 Hertz.

Ainsi, ils ont tous été regroupés sous le terme de tremblement de Holmes. Celui-ci est défini comme tel : une composante de repos et/ou une composante d'intention, parfois irrégulier pouvant être présent en postural, de basse fréquence, inférieurs à 4,5 Hz et moins régulier que le tremblement de la maladie de Parkinson. Les auteurs ayant étudié ce sujet après 1998 ont

plus ou moins respecté cette définition mais ont continué à utiliser les termes de tremblements cérébelleux, mésencéphalique ou rubral en fonction de la topographie lésionnelle, surtout si la composante de repos n'était pas présente, rendant la compréhension parfois difficile. Pour plus de clarté, nous retiendrons le nom de tremblement de Holmes comme défini en 1998 et le nom de tremblement mésencéphalique pour ce même tremblement sans sa composante de repos.

Sémiologiquement, il est possible de distinguer deux composantes différentes au sein du tremblement d'action :

- 1) une composante posturale d'amplitude variable dont la fréquence varie entre 5 et 8 Hz survenant dès qu'il y a une contraction musculaire volontaire.
- 2) une composante cinétique lente (<5Hz) qui s'accroît à l'approche du but (tremblement d'intention).

Les lésions responsables de ces tremblements peuvent être d'origine vasculaire, inflammatoire, infectieuse ou encore tumorale.

Etiologies et épidémiologie

Les cas de tremblement d'action lésionnels rapportés dans la littérature surviennent chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP), ou ayant eu un hématome, un cavernome, un traumatisme crânien, un abcès cérébral (notamment dans le cadre d'une toxoplasmose ou d'une tuberculose), une tumeur du tronc cérébral ou une maladie génétique. Cette liste n'est pas exhaustive et pourrait être étendue à tous les autres processus pathologiques intéressant le cervelet, la fosse postérieure ou la région thalamique.

Les trois causes les plus fréquentes sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques ⁹ et ¹⁰ dont l'hématome sous-thalamique, le traumatisme crânien et la démyélinisation type SEP. Il existe un délai entre l'apparition de la lésion et l'installation du tremblement qui est typiquement entre 4 mois et 2 ans.

La prévalence du tremblement est surtout connue dans la SEP où il est le plus étudié.

Trois études de cohorte faites chez des patients atteints de SEP trouvaient une prévalence allant de 25 à 58% (Tableau 1).

Dans l'étude réalisée par l'équipe d'Alusi ¹¹ en 2001, 58 patients sur 100 présentaient un tremblement. Parmi eux, 20 (34%) n'avaient pas remarqué qu'ils avaient un tremblement et 10 (17%) avaient un tremblement invalidant. Ils présentaient une SEP sévère avec un EDSS moyen à 6 (0-9) et 22 patients avaient une forme progressive.

Les tremblements n'étaient pas caractérisés comme des tremblements de Holmes. En effet, le tremblement observé était postural et cinétique, sans composante de repos, évoquant ce que nous appelons un tremblement mésencéphalique. Il touchait dans 56% des cas un membre supérieur, dans 10% des cas les jambes, dans 9 % des cas la face et dans 7% des cas le tronc. Le tremblement le plus décrit était un tremblement grossier distal des membres supérieurs. Il était en général intriqué à un ensemble de symptômes comme l'ataxie et le déficit moteur et il était parfois difficile à distinguer de la dysmétrie cérébelleuse.

Dans l'étude de Pittock ¹² publiée dans *Movement Disorders* en 2004, 56 patients atteints de SEP (soit 25%) présentaient un tremblement avec 3% de tremblements sévères. Le critère de sévérité était clinique, basé sur le Clinical Tremor Rating Scale. Le tremblement était considéré comme sévère si le score était supérieur ou égal à 3 pour l'une des conditions testées dans l'échelle.

Quatre conditions ont rempli ce critère : la manœuvre bras tendus (serment), la manœuvre du bretteur et l'action de toucher le doigt de l'examineur avec son index avec variation de la position de la cible (proche ou lointaine).

Une étude réalisée en 1993 ¹³ retrouvait un tremblement chez 38% des patients de la cohorte avec 6 % de cas sévère.

Tableau 1 : Epidémiologie du tremblement secondaire à une lésion de la sclérose en plaques.

<i>Etude</i>	Tremblement	Non remarqué par le patient	Invalidant
<i>Alusi</i> ¹¹ <i>Brain</i> : 2001	58%	20%	10% (17% de 58)
<i>Bauer Hanefeld</i> <i>1993</i> ¹³	38%		6%
<i>Pittock</i> ¹² : <i>Movement Disorders</i> : 2004	25%		3% (6)

Physiopathologie

Les lésions entraînant un tremblement mésencéphalique ou de Holmes sont la plupart du temps localisées au niveau du thalamus, du tronc cérébral ou du cervelet^{7, 10, 14} (Figure 2). Elles entraînent secondairement une dégénérescence des voies dento-rubro-olivaires ou cérébello-thalamo-corticales⁷. Le dysfonctionnement de la voie nigro-striée serait responsable d'une composante de repos⁸.

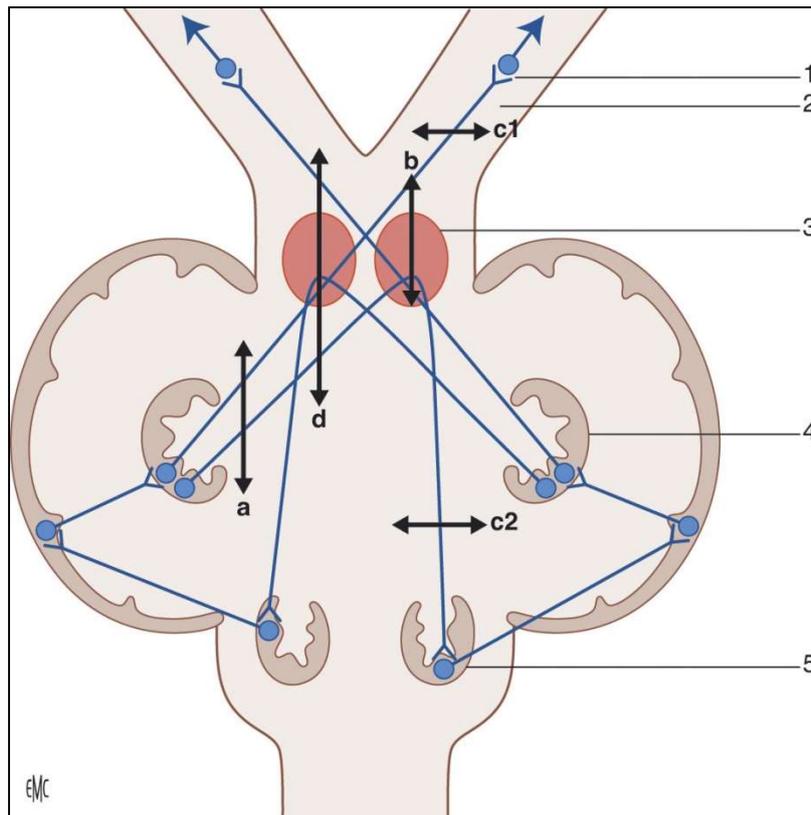
Des études réalisées chez le singe viennent conforter ces informations et nous montrent l'implication de la boucle rubro-olivo-cérébello-rubrale dans le tremblement postural^{15,16}.

Les corrélations topographiques lésionnelles dans les tremblements secondaires à la SEP sont difficiles à établir puisque les lésions démyélinisantes disparaissent avant l'apparition du symptôme ou sont trop nombreuses pour identifier laquelle est responsable du tremblement.

Figure 2 : Localisation des lésions dans le tremblement mésencéphalique et le tremblement de Holmes.

Figure issue d'un article sur les tremblements du traité EMC de neurologie écrit par E. Apartis et C.-P. Jedynak. ¹⁷

1. Relais thalamique (noyau ventral intermédiaire [Vim]); 2. Brachium conjunctivum ; 3. Noyau rouge ; 4. Noyau dentelé ; 5. Olive inférieure



La voie dento-rubro-olivaire est fréquemment impliquée dans la physiopathologie du tremblement. Il s'agit d'un triangle reliant le noyau dentelé au noyau rouge controlatéral par le pédoncule cérébelleux. Le noyau rouge communique avec l'olive bulbaire inférieure ipsilatérale par le tractus tegmental central. Ces trois structures sont des noyaux gris localisés respectivement dans le néocervelet, le pont et le bulbe.

Le noyau dentelé reçoit aussi des fibres provenant de l'olive bulbaire ipsilatérale après un relai au niveau du cervelet et projette vers le thalamus controlatéral.

L'olive inférieure envoie des informations par le faisceau olivo-spinal vers la moelle épinière et reçoit des informations par le noyau rouge ipsilatéral.

Lorsqu'une de ces structures est lésée comme décrit sur la figure 2 ¹⁷, un tremblement d'action prenant les caractéristiques du tremblement de Holmes, avec ou sans sa composante de repos, peut apparaître.

La lésion (a) des voies pédonculaires supérieures entraîne un tremblement homolatéral. La lésion (b) et les lésions (c1) et (c2), controlatérales à la lésion (a), provoquent le même tremblement. La lésion (d) est la source d'un tremblement bilatéral.

L'impact de ce tremblement sur le patient, ses activités quotidiennes comme l'écriture et son emploi, est parfois très important.

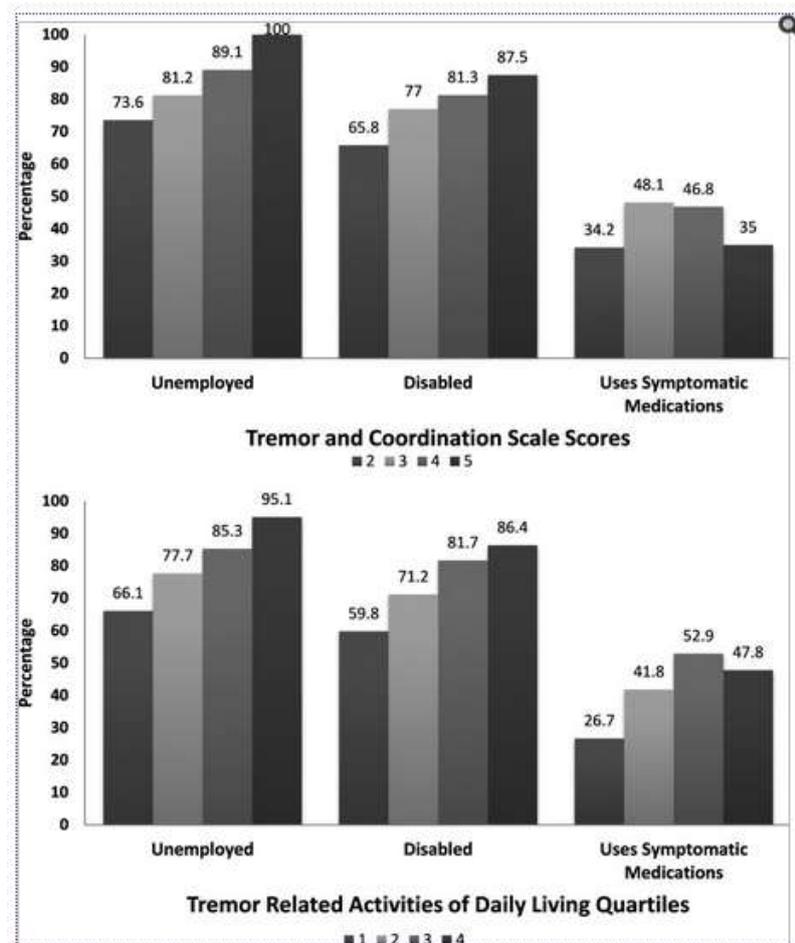
Retentissement

Une étude récente a permis d'évaluer le lien entre le tremblement et la qualité de vie des patients atteints de SEP. Un registre existe en Amérique du Nord, NARCOMS, « North American Multiple Sclerosis registry » ¹⁸ Il permet de distribuer deux fois par an à ses 36 000 participants atteints de SEP des questionnaires sur leur maladie.

Un questionnaire est consacré au tremblement et à sa sévérité « TACS : Tremor and Coordination Scale ». Il est coté de 0 à 5, 0 signifiant pas de tremblement, 1 : minimal, 2 : léger, 3 : modéré, 4 : sévère, 5 : incapacité totale.

Pour l'étude portant sur le tremblement ¹⁸, une spirale d'Archimède a été ajoutée avec ses consignes. On observe que quel que soit la gravité de la SEP, la sévérité du tremblement est corrélée à l'arrêt du travail et au degré de sévérité de handicap (Figure 3).

Figure 3 : Issue de l'article du registre NARCOMS portant sur le tremblement dans la SEP ¹⁸ Corrélation de la sévérité du tremblement au handicap, au travail et à la consommation de médicaments sur la figure du haut. Retentissement du tremblement sur les activités de la vie quotidienne sur la figure du bas.



Enregistrement du tremblement du membre supérieur

L'enregistrement myographique de surface vient compléter l'analyse clinique du tremblement.

Un article paru en 2000 dans la revue Neurology a démontré l'intérêt de l'enregistrement du tremblement par des électrodes de surface ¹⁹. Cette revue de la littérature a repris tous les articles parus sur le sujet avec notamment des études de phases III. Il apparaît possible de définir grâce

à cette technique, le motif ou pattern d'activité musculaire d'un tremblement et sa fréquence^{20,21}. Cette revue a permis de recommander avec un niveau de preuve de type C, l'enregistrement des mouvements anormaux (EMA) comme un outil acceptable pour l'analyse kinésilogique des mouvements anormaux, pour différencier les tremblements, les myoclonies et la dystonie et pour évaluer les troubles de la marche et de la posture.

L'examen consiste à enregistrer par électromyographie de surface l'activité musculaire et à l'aide d'un accéléromètre de mesurer la fréquence du tremblement au membre supérieur.

Des électrodes de surface sont disposées sur différents muscles du membre supérieur. Le choix des muscles est basé sur un examen clinique poussé et sur les données de la littérature.

L'enregistrement est réalisé au repos puis lorsque le patient exécute une série de positions d'attitude et d'action mettant en jeu chaque segment de membre. Ces mouvements élémentaires sont complétés par des épreuves fonctionnelles comme l'écriture, le port d'un verre et la spirale. Elles peuvent être adaptées à la plainte du patient.

A partir de l'EMG de surface et de l'accéléromètre, il est possible de déduire plusieurs paramètres du tremblement : sa fréquence, sa régularité, son activité rythmique, la synchronie ou l'alternance du mouvement, la présence de myoclonies associées positives ou négatives, la durée des bouffées et de possibles anomalies de type dystonique.

Nous partons du principe que le tremblement d'action est représenté par des insertions d'époques silencieuses dans ce qui aurait été une activité continue pour un muscle actif²².

Une analyse par la transformée de Fourier donne le spectre de fréquence de chaque tremblement.

Des analyses plus poussées permettent à présent de définir la vitesse de propagation du tremblement, ses circonstances d'apparition ou d'activation.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude publiée sur l'enregistrement polygraphique des muscles impliqués dans le tremblement mésencéphalique.

Traitements du tremblement mésencéphalique

Etant donné le manque de connaissances sur la physiopathologie du tremblement, il n'existe pas de traitement réellement efficace et aucune recommandation standard.

Traitement médical

Par analogie avec les tremblements essentiels, de nombreux agents pharmacologiques ont été essayés sur le tremblement d'action post-lésionnel dans de petites cohortes. La plupart des traitements tels que le propranolol, la primidone, le topiramate sont efficaces dans les formes modérées du tremblement. Pour d'autres traitements, l'efficacité est rapportée de manière anecdotique. Plusieurs articles ont montré l'efficacité de la carbamazépine ou de l'isoniazide sur les scores de tremblement ²³. La levodopa, utile dans le tremblement parkinsonien, est parfois efficace à très forte dose ^{8,24,10} notamment sur la composante de repos du tremblement de Holmes.

Efficacité

Le registre NARCOMS ²⁵ cité plus haut a permis d'évaluer l'effet des traitements dans les tremblements secondaires à la SEP. 238 patients soit 46.9% des patients interrogés utilisaient des traitements pour réduire les tremblements. Les classes de médicaments utilisés étaient des antiépileptiques (50,8%) et des benzodiazépines (46,2%).

La primidone entraînait une amélioration chez seulement deux réponders dans cette étude. L'utilisation de médicaments était associée à des taux accrus de chômage et d'invalidité. Moins d'un quart des patients sous traitement en tiraient un bénéfice pour des tremblements allant

de modérément à moyennement sévère. La majorité des patients avec un tremblement très invalidants ne prenaient pas de traitement.

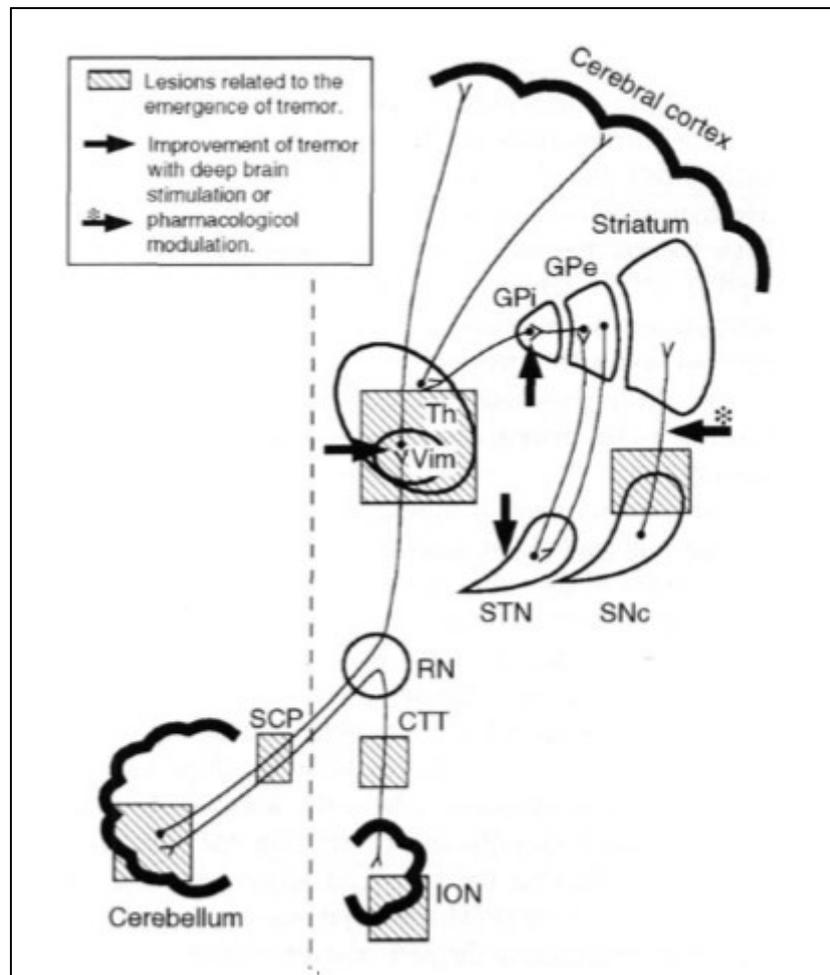
Recommandations actuelles

Il n'existe pas de recommandations en France sur les traitements du tremblement de Holmes ou du tremblement mésencéphalique.

Traitement chirurgical

La stimulation électrique à haute fréquence du noyau ventral intermédiaire du thalamus a également été proposée pour traiter les tremblements mésencéphaliques. Le contexte le plus souvent étudié est la SEP. Dans cette pathologie, la stimulation thalamique permet chez certains patients d'obtenir un bénéfice parfois important (87 % au maximum et 39 % en moyenne dans une étude récente ²⁶ sur le tremblement ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie ^{27, 28}). Toutefois, les résultats varient considérablement d'une étude à l'autre et d'un patient à l'autre dans une même étude. La proportion de non répondeurs est estimée entre 30 et 50 % et le bénéfice tend à s'estomper dans le temps ²⁹ malgré la reprogrammation du neurostimulateur.

Figure 4 : La voie dento-rubro-olivaire, la voie cérébello-thalamo-corticale et la voie nigro-striée. Cibles thérapeutiques médicamenteuses et chirurgicales ¹⁴.



Certaines équipes ont suggéré que la thalamotomie était plus efficace et permettait d’obtenir un effet plus stable dans le temps que la stimulation ^{30, 31, 32} sur le tremblement dans la SEP. Toutefois, le risque de déficits neurologiques définitifs (ataxie, déficit moteur, dysarthrie) reste un facteur limitant à l’utilisation de cette méthode thérapeutique en routine. Enfin, de manière ponctuelle, quelques patients semblent avoir tiré un bénéfice de stratégies de stimulation multi-électrodes (association de la stimulation du Vim et des noyaux Voa /Vop) ³³.

³⁴ L’expérience de la stimulation thalamique est limitée dans les autres étiologies de tremblements mésencéphaliques (secondaires à un traumatisme crânien ou un accident vasculaire cérébral par exemples) ^{35, 36}.

Recommandations actuelles

Depuis 2010, la stimulation cérébrale profonde est indiquée dans le cadre de tremblements sévères invalidants, rebelles aux traitements médicaux en particulier le tremblement essentiel.

La neurostimulation pourrait donc avoir une indication dans le tremblement de Holmes dès lors que le score ETRS (Essential Tremor Rating Scale) est supérieur à 25, que le tremblement est présent depuis plus d'un an et qu'il impacte sur la qualité de vie.

La méthode étant très invasive et son efficacité assez aléatoire, elle est réservée à un petit nombre de patients.

La toxine botulique

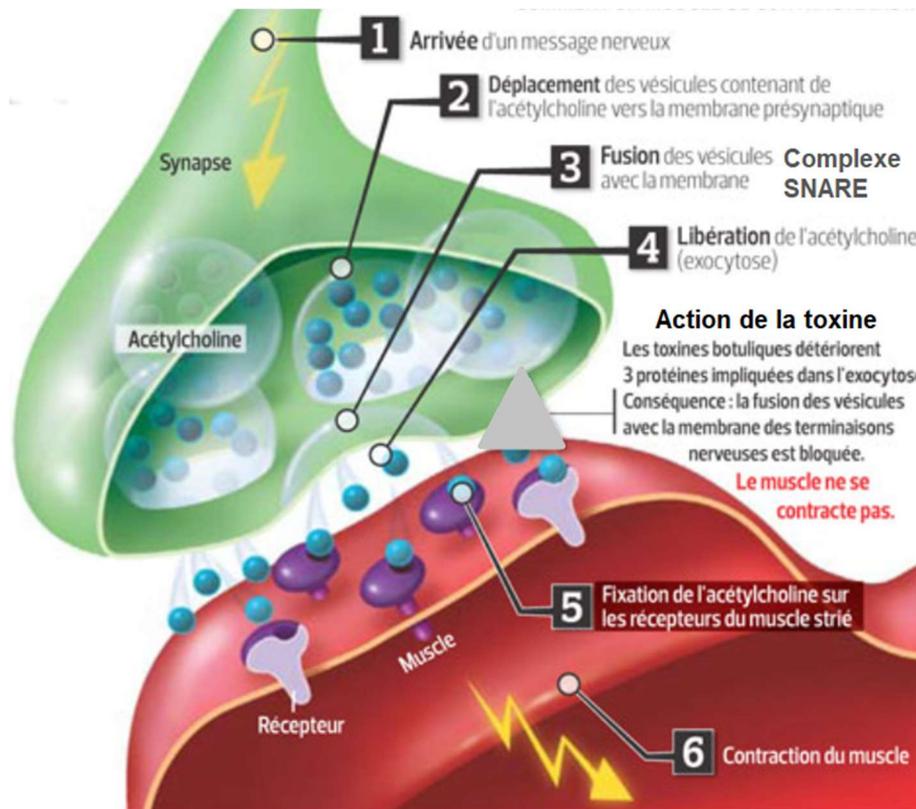
La toxine botulique est une neurotoxine sécrétée par différentes espèces de Clostridium, bactéries anaérobies retrouvées dans l'environnement. Elle fait partie des toxines les plus puissantes et est à l'origine d'une maladie appelée Botulisme.

Il existe 7 sérotypes de toxine : A, B, C, D, E, F et G. Les toxines A et B sont utilisées en thérapeutique.

Physiologie

Les différentes toxines botuliques inhibent la synaptobrevine et d'autres protéines apparentées appartenant au complexe SNARE. Celui-ci permet la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane cellulaire et l'excrétion des neurotransmetteurs dans la synapse (Figure 5).

Figure 5 : Effet de la toxine botulique sur la synapse de la jonction neuro-musculaire³⁷



Au niveau de la jonction neuro-musculaire, c'est l'acétylcholine qui est libérée dans la fente synaptique. La toxine botulique va cliver certaines protéines du complexe SNARE et empêcher la libération de l'acétylcholine. Cela a pour conséquence une paralysie du muscle. Cet effet est transitoire.

Efficacité

La toxine a de nombreuses indications thérapeutiques en tant que myorelaxant périphérique. Son efficacité est prouvée sur le blépharospasme, la dystonie cervicale et des membres supérieurs^{38, 39} avec un effet sur le long terme pour la toxine de type A. L'autre indication classique est la spasticité des membres supérieurs et inférieurs. Elle est également une option thérapeutique proposée dans le tremblement des mains^{40, 41, 42}. Il existe peu d'article sur le sujet : un cas rapporté⁴³ et deux études, l'une rétrospective⁴⁴ et l'autre prospective sur

les tremblements proximaux des membres supérieurs⁴⁵. Les trois ont montré une amélioration du tremblement après injections de toxine botulique. Dans l'étude de Kim⁴⁴, les injections étaient effectuées par deux neurologues dans les muscles proximaux du membre supérieur (le plus souvent le deltoïde pour un neurologue et le grand pectoral pour l'autre).

Le choix des muscles dépendait de l'évaluation clinique et les muscles étaient repérés par EMG avant injections. L'efficacité des injections était mesurée par une échelle fonctionnelle et on notait une amélioration marquée à modérée pour 63 % des patients ; faible pour 26% et nulle pour 11%. L'échelle comportait des tâches à effectuer de plus en plus difficiles comme la spirale, porter une tasse à la bouche et boire. La seconde étude de Van der Walt⁴⁵ évaluait l'efficacité de la toxine dans les tremblements des membres supérieurs chez les patients atteints de SEP. Les muscles étaient définis selon l'examen clinique avec des injections guidées par l'EMG pour une dose totale maximum de 100 unités (toxine botulique de type A (Botox ; Allergan Australia Inc.). Le critère de jugement principal était l'amélioration de deux points du score Bain Tremor Severity. Ce score mesure la sévérité du tremblement à travers des tâches motrices : écriture d'une phrase standard, dessin de la spirale d'Archimède sur un modèle ébauché avec la main dominante. L'étude distinguait 3 catégories de tremblement : tremblement sévère de 7 à 10 ; modéré de 4 à 6, faible de 0 à 3.

La différence entre le groupe toxine botulique et le groupe placebo était hautement significative pour les critères de jugement principaux à 6 et 12 semaines : Bain composite tremor score à 5/10 à t 0, variation de -2 dans le groupe toxine botulique et 0 dans le groupe placebo ($p < 0,0005$) à 6 et à 12 semaines ; Score d'écriture du Bain score : à 3/10 à t 0 ; variation de -1 à 6 et à 12 semaines dans le groupe toxine botulique et de 0 dans le groupe Placebo ($p < 0,05$) ; Dessin de la spirale d'Archimède : à 3/10 à T0 ; variation de -1 à 6 et 12 semaines dans le groupe toxine botulique et 0 à 6 et 12 semaines dans le groupe Placebo.

Les études diffèrent par la dose moyenne de toxine injectée allant de 18,3 à 46,6 unités pour le muscle grand rond dans la 1^{ère} étude à 83 unités de toxine botulique au total pour la seconde étude avec injections de 4 muscles en moyenne. Elles sont donc difficilement comparables d'autant que les scores cliniques et fonctionnels ne sont pas les mêmes.

Récemment, a été publiée une étude rétrospective sur la caractérisation clinique et paraclinique du tremblement de Holmes ¹⁰. Parmi les 29 patients de la cohorte, cinq étaient traités par injections de toxine botulique, deux avaient eu un bénéfice important, un avait eu un modéré et deux n'en avaient pas retiré de bénéfice. L'un des patients suivait ce traitement depuis 8 ans.

Effets indésirables

La toxine peut entraîner une réaction au point de ponction et l'installation d'un déficit moteur dans la zone où elle a été injectée. Ce déficit est transitoire et survient en général une quinzaine de jour après l'injection.

Recommandations actuelles

Les injections de toxine botulique ne sont pas recommandées dans le tremblement d'action mais elle est utilisée en pratique courante. Son manque d'efficacité nous semble en partie en rapport avec le manque de précision des injections guidées par la clinique seule.

C'est pourquoi nous avons souhaité mettre en place une nouvelle stratégie d'injection de toxine botulique guidée par enregistrement polygraphique et d'observer son efficacité sur le tremblement.

Les objectifs de notre étude sont :

- (i) D'étudier la pertinence d'une caractérisation des tremblements proximaux des membres supérieurs à partir d'un enregistrement polygraphique et
- (ii) De montrer qu'une technique d'injection de toxine botulique guidée par l'analyse semi-quantitative de l'activité musculaire obtenue par enregistrement polygraphique de surface (reposant sur l'analyse clinique du tremblement) est efficace comme traitement d'un tremblement d'action proximal du membre supérieur.

L'évaluation de l'effet reposera sur un critère analytique (échelle de tremblement FTMm) et sur un critère fonctionnel personnalisé (Canadian Occupational Performance Measure ou COPM) ^{46, 47}.

Les objectifs secondaires sont :

- La description clinique et neurophysiologique du tremblement de Holmes
- La description précise des groupements musculaires les plus souvent impliqués dans les tremblements mésencéphaliques de l'extrémité proximale du membre supérieur.

PREMIERE PARTIE. Population et méthodes

L'étude s'est déroulée d'août 2016 à juillet 2017 dans les hôpitaux de la Pitié Salpêtrière et Saint Antoine. Les patients étaient suivis habituellement dans le service de neurologie de la Pitié-Salpêtrière où se déroulaient les injections de toxine botulique. Il s'agit d'une étude en soins courants débutée après information à un comité de protection des personnes (CPP Paris VI). L'enregistrement du tremblement était réalisé dans le service d'explorations fonctionnelles de l'hôpital Saint Antoine (professeur Emmanuelle Apartis).

A. Population

Tous les patients traités par toxine botulique pour un tremblement d'action des membres supérieurs et dont les injections ont été réalisées sur la base d'un enregistrement polygraphique du tremblement ont été screenés pour cette étude. Toutes les étiologies de ce type de tremblement ont été considérées. Les patients étaient majoritairement suivis pour une SEP. Les autres tremblements étaient d'origine vasculaire ou traumatique.

Les critères d'inclusion étaient :

- La présence d'un tremblement d'action proximal invalidant des membres supérieurs ;
- L'indication à la réalisation d'injection de toxine botulique au niveau de l'extrémité proximale d'un membre supérieur posée par un neurologue expert dans la prise en charge des mouvements anormaux ;
- La non opposition au recueil et à l'exploitation des données cliniques pour la recherche.

Les critères de non inclusion étaient :

- Une injection de toxine botulique dans les 6 mois précédent l'inclusion ;
- Un déficit moteur proximal du membre supérieur à injecter (<4 sur l'échelle de 0 à 5) ;

- Une contre-indication à l'utilisation de la toxine botulique (pathologie de la jonction neuromusculaire, hypersensibilité connue à la toxine botulique de type A ou aux excipients de la préparation).
- Une grossesse déclarée ou retard de règles pour les femmes en âge de procréer ne prenant pas de contraception ;
- Un traitement anticoagulant concomitant.

B. Scores cliniques et fonctionnels du tremblement

1. Données démographiques et évaluation neurologique globale

Les données démographiques, les informations cliniques concernant l'histoire de la pathologie causale et celle du tremblement étaient recueillies à partir du dossier médical. Lors de la consultation prévue pour l'injection de toxine botulique un examen clinique avec enregistrement vidéo étaient systématiquement effectués. Les données cliniques collectées incluait :

- le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) pour tous les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) ⁴⁸.
- le score SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) afin d'évaluer l'atteinte cérébelleuse pouvant être associée au tremblement ⁴⁹.

2. Evaluation de la sévérité du tremblement et de son retentissement

La sévérité du tremblement était évaluée à partir de deux échelles :

- L'échelle de Fahn Tolosa Marin modifiée (FTMm) avec enregistrement vidéo : Cette échelle est divisée en deux parties.
 - o La première (partie A) évalue le tremblement dans différentes conditions, le repos, la posture et à l'action. Le tremblement est chaque fois coté de 0 à 4. La partie sur les membres supérieurs de l'échelle FTM⁵⁰ a été modifiée en ajoutant trois sous-parties, distale, moyenne et proximale du bras pour mieux détailler le tremblement (Annexe 1).
 - o La seconde (partie B) évalue le tremblement au cours de différentes tâches, l'écriture, le dessin d'une spirale et le transvasement de l'eau entre deux verres.

Un total est calculé à partir de la somme des sous-totaux (partie A plus partie B). (Annexe 1)

- L'échelle d'impression clinique globale (CGI) (Annexe 3) selon le patient et le médecin : Les sujets et le médecin devaient coter leur tremblement entre 0 et 10 au moment présent.

Afin de préciser le retentissement fonctionnel du tremblement, nous avons intégré à l'évaluation la COPM (Annexe 2)^{46,47}.

Cette échelle permet d'évaluer la performance et le degré de satisfaction pour dix activités de la vie quotidienne déterminées par le patient au début de l'étude et pour lesquelles le tremblement est un facteur de limitation fonctionnelle. La facilitation de ces activités peut être considérée comme l'objectif thérapeutique « personnalisé » des injections de toxine botulinique.

3. Injections de toxine botulique

Les injections de toxine botulique ont été réalisées après vérification de l'absence de contre-indications.

Les patients injectés étaient systématiquement revus lors d'une seconde consultation, environ 4-5 semaines après les injections, afin d'évaluer les effets des injections en utilisant les mêmes échelles que lors de la consultation initiale. Les effets indésirables liés aux injections étaient systématiquement recueillis.

Un consentement spécifique était recueilli pour la réalisation des enregistrements vidéo.

C. Enregistrement du tremblement et évaluation semi-quantitative des muscles impliqués

1. Technique d'enregistrement et choix des muscles enregistrés

Nous avons réalisé un enregistrement polygraphique de surface avec des électrodes métalliques de montage bipolaire AgCj/ Accéléromètre/ Filtres EMG : 20 Hz-500Hz, filtres Acc : 2Hz-100Hz.

Les muscles explorés étaient ceux les plus souvent injectés dans le contexte de tremblement d'action des membres supérieurs qui intéressent principalement les muscles proximaux du bras et ceux de l'épaule ^{44,45}:

- Les abducteurs du bras : Le sus-épineux et le deltoïde chef moyen.
- Les rotateurs externes : Le sous-épineux.
- Les rotateurs internes : Le grand rond, le deltoïde chef antérieur (également fléchisseur du bras) et le grand pectoral.

- Le biceps, fléchisseur de l'avant-bras et le triceps, extenseur de l'avant-bras.

Deux muscles distaux (extenseur et fléchisseur radial du carpe) étaient étudiés comme contrôle en faisant l'hypothèse que l'activité retrouvée sur ces muscles, qui ne sont jamais injectés en pratique du fait d'un risque important de déficit moteur pour de faibles doses de toxine botulique, pourrait être associés à un résultat insuffisant.

Une fois les électrodes posées que les muscles, les patients devaient effectuer plusieurs tâches identiques à celles faites pendant l'examen clinique :

- Le repos
- L'extension du poignet et la flexion extension-lente du poignet étudiant le tremblement distal
- Le miroir et la flexion-extension du coude étudiant le tremblement distal et proximal
- Le Bretteur, le Ballon et l'épreuve doigt-nez étudiant le tremblement proximal
- Les mains tendues
- Le verre à la bouche
- Le dessin de spirale à main levée
- Le test des verres

La durée de chaque enregistrement dans chaque condition était de 30 secondes.

2. Analyse semi-quantitative des muscles impliqués dans le tremblement

L'enregistrement polygraphique permettait de définir d'une part, la fréquence du tremblement, les muscles impliqués dans le tremblement et ses composantes (repos, posturale, action) et d'autre part de définir un score allant de 0 à 3 pour chaque muscle en rapport avec l'activité EMG de celui-ci pendant le tremblement.

0 : pas de tremblement

1 : activité EMG tremblante très peu ample et discontinue

2 : tremblement peu ample et continu ou ample et discontinue

3 : tremblement ample et continu

Chaque muscle était donc noté pour les treize conditions. Cette cotation semi-quantitative n'ayant jamais été utilisée, nous ne savions pas à priori si le meilleur reflet de l'implication d'un muscle donné dans le tremblement était : (i) la somme (cotation de 0 à 39) ou (ii) la moyenne (cotation de 0 à 3) des scores obtenus dans les 13 conditions. Les deux approches ont donc été testées.

Par ailleurs, afin d'étudier plus finement les propriétés de cette analyse en lien avec les caractéristiques cliniques du tremblement, nous avons défini un sous-score pour chacune des conditions classiques d'activation du tremblement (repos, posture et fonction)

Le choix des muscles à injecter était guidé par le classement des scores totaux et des sous-score (posture et fonction). Les cinq à six muscles les plus actifs étaient ainsi retenus sur la base de l'enregistrement polygraphique et de manière indépendante de l'analyse clinique.

L'enregistrement durait au total une heure en prenant en compte l'interrogatoire, la mise en condition et l'enregistrement proprement dit.

Figure 6 : Exemple d'analyse semi-quantitative des muscles impliqués dans le tremblement proximal à partir de l'enregistrement de 11 muscles dans 13 conditions.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Muscle MSG	Sus-ép	Deltoïde Moyen	Sous-épineux	Grand rond	Grand dorsal	Grand pectoral	Deltoïde antérieur	Biceps	Triceps	ECR	FCR	
Condition												
1	Repos	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	
2	Extension du poignet	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	
3	Flex/ext lente du poignet	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	
4	Miroir	2	2	2	2	1	1	3	2	2	2	
5	Flex/ext lente du coude	2	2	2	1	0	0	2	0	1	1	
6	Bretteur	3	3	2	1	1	2	2	2	2	3	
7	Ballon	3	3	3	1	1	3	3	1	3	1	
8	Mains tendues	3	3	3	2	2	3	2	3	2	2	
9	Epreuve doigt nez	3	3	3	2	2	1	2	3	3	2	
10	Verre à la bouche	3	3	3	2	2	3	3	2	3	2	
11	Spirale à main levée	3	3	3	2	2	1	3	2	2	1	
12	Frise	3	3	3	2	2	1	3	2	2	1	
13	Test des verres	3	3	3	2	2	3	3	2	3	2	
Sommes												
	Total R+ Postures (/24)	16	15	15	10	8	10	15	13	10	15	14
	Total Fonctions (/12)	12	12	12	8	8	6	12	12	8	10	6
	Total (/36)	31	30	30	20	18	17	30	27	21	28	22
Moyennes												
	Postures (2-8)	2,29	2,14	2,14	1,43	1,14	1,29	2,14	1,86	1,43	1,86	1,71
	Fonctions (10-13)	3,00	3,00	3,00	2,00	2,00	1,50	3,00	3,00	2,00	2,50	1,50
	Toutes conditions	2,38	2,31	2,31	1,54	1,38	1,31	2,31	2,08	1,62	2,15	1,69

Scores EMG	0	Pas de tremblement
	1	Tremblement très peu ample et discontinu
	2	Tremblement peu ample, continu ou ample et discontinu
	3	Tremblement ample et continu

D. Protocole d'injection de toxine botulinique

Les injections ont été réalisées avec de la Toxine Botulinique de type A selon les modalités habituelles dans le service. Nous avons utilisé de l'incobotulinumtoxin A (XEOMIN®). La dilution était de 100 unités dans 2 ml dans de sérum physiologique. Selon la législation en vigueur, les injections ont eu lieu dans le cadre d'une hospitalisation de jour soit en consultation. Les deux à cinq muscles les plus actifs sur les 11 enregistrés ont été sélectionnés et injectés. Le fléchisseur radial du carpe (FCR) et l'extenseur radial du carpe (ECR) n'étaient jamais injectés quel que soit leur niveau d'activité sur l'enregistrement du fait du risque de déficit moteur gênant. La dose totale maximale était de 200 UI. La dose pour chaque muscle était adaptée en fonction de l'activité des muscles en respectant la dose usuelle pour ces muscles (25 à 50 UI par muscle).

E. Déroulement de l'étude

Il s'agissait d'une étude pilote descriptive sur la technique d'injection de toxine botulinique au niveau de l'extrémité d'un membre supérieur guidée par l'enregistrement polygraphique.

Pour chaque patient, la séquence était la suivante :

- Consultation par un neurologue expert en mouvements anormaux posant l'indication d'injection de toxine botulinique après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion et des contre-indications.
- Réalisation de l'enregistrement polygraphique.
- Visite 1 (HDJ) pré-injection dans les 4 semaines suivant l'enregistrement :
 - o Evaluation vidéo du tremblement

- Signature du consentement
 - Echelle de FTMM
 - CGI
 - COPM
 - Réalisation des injections de toxine botulinique.
- Visite 2 (consultation) post-injection : 3 à 5 semaines après la visite 1
- Evaluation vidéo du tremblement
 - Echelle de FTMM
 - CGI
 - COPM
- Recherche des effets indésirables liés aux injections.

F. Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients sont répertoriées en nombre et pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne pour les variables quantitatives.

Une corrélation entre toutes les variables quantitatives de l'enregistrement et du score clinique FTMM ont été recherchée grâce au coefficient de corrélation de Spearman. Les muscles enregistrés ont été classé selon leur score moyen total lors de l'enregistrement.

Les différentes échelles avant après injections de toxine botulique ont été comparées selon le test de Wilcoxon (bilatéral) avec un intervalle de confiance de 95% et un $p < 0,05$. Toutes les analyses ont été réalisées avec SPSS (version 22).

DEUXIEME PARTIE. Résultats

A. Caractéristiques cliniques de la population

1. Données démographiques

Nous avons inclus onze patients dans l'étude dont 8 femmes et 3 hommes. Leur âge moyen (\pm écart type) était de 39,3 (\pm 13,1) ans. La durée d'évolution du tremblement était de 8,1 ans (Tableau 2). L'étiologie du tremblement était la SEP pour neuf patients (82%). Un patient (9%) avait eu un accident vasculaire cérébral et un autre (9%) un traumatisme crânien. Pour les patients atteints de SEP, la maladie évoluait depuis 14,3 ans (\pm 6,3) et le score EDSS était de 6,2 (\pm 1,6).

Tous présentaient un tremblement des membres supérieurs, le plus souvent bilatéral (72%). Il s'agissait dans tous les cas d'un tremblement proximal et distal présent à l'attitude et dans l'action. Les mouvements les plus impliqués dans le tremblement étaient la rotation de l'épaule, la flexion/extension du coude et la flexion/extension du poignet.

Deux des patients présentaient également un tremblement de repos en distalité et un autre avait un tremblement au membre inférieur.

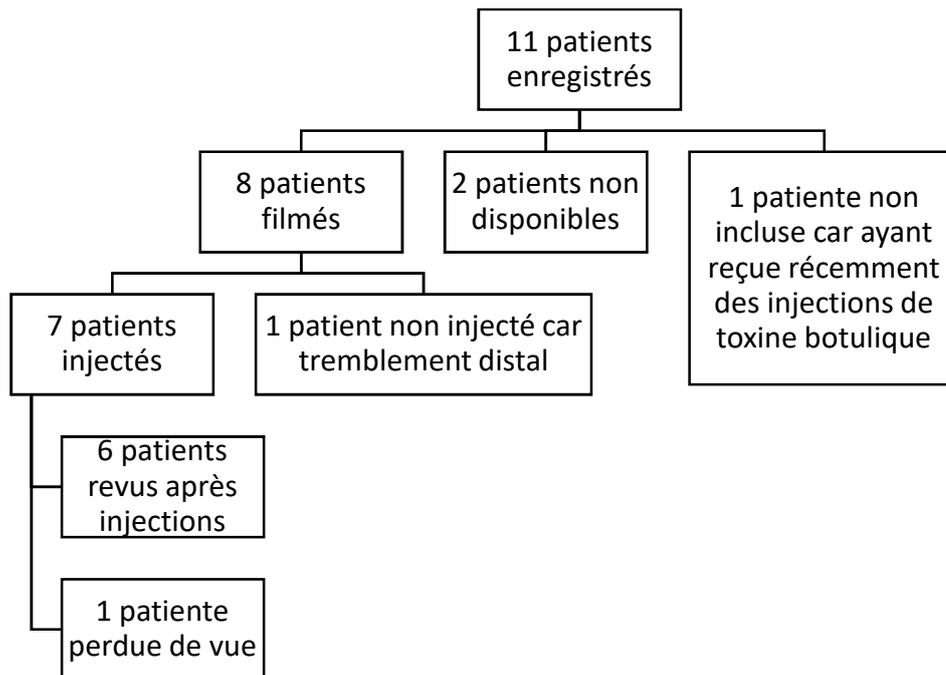
Sévérité et retentissement du tremblement

Chez les huit patients vus en consultation, la sévérité du tremblement évaluée grâce à l'échelle de FTMM était de 50,8 (\pm 8,9) sur 172. Parmi les sous-parties, le score moyen de cotation clinique était de 24,8 (\pm 4,8) sur 124, le score moyen de capacité manuelle était de 15,3 (\pm 4,1) sur 20 et le score moyen de gêne fonctionnelle était de 10,5 (\pm 5,9) sur 24. Si l'on se

concentrait sur le score moyen de cotation clinique du membre supérieur trembleur, nous obtenions un score moyen de 14 (\pm 6,4) sur 24.

La CGI était en moyenne à 17,3 sur 20 (\pm 1,6).

Figure 7 : Organigramme de l'étude



La COPM a été réalisée chez sept patients seulement. Pour une patiente seulement trois activités ont été retrouvées et pour deux patientes six activités au lieu de dix ont été choisies par les patients. Le score moyen (regroupant le score de performance et de satisfaction pour les activités choisies) était de 34,6% en moyenne avec un minimum de 0 et un maximum de 80% et un écart-type de 31.

La sévérité du tremblement n'était pas corrélée à un score faible de la COPM (coefficient de corrélation = -0,31). Il existait une meilleure corrélation avec la CGI (données non illustrées).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, cliniques et résultats du questionnaire COPM et de la CGI chez les patients présentant un tremblement au membre supérieur

	Cohorte
Effectif	11
Caractéristiques cliniques	
Sexe ratio (F/H)	8 / 3
Age, années	39,3 ± 13,2
Durée d'évolution du tremblement, années	8,1 ± 3,6
Score EDSS	6,2 ± 1,6
Score SARA	14,6 ± 7,3
Etiologie % (n)	
SEP	81 (9)
Autres	19 (2)
Traitement % (n)	91 (10)
Médicamenteux	72 (8)
Gabapentine	54 (6)
Propranolol	27 (3)
Levodopa	27 (3)
Clonazépam	18 (2)
Baclofène	9 (1)
Amitryptiline	9 (1)
Agonistes dopa	0
Toxine botulique	54 (6)
Neurochirurgie stéréotaxique	9 (1)
CGI	
Total	17,3 ± 1,6
Évaluée par le patient	9 ± 1,4
Évaluée par le médecin	8,3 ± 1,4
COPM	
Total (/100)	34,6 ± 31
Performance (/50)	16,5 ± 12
Satisfaction (/50)	16,9 ± 19

2. Traitements du tremblement

Sur le plan thérapeutique, dix patients sur onze avaient déjà essayé d'autres traitements. Huit avaient déjà pris des médicaments comme la gabapentine (54%), le propranolol (27%), la levodopa (27%), le clonazépam (18%), le baclofène (9%) et l'amitryptiline (9%) (Tableau 1). Une efficacité avait été retrouvée pour la gabapentine chez 3 patients traités (50%). Les doses allaient de 300mg à 2400mg par jour. Les autres médicaments n'étaient soit pas efficaces soit l'information n'avait pas pu être récupérée.

Deux patients ont été proposés pour la stimulation cérébrale profonde. Une patiente a été acceptée et a été implantée en mai 2013. La stimulation du noyau VIM droit a permis une diminution du tremblement d'environ 30% sans amélioration sur les gestes de la vie quotidienne.

Cinq patients, soit 45% des patients inclus, avaient déjà été traités par injections de toxine botulique et le traitement avait été efficace chez trois d'entre eux (60%) (évaluation subjective par le médecin et/ ou le patient). Les injections avaient été réalisées par deux opérateurs différents avec deux toxines différentes : Xeomin® dans 40% des cas et Dysport® dans 60% des cas (Tableau 3).

Tableau 3 : Protocoles d’injections de toxine botulique réalisés à La Pitié-Salpêtrière en cas de tremblement au membre supérieur.

Protocole / Patients							Dose totale
1	Biceps	Long supinateur					(Dysport)
3	Gd Dorsal	Gd pectoral					100UI (Dysport)
5	Sus-épineux	Sous-épineux	Gd pectoral	Long supinateur			130 UI (Xeomin)
7	Sus-épineux	Sous-épineux	Gd pectoral	Deltoïde post	Deltoïde moyen	Gd Rond	170 (Xeomin)
8	Sus-épineux	Sous-épineux	Gd pectoral	Gd rond			(Dysport)

Les muscles les plus souvent injectés étaient le grand pectoral (80%), le sus-épineux (60%), le sous-épineux (60%). Venaient ensuite le grand rond (40%) et le biceps (40%) et enfin le grand dorsal, le deltoïde moyen et le deltoïde postérieur (20%).

B. Caractérisation du tremblement selon l’enregistrement polygraphique

Dix des onze patients inclus dans l’étude ont été enregistrés selon le protocole décrit dans la partie matériel et méthode (voir pages 26 à 29). Un seul patient a eu un enregistrement différent en raison d’une présentation très proximal du tremblement. L’extenseur radial du carpe et le fléchisseur radial du carpe n’ont pas été enregistrés et remplacés par l’élévateur de la scapula et le trapèze. La fréquence moyenne du tremblement était de 3,5 – 3,9 Hertz avec un

écart-type de 0,72. Toutes les activités musculaires avaient une fréquence régulière avec des bouffées allant de 80 à 260 millisecondes avec 150 millisecondes en moyenne.

Une patiente présentait un tremblement d'action régulier de 5 Hz dans les mouvements de flexion/extension du poignet et du coude et plus lent dans l'attitude du bretteur avec une fréquence de 3hz pendant la dyskinésie volitionnelle d'attitude.

1. Muscles impliqués dans le tremblement

En classant les muscles selon leur score moyen total, étaient retrouvés du plus impliqués au moins impliqués le sus-épineux (1^{er}), le deltoïde antérieur (2^{ème}), le deltoïde moyen (3^{ème}), le sous-épineux (4^{ème}), le biceps (5^{ème}), le grand pectoral (6^{ème}), le grand rond (7^{ème}), le triceps (8^{ème}) et le grand dorsal (9^{ème}).

Pour tous les patients, la totalité des muscles enregistrés étaient actifs dans au moins une des conditions de posture ou de fonction. (Tableau 4).

Tableau 4 : Classement des muscles impliqués dans le tremblement

Muscles \ patient N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Rang final
Sus-épineux	2	3	1	1	3	2	2	4	5	2	1	1
Deltoïde antérieur	2	1	2	3	5	3	1	2	4	6	3	2
Deltoïde moyen	1	6	3	3	4	4	4	1	2	6	1	3
Sous-épineux	4	2	2	4	1	6	6	1	5	3	2	4
Biceps	3	4	4	2	2	8	3	6	4	1	4	5
Grand pectoral	6	1	9	3	3	5	3	6	3	5	4	6
Grand Rond	3	5	7	5	6	7	7	3	1	4	1	7
Triceps	5	8	6	4	6	1	5	5	4	7	5	8
Grand Dorsal	6	7	8	6	7	9	7	7	6	7	6	9

2. Pertinence des scores de sévérités du tremblement selon l'enregistrement polygraphique

La cotation semi-quantitative que nous avons mise en place, nous permet d'obtenir deux scores pour chaque muscle : (i) un score total sommé (STS) représentant la somme des cotations pour les treize activités demandées au patient lors de l'enregistrement et (ii) un score total moyenné (STM) représentant la moyenne des scores pour les treize activités réalisées.

Afin de définir un index synthétique de sévérité « électrophysiologique » du tremblement, pour chaque patient, nous avons moyenné les scores de tous les muscles et obtenu deux résultats, l'un représentant la moyenne des STS (que nous avons appelé index de sévérité des moyennes ou ISM) et l'autre représentant la moyenne des STM (que nous avons appelé index de sévérité des sommes ou ISS).

Ces deux index, tirés de l'enregistrement de l'activité musculaire du tremblement ont été comparés avec la cotation clinique du tremblement pour le membre supérieur considéré. Les deux index (ISM et ISS) étaient très fortement corrélés avec la sévérité clinique du tremblement (test de Spearman, Coefficients r à 1 et 0,90 $p < 0,0001$ et 0,002 respectivement) (Figures 8 et Tableau 5).

Tableau 5 : Corrélation entre l'échelle FTMm et les différents scores d'activité musculaire réalisés lors de l'enregistrement du tremblement.

Patient n°	Cotation clinique du tremblement limité au membre supérieur étudié (FTMm)	ISS	ISM
1	10	110,92	16,26
2	9	88,67	10,33
3	26	276,08	35,91
4	16	150,33	16,42
5	13	140,42	16,57
7	11	130,27	21,73
8	20	211,17	29,51
11	7	84	7,91
Coefficient de corrélation		1	0,90

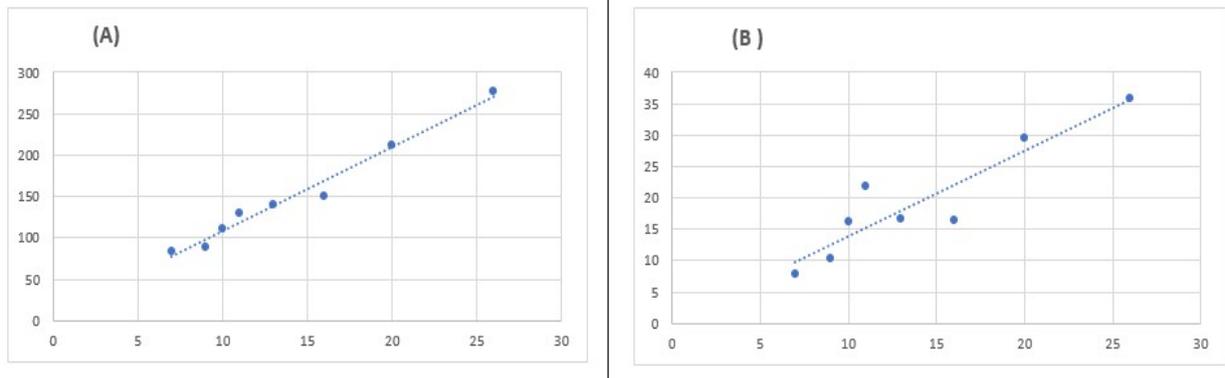
Ces résultats suggèrent que les index de sévérité du tremblement définis aussi bien sur la base de sommes que des moyennes des activités obtenues lors de l'enregistrement polygraphique constituent un reflet pertinent de la sévérité clinique du tremblement.

Les deux index (ISM et ISS) sont par ailleurs fortement corrélés entre eux (coefficient de corrélation de Spearman 0,93, $p = 0,0016$) et reflètent de manière équivalente la sévérité clinique.

Figures 8 : Corrélation entre la sévérité clinique et électrophysiologique du tremblement

(A) Droite de régression de l'index de sévérité des moyennes en fonction de l'échelle FTMM du tremblement (en abscisse).

(B) Droite de régression de l'index de sévérité des sommes en fonction de l'échelle FTMM du tremblement (en abscisse).



3. Exemple de cotation du score de tremblement en enregistrement polygraphique

Le tremblement était coté pour chaque muscle dans treize conditions différents (cf. pages 26-29).

0 : Pas de tremblement

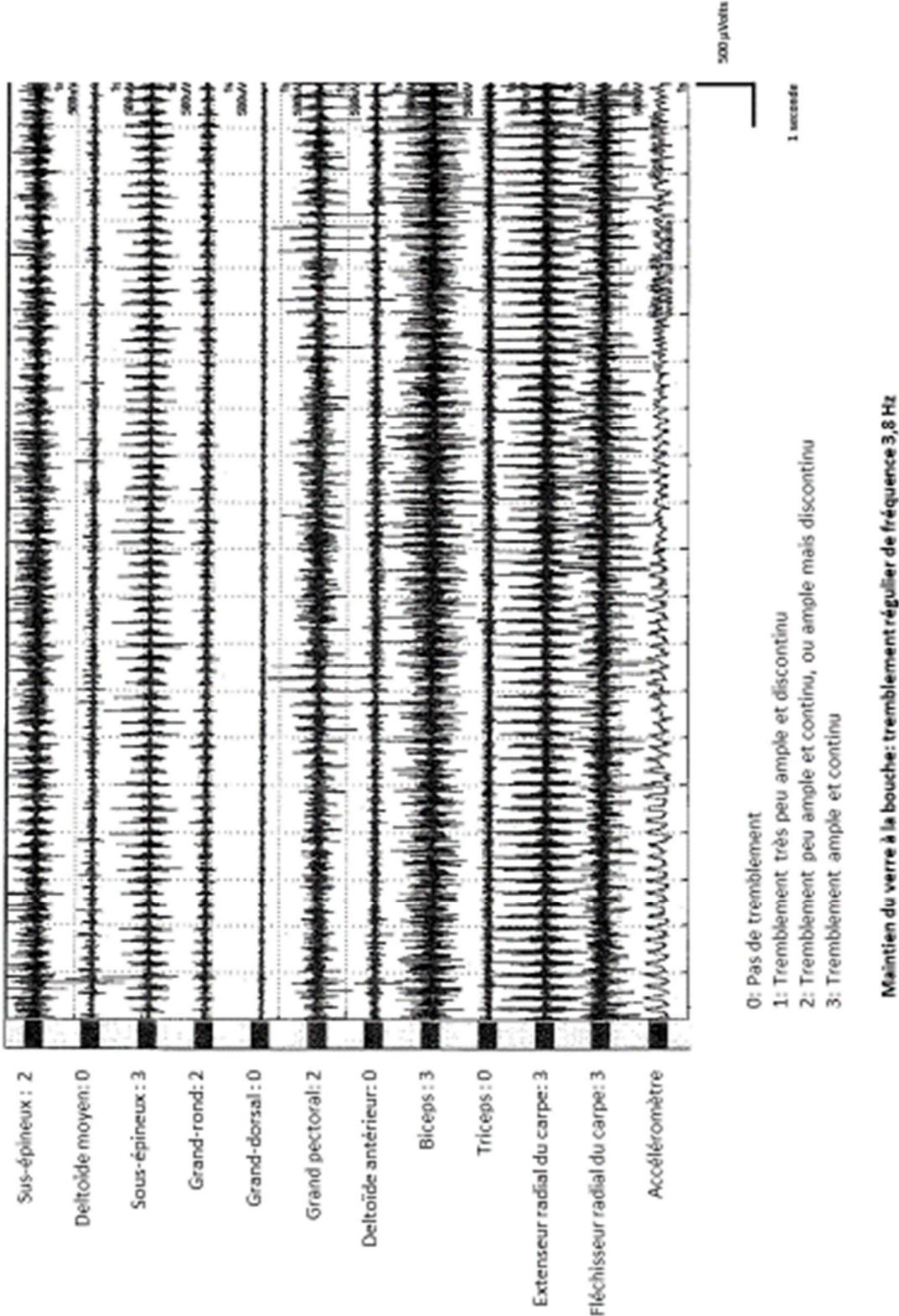
1 : Tremblement très peu ample et discontinu

2 : Tremblement peu ample, continu ou ample et discontinu

3 : Tremblement ample et continu

La figure suivante illustre les cotations 0, 2 et 3 (figure 9).

Figure 9 : Exemple de cotation du tremblement au cours d'un enregistrement polygraphique



C. Injections de toxine botulique guidées par l'enregistrement polygraphique

Un patient n'a pas reçu d'injection en raison d'une prédominance distale du tremblement. Deux patients n'étaient pas disponibles pour venir en consultation et une patiente avait reçu des injections de toxine dans les 6 mois précédents. Au total, sept patients ont été injectés sur les onze inclus dans l'étude. Les injections étaient réalisées dans un seul bras. En moyenne 4,6 muscles ont été injectés avec une dose totale de 130,7 unités (minimum 75 et maximum 175 unités) et une dose par muscle de 24 unités (minimum 16 unités et maximum 41 unités).

1. Influence de l'enregistrement polygraphique sur le choix des muscles

Le choix des muscles injectés a été conditionné par l'enregistrement du tremblement. Nous avons décidé que les muscles ayant la plus forte moyenne en score fonctionnel seraient ceux qui seraient injectés en partant du principe que ce score était le plus représentatif du tremblement. Nous avons comparé notre schéma d'injection à celui utilisé en routine (Tab. 6).

Sur les cinq patients ayant reçu préalablement des injections de toxine botulique aucun n'a eu le même schéma d'injection. Il existait des similitudes pour trois patients et un schéma entièrement différents pour les deux autres restants.

Tableau 6 : Comparaison des différents schémas d'injection de toxine botulique

Patient	Schéma sans enregistrement	Schéma avec enregistrement
N°1	Biceps Long supinateur	Sus-épineux Deltoïde moyen Deltoïde antérieur
N° 3	Grand dorsal Grand pectoral	Sus-épineux Deltoïde moyen Sous-épineux Deltoïde antérieur
N°5	Sus-épineux Sous-épineux Grand pectoral Long supinateur	Sus-épineux Sous-épineux Grand pectoral Biceps
N° 7	Sus-épineux Deltoïde moyen Sous-épineux Grand rond Grand pectoral Deltoïde postérieur	Sus-épineux Deltoïde moyen Grand pectoral Deltoïde antérieur Biceps Triceps
N°8	Sus-épineux Sous-épineux Grand rond Grand pectoral	Sus-épineux Deltoïde moyen Sous-épineux Grand rond Deltoïde antérieur

2. Efficacité des injections

Les patients ont été revus à un mois de la première injection.

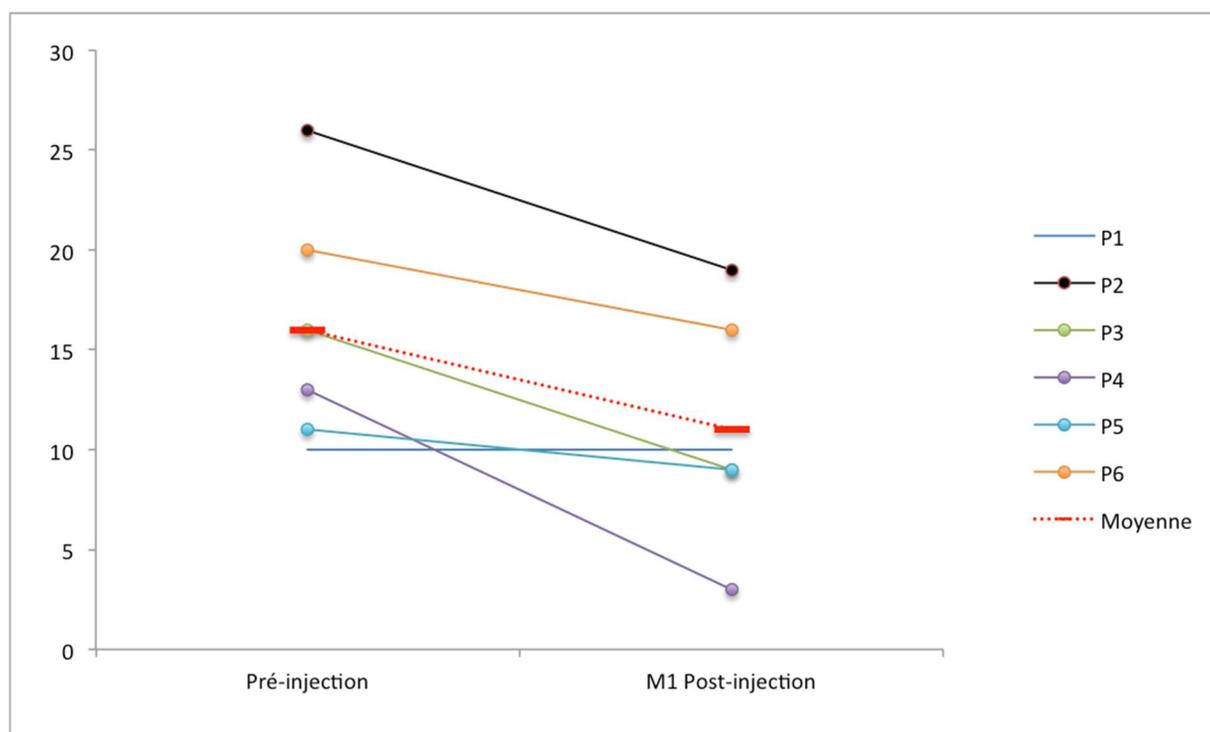
Score analytique

L'échelle FTMM a diminuée en moyenne de 7,4 points ce qui montre que le tremblement était moins sévère après injection de toxine botulique. Ce résultat est significatif. (Tableau 8). La cotation clinique centrée sur le membre supérieur trembleur s'est améliorée de 31,75%. Le score est passé en moyenne de 16 à 11 et cette baisse est significative (tableau 7 et figure 10). Tous les patients (sauf un seul chez qui il n'y a aucun effet) s'améliorent.

Tableau 7 : Evolution de la cotation clinique du tremblement au membre supérieur avant et après injection

	Avant toxine	Après toxine	% d'amélioration
	10	10	0%
	26	19	27%
	16	9	44%
	13	3	77%
	11	9	18%
	20	16	20%
Cotation clinique	16 ± 6,0	11 ± 5,7	31,25

Figure 10 : Cotation du tremblement au membre supérieur (échelle FTMM) avant et après injection de toxine botulique (p= 0,043).



Scores fonctionnels

L'échelle d'impression clinique globale était à 18 en moyenne avant injection et à 16,4 après injection de toxine botulique (non significatif) (Tableau 8).

La COPM était en moyenne à 26 avant les injections de toxines botuliques. Elle est remontée à 33,8 un mois après les injections. Cette échelle n'a pu être réalisée que chez quatre patients (Tableau 8).

Tableau 8 : Evolution des échelles avant injection de toxine botulique et un mois après.

	Avant Toxine botulique	Après Toxine botulique	p
Effectif	6	6	
Echelle FTMm			
Total (/ 164)	50,6 ± 4,32	43,2 ± 4,59	0,042
Cotation clinique (/124)	24,8 ± 1,97	20,2 ± 2,61	NS
Capacité manuelle (/16)	15,3 ± 1,67	12,7 ± 2,40	NS
Gêne fonctionnelle (/24)	10,5 ± 2,4	10,3 ± 2,44	NS
Cotation clinique au membre supérieur	16 ± 6,0	11 ± 5,7	0,043
CGI			
Total	18 ± 0,45	16,3 ± 0,98	NS
Évaluée par le patient	9,2 ± 0,5	8,3 ± 0,5	NS
Évaluée par le médecin	8,8 ± 0,4	8 ± 0,5	NS
COPM (4 patients)			
Total (/100)	26 ± 18,2	33,8 ± 15,1	NS
Performance (/50)	13,8 ± 7,0	16,5 ± 6,9	NS
Satisfaction (/50)	11,7 ± 11,6	17,0 ± 8,70	NS

3. Muscles injectés

Le groupe de muscle le plus injecté était celui impliqué dans l'abduction de l'épaule. En effet, le muscle sus-épineux a été injecté chez tous les patients et le deltoïde moyen a été injecté chez cinq patients soit 85%. Venaient ensuite les muscles impliqués dans la rotation de l'épaule avec

le sous-épineux injecté chez cinq patients et le deltoïde antérieur injecté chez six patients. Le biceps, le triceps et le grand pectoral ont été injectés chez trois patients et le grand rond chez deux patients. Le grand dorsal n'a jamais été injecté.

4. Tolérance des injections de toxine botulique

Un patient a présenté une faiblesse du bras droit un mois après les injections. Cette faiblesse n'était pas retrouvée au testing moteur mais était ressentie par le patient sans impact sur ses activités quotidiennes. Une patiente a fait un malaise vagal lors de la première injection de toxine botulique. Ce malaise ne s'est pas reproduit pour les autres injections.

TROISIEME PARTIE. Discussion

Cette étude a permis de mieux décrire le tremblement mésencéphalique qui reste une entité nosographique rare et complexe dont les limites sont mal définies. En complément de l'analyse clinique et dans l'objectif d'identifier les muscles impliqués dans le tremblement afin de cibler plus précisément les injections de toxine botulique, nous avons introduit une nouvelle méthode basée sur l'enregistrement polygraphique du tremblement.

Son principe était d'attribuer un score de tremblement dans plusieurs conditions pour chaque muscle impliqué. Cette approche a permis, d'une part d'avoir une description analytique des muscles intervenant dans chacune des postures / actions déclenchant le tremblement et d'autre part de calculer des index synthétiques de sévérité. A notre connaissance, ce type d'approche n'a jamais été mise en œuvre auparavant. Nous avons montré la pertinence des index de sévérité synthétiques en établissant leur corrélation à la sévérité clinique du tremblement évaluée avec le sous-score pour le membre supérieur considéré de l'échelle clinique de FTM universellement utilisée pour l'évaluation du tremblement ²⁷.

L'autre enseignement de notre étude est que les muscles cibles pour les injections de toxine botulique, définis à partir de l'enregistrement, diffèrent de ceux choisis en routine clinique. En particulier, la participation des deltoïdes moyens et antérieurs est souvent suggérée par l'enregistrement (Tableau 4) alors qu'ils sont peu injectés sur la base d'une simple analyse clinique.

Enfin, avec une diminution de 31,75% du score de tremblement sur l'échelle FTM au niveau du membre supérieur après injection de toxine botulique, notre étude pilote montre, sur un faible échantillon de patients, l'efficacité de ce traitement guidé par l'enregistrement de surface.

A. La population de l'étude

Un échantillon de patients atteints de SEP représentatif

Les patients recrutés étaient suivis à la Pitié-Salpêtrière. La majorité des patients inclus présentaient une SEP secondairement progressive avec un EDSS moyen à 6.

En plus du tremblement, ils avaient une ataxie cérébelleuse sévères et des troubles dysexécutifs. Deux patientes se déplaçaient en fauteuil roulant. Il existe peu d'étude sur les patients présentant un tremblement et une SEP mais nous avons tout de même trouvé le même profil de population que l'équipe d'Alusi dans l'article publié dans Brain en 2012 ¹¹. Notre objectif initial était d'inclure un maximum de patients quel que soit l'étiologie du tremblement mais nous avons manqué de temps et l'étude s'est donc focalisée sur les patients atteints de SEP (étiologie la plus fréquente de ce type de tremblement).

Les thérapeutiques

La plupart des patients de notre étude avaient essayé des traitements médicamenteux avec une efficacité modeste ou nulle. Une étude rétrospective récente a suggéré une efficacité importante de la L-Dopa sur des patients avec tremblement dits de Holmes ¹⁰ (dont la plupart avait des caractéristiques similaires à ceux de notre étude, sans nécessairement de composante de repos). En effet, parmi les 29 patients de l'étude, 24 (82,8%) avaient essayé la L-dopa avec un bénéfice chez 13 (54,16%) d'entre eux. Ce résultat pourrait justifier l'essai systématique de L-Dopa chez tous les patients présentant un tremblement de Holmes (ou un tremblement mésencéphalique). Dans notre population, trois patients seulement (29%) avaient utilisé ce traitement. Pour l'un d'entre eux, un délai trop court depuis l'instauration ne permettait pas de juger de l'efficacité. Les deux autres n'en ont pas retiré de bénéfice.

Un patient a également été traité par stimulation unilatérale du noyau Vim du thalamus sans efficacité. Pour les autres sujets, cette option thérapeutique a été discutée mais refusée compte tenu d'une ataxie cérébelleuse trop sévère.

Cette option thérapeutique est proposée aux patients ayant une SEP avec un tremblement du membre supérieur réfractaire au traitement médical. Elle est évaluée et proposée aux patients depuis les années quatre-vingt-dix ⁵¹ et a montré son efficacité par rapport à la thalamotomie qui était réalisée avant dans ce type de situation.

Cette chirurgie est très efficace sur le tremblement de repos, le tremblement positionnel, le tremblement d'action, les capacités manuelles comme écrire et les gestes fonctionnels comme manger et boire seul ^{21, 26, 52}. Le bénéfice atteint 87% au maximum et 39% en moyenne ²⁶ ce qui permet parfois une reprise de l'alimentation de façon autonome ou la reprise de l'écriture et l'amélioration de la qualité de vie. Chez les patients qui n'auraient pas eu une amélioration par stimulation du noyau ventral intermédiaire, il peut être proposé d'autres cibles du thalamus comme le noyau « ventralis oralis posterior nucleus (VIM) » ou « ventralis oralis anterior (VOA) /ventralis oralis posterior (VOP) » ^{33,34}.

Cependant, il existe des risques et des effets indésirables qui nécessitent une sélection rigoureuse des patients avant d'envisager la chirurgie. Le principal risque est une poussée de SEP en post-opératoire. Un recul sur la stabilité clinique et radiologique est nécessaire avant d'envisager la chirurgie. Malgré cette évaluation très poussée en pré-chirurgical, certains patients font tout de même des poussées de SEP alors que l'EDSS moyen est déjà très élevé ²¹.

L'autre risque principal est la révélation d'une ataxie cérébelleuse après amélioration du tremblement. Ainsi, chaque patient doit avoir au cours de son examen clinique une recherche d'hypotonie par la manœuvre de Stewart-Holmes et une présence plus que modérée entraîne un refus de chirurgie ⁵².

Enfin comme pour d'autre traitement du tremblement, l'attente du patient va parfois au-delà de l'amélioration du tremblement et certains sont déçus par la chirurgie car celle-ci ne vient pas améliorer les autres handicaps comme les troubles visuels, les troubles des fonctions urinaires ou cognitifs.

Elle reste un traitement nécessitant une discussion collégiale entre neurologue, neurochirurgien et radiologue, avec une préparation lourde et des risques post-opératoire non négligeables.

Limite des cotations individualisées

Au-delà du bénéfice analytique sur les échelles de tremblement, nous souhaitons évaluer l'impact fonctionnel des injections de toxine botulique (guidées par l'enregistrement polygraphique). Afin de proposer une approche individualisée, nous avons choisi deux échelles la CGI et la COPM centrées sur le patient.

Même si ces choix paraissaient théoriquement séduisants, l'utilisation de la COPM s'est révélée problématique du fait de sa complexité.

Dans notre étude, sur les sept patients interrogés, quatre ont réussi à remplir correctement l'échelle. Trois n'ont pas réussi à trouver un nombre suffisant de tâches en raison d'une autonomie très diminuée et d'un manque d'activité. La durée d'évolution du tremblement étant très longue (en moyenne 8, 1 ans ($\pm 3,6$)), une partie des patients avaient donc appris à compenser, en limitant l'utilisation de leur bras trembleur.

Un mois après l'injection, quatre patients ont pu réaliser le questionnaire de la COPM et la plupart du temps pour répondre que rien ne semblait avoir changé dans leur quotidien. Une

patiente avait modifié son environnement pendant l'étude et n'avait plus à réaliser les activités identifiées lors de l'évaluation initiale.

Il est probable que les troubles cognitifs de notre population ont constitué une limite à l'utilisation pertinente de cette échelle car ils interféraient avec le choix des activités, le jugement sur la performance et la satisfaction ainsi que sur la mémoire nécessaire pour juger d'un éventuel changement.

De manière intéressante, un des patients est venu accompagné de sa mère (aidante principale) lors des deux consultations pré et post-injections. Son appréciation subjective (non retenue dans l'étude) suggérait un impact positif des injections sur l'autonomie dans la vie quotidienne, ce qui était congruent avec l'amélioration clinique sur les échelles analytiques mais différait de la perception du patient (absence de bénéfice ressenti).

La COPM a déjà été utilisée dans des populations de patients neurologiques (avec altération de l'autonomie et troubles cognitifs) dans des études visant à démontrer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde chez des enfants ou des jeunes adultes dystoniques. Les conditions de réalisation de l'échelle ne sont pas décrites en détail mais compte tenu de l'âge des patients (3 à 17 ans) les parents ont été en première ligne dans l'évaluation⁵³. Quoiqu'il en soit, les auteurs ne mentionnent pas de difficultés particulières avec son utilisation et considèrent au contraire qu'il s'agit d'un outil pertinent pour évaluer un bénéfice fonctionnel fin⁵³. Cette première expérience avec l'utilisation de la COPM dans notre étude pilote n'incite pas à la proposer comme critère principal dans une recherche ultérieure. Dans tous les cas, sa passation devrait être faite systématiquement en présence d'un aidant.

Tremblement mésencéphalique ou tremblement de Holmes que reste-t-il ?

D'après les évaluations cliniques réalisés en consultation et lors des injections de toxine botulique, nous avons constaté un tremblement de repos chez deux patients de notre cohorte. Selon nos définitions initiales (page 8), il y aurait donc deux tremblements de Holmes et neuf tremblements mésencéphaliques.

Le tremblement était toujours régulier et sa fréquence moyenne était de 3,9 Hertz au maximum, donc inférieure à 4,5 Hertz selon la définition du tremblement de Holmes proposée en 1998 ¹.

B. L'enregistrement de surface

La stratégie des injections de toxine botulique

Dans notre étude, nous avons pris le parti de ne pas tenir compte de l'examen clinique pour choisir les muscles à injecter. Chaque protocole était individualisé et dépendant de l'enregistrement polygraphique réalisé avant la consultation. Il n'existe à notre connaissance, aucune étude utilisant cette approche. Celle-ci est soutenue par une étude récente et rétrospective, portée sur le tremblement des membres supérieurs. Les protocoles de deux neurologues étaient repris pour en vérifier l'efficacité. Les auteurs soulignaient une disparité importante entre les deux médecins liés à leur pratique respective. Par exemple, l'un injectait à chaque fois le deltoïde et l'autre ne l'injectait jamais.

L'enregistrement polygraphique vient apporter de nouvelles informations sur le tremblement et nous montre qu'un protocole unique appliqué systématiquement ne suffit pas pour diminuer le tremblement chez les patients.

Par ailleurs, nous avons choisi de limiter la dose totale de toxine botulique à 200 unités. Les patients ont reçu en moyenne 130, 7 unités ce qui est loin de notre limite fixée. Ce choix est plus approprié que la limite de 100 unités fixée dans l'étude de Van Der Walt ⁴⁵. Ils avaient retenu cette dose comme un facteur limitant dans leur étude et conseillaient une dose plus importante.

Les mouvements et les muscles impliqués dans le tremblement.

Par rapport au choix des muscles cibles pour les injections de toxine botulique sur la base de l'examen clinique, la prise en compte des données de l'enregistrement polygraphique a conduit à intégrer le deltoïde (chef moyen et/ou antérieur) dans le schéma d'injections. Il a été injecté chez 6 patients sur 7 (85%) alors qu'il n'avait pas été retenu chez les patients ayant déjà reçu des injections préalablement à notre étude.

De la même manière, dans les deux études évaluant l'efficacité des injections de toxine botulique dans les tremblements proximaux des membres supérieurs, on observe des schémas d'injections très différents de ceux choisis pour nos protocoles. En particulier le deltoïde n'a été ciblé que chez 6 patients sur 19 (32%) ⁴⁴ et 4 sur 33 (12%) ⁴⁵. Pour le même mouvement d'abduction-adduction, on lui préfère souvent le sus-épineux, injecté par exemple chez 9 patients sur 19 (42%) dans l'étude Kim. Ce choix pourrait être expliqué par la fonction du sus-épineux, classiquement considéré comme le « starter » du mouvement d'abduction. De ce fait, son affaiblissement pourrait être suffisant pour limiter ce mouvement sans impliquer le deltoïde. L'autre explication pourrait être la crainte d'induire un déficit moteur de l'abduction de l'épaule en injectant le deltoïde. Cinq personnes parmi nos patients ont reçu des injections dans ces 2 muscles synergiques sans effets indésirables notables et avec une réponse clinique favorable.

Dans l'étude de Van der Walt ⁴⁵, ni le deltoïde, ni le sus-épineux ne sont injectés, ce qui semble justifié par la description clinique du tremblement, caractérisée par une rotation et par une faible implication du mouvement d'abduction-adduction (il n'y a pas eu d'enregistrement polygraphique dans cette étude) électrophysiologique.

Dans notre étude, la description clinique est également celle d'un tremblement avec un mouvement principalement en rotation alors que l'enregistrement « démasque » la composante en abduction-adduction. On peut supposer que le deltoïde n'est pas souvent injecté en raison de la difficulté à distinguer le mouvement d'abduction-adduction de la rotation à l'œil nu et d'orienter ensuite les injections de toxine dans ce sens.

Efficacité des injections de toxine botulique : amélioration du score de tremblement mais pas des échelles fonctionnelles

Notre étude a permis de mettre en évidence une efficacité des injections de toxine botulique guidée par l'enregistrement polygraphique sur le tremblement proximal du membre supérieur malgré la petite taille de l'échantillon. Nous avons obtenu une diminution moyenne de 31,75% du score de tremblement sur l'échelle FTM. L'amélioration portait sur le tremblement postural et le tremblement d'action pour le membre supérieur injecté.

Dans l'étude de Van Der Walt ⁴⁵, il y avait une amélioration statistiquement significative du score de Bain total, du score du tremblement postural, du tremblement cinétique (Diminution de 2 points sur 10 en moyenne du score Composite du tremblement de Bain ⁵⁴), de la spirale (diminution d'un point en moyenne sur dix) et de l'écriture (diminution d'un point en moyenne soit également).

Il existe une étude prospective d'orthèses dynamiques versus placebo posées pendant 9 semaines chez des patients ayant une SEP et de tremblement au membre supérieur ⁵⁵. Dans le groupe placebo, l'échelle FTM diminue de 1 point en moyenne (16,5 devient 15,5 $p=0,31$), la baisse est observée uniquement sur la sous-partie C, la gêne fonctionnelle, qui passe de 10,5 en moyenne à 9,5. Il existe donc un effet placebo sur le tremblement mais qui semble peu important.

Nous n'avons pas réussi à démontrer de diminution significative du tremblement sur le score fonctionnel qui comprenait l'écriture, la spirale et le test des deux verres. De plus, le bénéfice fonctionnel évalué avec la COPM et la CGI était faible voire nulle. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Van Der Walt ⁴⁵ et de Miller ⁵⁵ chez des patients atteints de SEP. Les injections de toxine botulique ont permis d'améliorer statistiquement le tremblement postural et cinétique mais pas la qualité de vie dans l'étude de Van Der Walt (l'équipe médicale avait pourtant choisi un test différent du nôtre, le QUEST, test centré sur le tremblement ⁵⁶)

Cette non efficacité sur le score fonctionnel pourrait s'expliquer par l'implication des extenseurs et fléchisseurs du carpe, systématiquement observée, dans le tremblement (données non illustrée).

Ces muscles distaux n'ont pas été injectés dans notre étude en raison d'un risque de déficit moteur. La persistance d'un tremblement distal sévère pourrait rendre compte de l'absence de bénéfice fonctionnel. Il aurait été intéressant d'évaluer l'effet des injections de toxine ciblant les muscles proximaux avec un échantillon plus large de patients ayant un tremblement limité à l'épaule. D'autres groupes ont inclus le fléchisseur et l'extenseur du carpe dans leurs schémas d'injection.

Enfin, nous avons retrouvé un faible taux d'effet indésirable par rapport aux autres études. Un seul patient (9%) a présenté une faiblesse du bras contrairement à l'étude de Van der Walt⁴⁵ (42%) et l'étude de Kim⁴⁴ (4 patients sur 19 soit 21%).

C. Limites de l'étude thérapeutique

Parmi les deux études réalisées sur les tremblements des membres supérieurs, l'une a été réalisée en aveugle et randomisée contre placebo ⁴⁵ et l'autre est une étude rétrospective ⁴⁴.

Nous avons réalisé une étude prospective mais nous n'avons pas pu la réaliser en double aveugle ni de manière contrôlée (contre placebo ou en référence à une technique d'injection classique, guidée par la clinique). Cependant, tous les patients ont été filmés avant et après injection de toxine botulique. Chaque vidéo a été revue par un investigateur unique et en aveugle pour coter l'échelle FTM. Toutefois, il est intéressant de noter que l'effet placebo était faible ou nul dans une population similaire dans l'étude contrôlée de Van der Walt évaluant l'effet de la toxine botulique ainsi que dans celle de Miller testant l'effet des orthèses sur le tremblement de la SEP ^{45,55}. De plus, le nombre de patient est très faible, il est le reflet d'une part, de la rareté du symptôme et d'autre part d'une difficulté de recrutement lié au manque de moyen et de temps. Dans les principales études publiées ^{27, 31, 44, 45,51,52}, les échantillons sont un peu plus grands (n = 9 et N = 23).

Dans notre étude, l'évaluation de l'efficacité des injections de toxine botulique a été réalisée un mois après les injections. Il aurait été intéressant d'observer l'effet à trois mois de l'injection comme réalisé dans l'étude de Van Der Walt ⁴⁵

Il aurait également été pertinent de tenir compte de la fréquence du tremblement car un rapport de cas a montré récemment que l'injection de toxine botulique diminuait le tremblement de Holmes et diminuait la fréquence du tremblement postural et cinétique. La fréquence serait à étudiée car elle est dite robuste dans le tremblement ⁵⁷.

Conclusion

Ce travail préliminaire a permis de développer une nouvelle approche d'analyse du tremblement mésencéphalique fondée sur l'enregistrement polygraphique et de suggérer son intérêt dans la stratégie thérapeutique des injections de toxine botulique.

Notre travail montre la pertinence des index de sévérités de l'enregistrement polygraphique en établissant une corrélation à la sévérité clinique du tremblement évaluée par l'échelle de Fahn Tolosa Marin modifiée (coefficient de corrélation R selon le test de Spearman = 1 et 0,90 et $p < 0,0001$ et $0,002$).

Grâce à cette étude, l'activité des différents muscles de l'épaule a pu être caractérisée, la diversité des localisations musculaires du tremblement et l'implication de muscles rarement considérés comme des cibles thérapeutiques pour la toxine botulique ont été soulignées.

De fait, la stratégie d'injection de toxine botulique a été adaptée à l'enregistrement et s'est montrée très différente des pratiques usuelles.

Grâce à ces résultats, la stratégie d'injection de toxine botulique adaptée entraîne une amélioration significative du score analytique à un mois de l'injection (Echelle FTMM totale : Moyenne \pm Ecart Type : $50,6 \pm 4,32$ avant injection de toxine botulique ; $43,2 \pm 4,59$ après injection de toxine botulique ; $p = 0,042$ significatif).

On observe une amélioration de 31,57 % en moyenne du tremblement sur la cotation clinique ciblée sur le tremblement.

Ainsi, la stratégie d'injection de toxine botulique devrait inclure l'enregistrement polygraphique pour cibler les muscles à traiter.

D'après les données de cette étude pilote, une nouvelle étude randomisée en aveugle sera mise en place en comparant cette stratégie d'injection de toxine botulique à la pratique usuelle.

Bibliographie

1. Deuschl, Günther, Peter Bain, Mitchell Brin, and Ad Hoc Scientific Committee. « Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. » *Movement Disorders* 13 n°. suppl 3 (3 septembre 1998): 2–23.
2. Benedikt M. « Tremblement Avec Paralyse Croisée Du Moteur Oculaire Commun. » *Bulle médicale* 3 (1889) : 547–48
3. Gordon, Holmes. « On Certain Tremors in Organic Cerebral Lesions » *Brain* 27 (1904), 327–75.
4. Souques, M, M Crouzon, and I Bertrand. « Révision Du Syndrome de Benedikt À Propos de L'autopsie D'un Cas de Ce Syndrome. Forme Trémoro-Choréo-Athétoïde et Hypertonique Du Syndrome Du Noyau Rouge. » *Rev Neurol* 2 (1930) : 377–417.
5. Chiray, M., C. Foix, and I. Nicolesco. « Hemi-Tremblement Du Type de La Sclérose En Plaques Par Lésion Rubro-Thalamo-Sous-Thalamique. Syndrome de La Région Supero-Externe Du Noyau Rouge Avec Atteinte Silencieuse Ou Non Du Thalamus. » *Rev Neurol* 14 (1923) : 173–91
6. Verger H, Desqueyroux M. « Syndrome simulant la sclérose en plaques avec tremblement intentionnel dans un cas de néoplasie de la région protubérantielle. *Rev Neurol* (1910); 66:67 1-672.
7. Masucci, Elmo F., John J. Kurtzke, and Nirmal Saini. « Myorhythmia: a widespread movement disorder clinico pathological correlations. » *Brain* 107, no. 1 (1er Mars 1984): 53–79.
8. Remy, P, A de Recondo, G Defer, C Lic'h, P Amarenco, V Plante-Bordeneuve, M-H Dao-Castellana, et al. « Peduncular 'Rubral' Tremor and Dopaminergic Denervation: A PET Study » *Neurology*, 45, no. 3 (Mars 1995): 472–77.

9. Gajos, A., A. Bogucki, M. Schinwelski, W. Sołtan, M. Rudzińska, S. Budrewicz, M. Koszewicz, et al. «The Clinical and Neuroimaging Studies in Holmes Tremor. » *Acta Neurologica Scandinavica* 122, no. 5 (2010): 360–66.
10. Raina, Gabriela B, Maria G Cersosimo, Silvia S Folgar, Juan C Giugni, Cristian Calandra, Juan P Paviolo, Veronica A Tkachuk, et al. «Holmes Tremor: Clinical Description, Lesion Localization, and Treatment in a Series of 29 Cases. » *Neurology* 86, no. 10 (8 mars, 2016):
11. Alusi SH, Worthington H, Glickman S, Bain PG «A study of tremor in multiple sclerosis» *Brain*, n°. 124 (Avril 2001): 720-30
12. Petcock, S. J., MD, Robyn L., McClelland, PhD, Mayr W. T., MD, Rodriguez M., MD, Matsumoto J., MD « Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted county population. » *Movement Disorders*, Vol. 19, no. 12 (2004): 1482 – 1485.
13. Bauer HJ, Hanefeld FA. « Multiple sclerosis: its impact from childhood to old age. » *Philadelphia: W.B. Saunders* (1993): 1-15, 68-69, 157.
14. Vidailhet, Marie, Charles-Pierre Jedynak, Pierre Pollak, and Yves Agid. «Pathology of Symptomatic Tremors» *Movement Disorders* 13, no. Suppl. 3 (1998): 49–54.
15. Larochelle L, Bedard P, Boucher R, et al. « The rubro-cerebello- rubral loop and postural tremor in the monkey. » *J Neurol Sci*: 1 n°1 (1970):53-64.
16. Chadre JC. Larochelle L, Poirier LJ. « Parkinsonian akinesia, rigidity and tremor in the monkey. » *Neurol Sci* 28 (1976) :147-157.
17. Apartis E, Jedynak CP. «Tremblements» EMC – Neurologie Vol 10, no. 4 (2013): 1 – 17 [Article 17 – 010 – A – 10]
18. Rinker, John R, Amber R Salter, Harrison Walker, Amy Amara, William Meador, et Gary R Cutter. « Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry : a cross-sectional survey » *BMJ Open* 5, n° 1 (8 janvier 2015).

19. Pullman, S.L., D.S. Goodin, A.I. Marquinez, S. Tabbal, et M. Rubin. « Clinical utility of surface EMG : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology ». *Neurology* 55, no. 2 (25 juillet 2000) : 171-77.
20. Elble RJ, Koller WC. « Tremor. » *Baltimore : The Johns Hopkins University Press*, (1990).
21. Elble RJ. « Physiologic and essential tremor. » *Neurology* 36 (1986) :225–231.
22. Bain, P. « A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with tremor. » *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 56, n° 8 (1 août 1993) : 839.
23. Sabra AF, Hallett M, Sudarsky L, Mullally W. « Treatment of action tremor in multiple sclerosis with isoniazid. » *Neurology* 32, no. 8 (Août 1982): 912 – 3.
24. Alqwaifly, Mohammed. « Treatment responsive Holmes tremor : case report and literature review ». *International Journal of Health Sciences* 10, n° 4 (octobre 2016) : 558-62.
25. Meador, William, Amber R. Salter, and John R. Rinker. «Symptomatic Management of Multiple Sclerosis–Associated Tremor Among Participants in the NARCOMS Registry. » *International Journal of MS Care* 18, no. 3 (October 22, 2015) : 147–53.
26. Zakaria, Rasheed, Gireesh Vajramani, Leanne Westmoreland, Nick Fletcher, Paul Eldridge, Sundus Alusi, et Jibril Osman-Farah. « Tremor reduction and quality of life after deep brain stimulation for multiple sclerosis–associated tremor ». *Acta Neurochirurgica* 155, n° 12 (1 décembre 2013) : 2359-64.
27. Hosseini, Hassan, Tomasz Mandat, Emmanuelle Waubant, Yves Agid, Catherine Lubetzki, Olivier Lyon-Caen, Bruno Stankoff, et al. « Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation for Disabling Kinetic Tremor in Multiple Sclerosis ». *Neurosurgery* 70, n° 1 (1 janvier 2012) : 66-69.
28. Torres, Cristina V., Elena Moro, Adriana-Lucia Lopez-Rios, Mojgan Hodaie, Robert Chen, Adrian W. Laxton, William D. Hutchison, Jonathan O. Dostrovsky, et Andres M. Lozano.

« Deep Brain Stimulation of the Ventral Intermediate Nucleus of the Thalamus for Tremor in Patients With Multiple Sclerosis ». *Neurosurgery* 67, n° 3 (1 septembre 2010) : 646-51.

29.Hassan, A., J. E. Ahlskog, M. Rodriguez, et J. Y. Matsumoto. « Surgical therapy for multiple sclerosis tremor : a 12-year follow-up study ». *European Journal of Neurology* 19, n° 5 (2012) : 764-68.

30.Bittar, Richard G, Jonathan Hyam, Dipankar Nandi, ShouYan Wang, Xuguang Liu, Carole Joint, Peter G Bain, Ralph Gregory, John Stein, et Tipu Z Aziz. « Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor ». *Journal of Clinical Neuroscience* 12, n° 6 (s. d.) : 638-42.

31.Schuurman, P. Richard, D. Andries Bosch, Patrick M.M. Bossuyt, Gouke J. Bonsel, Eus J.W. van Someren, Rob M.A. de Bie, Maruschka P. Merkus, et Johannes D. Speelman. « A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor ». *New England Journal of Medicine* 342, n° 7 (17 février 2000) : 461-68.

32.Schuurman, P. Richard, D. Andries Bosch, Maruschka P. Merkus, et Johannes D. Speelman. « Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression ». *Movement Disorders* 23, n° 8 (2008) : 1146-53.

33.Foote, Kelly D., Paul Seignourel, Hubert H. Fernandez, Janet Romrell, Elaine Whidden, Charles Jacobson, Ramon L. Rodriguez, et Michael S. Okun. « Dual Electrode Thalamic Deep Brain Stimulation For The Treatment Of Posttraumatic And Multiple Sclerosis Tremor ». *Operative Neurosurgery* 58, n° suppl_4 (1 avril 2006) : ONS-280.

34.Lim, D.A., S.M. Khandhar, S. Heath, J.L. Ostrem, N. Ringel, et P. Starr. « Multiple Target Deep Brain Stimulation for Multiple Sclerosis Related and Poststroke Holmes' Tremor ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 85, n° 4 (2007) : 144-49.

35.Sitsapesan, H A, P Holland, Z Oliphant, N De Pennington, J-S Brittain, N Jenkinson, C Joint, T Z Aziz, et A L Green. « Deep brain stimulation for tremor resulting from acquired brain injury ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85, n° 7 (10 juin 2014): 811.

36. Yamamoto, Takamitsu, Yoichi Katayama, Toshikazu Kano, Kazutaka Kobayashi, Hideki Oshima, et Chikashi Fukaya. « Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and poststroke tremor : a suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity ». *Journal of Neurosurgery* 101, n° 2 (1 août 2004) : 201-9.
37. Szapiro-Manoukian, Nathalie. « La toxine botulique pourrait soigner la prostate ». *Le Figaro*, (15 décembre 2012).
38. Evidente, Virgilio Gerald H., Hubert H. Fernandez, Mark S. LeDoux, Allison Brashear, Susanne Grafe, Angelika Hanschmann, et Cynthia L. Comella. « A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia ». *Journal of Neural Transmission* 120, n° 12 (1 décembre 2013) : 1699-1707.
39. Jankovic, Joseph, Charles H. Adler, David Charles, Cynthia Comella, Mark Stacy, Marc Schwartz, Aubrey Manack Adams, et Mitchell F. Brin. « Primary results from the Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy (CD PROBE) ». *Journal of the Neurological Sciences* 349, n° 1 (2011) : 84-93.
40. Lotia, Mitesh, et Joseph Jankovic. « Botulinum Toxin for the Treatment of Tremor and Tics ». *Semin Neurol* 36, n° 01 (2016) : 54-63.
41. Jankovic, J, K Schwartz, W Clemence, A Aswad, F Carter, et J Mordaunt. « A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor ». *Movement Disorders* 11 (1996) : 250-56.
42. Brin, MF, KE Lyons, et J Doucette. « A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor ». *Neurology* 56 (2001) : 1523-28.
43. Latino, P, FE Pontieri, F Orzi, et M Giovanelli. « Botulinum toxin type A for Holmes tremor secondary to thalamic hemorrhage ». *Neurol Sci* 36, n° 10 (octobre 2015) : 1935-36.
44. Kim, Samuel D., Con Yiannikas, Neil Mahant, Steve Vucic, et Victor S.C. Fung. « Treatment of proximal upper limb tremor with botulinum toxin therapy ». *Movement Disorders* 29, n° 6 (2014) : 835-38.

45. Van Der Walt, A, S Sung, T Spelman, M Marriott, S Kolbe, P Michell, A Evans, et H Butzkueven. « A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. » *Neurology* 79, n° 1 (7 2012) : 92-99.
46. Law, Mary, Sue Baptiste, MaryAnn McColl, Anne Opzoomer, Helene Polatajko, et Nancy Pollock. « The Canadian Occupational Performance Measure: An Outcome Measure for Occupational Therapy ». *Canadian Journal of Occupational Therapy* 57, n° 2 (1 avril 1990) : 82-87.
47. Miller, L, F van Wijck, L Lamont, J Preston, et M Hair. « Sensory dynamic orthoses in mild to moderate upper limb tremor in multiple sclerosis : a mixed methods feasibility study ». *Clinical Rehabilitation* 30, n° 11 (22 septembre 2015) : 1060-73.
48. Kurtzke, JF. « Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). » *Neurology* 33, n° 11 (novembre 1983) : 1444-52.
49. Schmitz-Hübsch, T, ST du Montcel, L Baliko, J Berciano, S Boesch, C Depondt, P Giunti, et al. « Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. » *Neurology* 67, n° 2 (25 juillet 2006) : 299.
50. Fahn, S, E Tolosa, et C Marin. « Clinical rating scale for tremor. In : Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. » 2nd ed. Baltimore : Williams and Wilkins, (1993) 225-34.
51. Geny, C., J.-P. Nguyen, B. Pollin, A. Fève, F. Ricolfi, P. Cesaro, et J.-D. Degos. « Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation ». *Movement Disorders* 11, n° 5 (1996) : 489-94.
52. Berk, Caglar, Jason Carr, Marci Sinden, Jeff Martzke, et Christopher R. Honey. « Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis : a prospective study of tremor and quality of life ». *Journal of Neurosurgery* 97, n° 4 (1 octobre 2002) : 815-20.

53. Gimeno, Hortensia, Kylee Tustin, Daniel Lumsden, Keyoumars Ashkan, Richard Selway, et Jean-Pierre Lin. « Evaluation of functional goal outcomes using the Canadian Occupational Performance Measure (COPM) following Deep Brain Stimulation (DBS) in childhood dystonia ». *European Journal of Paediatric Neurology* 18, n° 3 (s. d.)

54. Bain, P G, L J Findley, P Atchison, M Behari, M Vidailhet, M Gresty, J C Rothwell, P D Thompson, et C D Marsden. « Assessing tremor severity. » *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 56, n° 8 (1 août 1993): 868.

55. Miller, L, F van Wijck, L Lamont, J Preston, et M Hair. « Sensory dynamic orthoses in mild to moderate upper limb tremor in multiple sclerosis : a mixed methods feasibility study ». *Clinical Rehabilitation* 30, n° 11 (22 septembre 2015): 1060-73.

56. Troster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. « Quality of life Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. » *Parkinsonism Relat Disord* 11 (2005) : 367–373

57. Ahn SY, Kim DA, Park YO, Shin JH. « Effect of ultrasonography-guided botulinum toxin type a injection in holmes' tremor secondary to pontine hemorrhage: case report. » *Ann Rehabil Med* 5, n° 38 (2014) :694–697

Annexes

1. L'échelle de Fahn Tolosa Marin modifiée (FTMm)

Cette échelle est divisée en deux parties. La première (partie A) évalue le tremblement dans différentes conditions :

- Repos (/48)
- Posturale : extension du poignet, bras tendus, Bretteur, langue tirée, pied fléchi, tête et tronc en position assise ou debout. (/ 24)
- A l'action : flexion-extension du poignet, flexion-extension du coude, manœuvre doigt-nez, manœuvre talon-genou, flexion-extension du pied. (/52)

Le tremblement est coté de 0 à 4

0 : aucun tremblement

1 : tremblement à peine perceptible. Peut être intermittent.

2 : Modéré, amplitude <2cm (extrémités). Peut être intermittent

3 : Marqué. Amplitude de 2 à 4 cm (extrémités).

4 : Sévère. Amplitude supérieure à 4 cm (extrémités).

Sur treize localisations différentes :

- Visage
- Voix
- Langue
- Tête
- **Membres supérieurs proximaux : droit et gauche**
- **Membres supérieurs moyens : droit et gauche**
- **Membres supérieurs distaux : droit et gauche**
- Membres inférieurs : droit et gauche

- Tronc.

La seconde (partie B) évalue le tremblement au cours de différentes tâches :

- L'écriture. Chaque sujet doit écrire la phrase « ceci est un exemple de ma plus belle écriture » avec son nom et la date.
 - 0 : l'écriture est normale
 - 1 : l'écriture est légèrement anormale. Légèrement désorganisée et tremblante
 - 2 : Modérément anormale. Lisible mais avec un tremblement considérable
 - 3 : Illisible.
 - 4 : Très sévère. Le patient ne peut garder son stylo sur le papier qu'en tenant son poignet avec son autre main.
- Le dessin : Dessin d'une spirale à main levée à partir d'une spirale déjà faite sans franchir les lignes. Ce test doit être fait avec chaque main et sans poser la main ou le bras sur la table.
 - 0 : normal
 - 1 : Léger tremblement. Les lignes ne sont franchies que quelques fois.
 - 2 : Tremblement modéré : Les lignes sont franchies fréquemment.
 - 3 : Tremblement sévère. La tâche est accomplie avec grandes difficultés et il y a beaucoup d'erreur.
 - 4 : Le dessin ne peut être achevé.
- Le test des verres : Le patient doit transvaser de l'eau d'un verre à l'autre avec des verres en plastiques remplis d'eau (jusqu'à 1 cm du bord).
 - 0 : Normal
 - 1 : Tâche faite avec précaution mais sans renverser d'eau
 - 2 : Eau un peu renversée (moins de 10%)
 - 3 : Eau modérément renversée (entre 10 et 50 %)

- 4 : tâche impossible sans renverser la majeure partie de l'eau.

Un total est calculé à partir de la somme des sous-totaux (partie A plus partie B).

ECHELLE INSPIRE L'ECHELLE DE FAHN
Noter chaque item de 0 à 4

1 – Tremblement (cotation clinique)

siège du tremblement	Score du tremblement		
	Posture	Action	Repos
Visage		/4	/4
Voix		/4	
Langue		/4	/4
Tête		/4	/4
MSD proximal (racine)	/4	/4	/4
MSD moyen (bras)	/4	/4	/4
MSD distal (avant – bras)	/4	/4	/4
Tronc		/4	/4
MSG proximal (racine)	/4	/4	/4
MSG moyen (bras)	/4	/4	/4
MSG distal (avant – bras)	/4	/4	/4
MID		/4	/4
MIG		/4	/4
Total tremblement		176	148

/24

2 – Capacité manuelle

- Ecriture à tester sur le côté dominant pour cette fonction Droite Gauche

Normale	<input type="checkbox"/>	0
Discrètement anormale, trémulations	<input type="checkbox"/>	1
Modérément anormale, lisible mais très tremblée	<input type="checkbox"/>	2
Très anormale, illisible	<input type="checkbox"/>	3
Incapacité de maintenir le crayon sur le papier sans tenir sa main avec l'autre	<input type="checkbox"/>	4

• **Dessin**

	Main droite	Main gauche	
Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
Légères trémulations, peut parfois croiser les lignes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Trémulations modérées ou croisement fréquent des lignes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Grande difficulté pour accomplir la tâche, beaucoup d'erreurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
Ne peut terminer la tâche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4

• **Epreuve de transvasement**

	Main droite	Main gauche	
Normale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
Epreuve effectuée avec beaucoup de précaution sans renverser d'eau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Renverse un peu d'eau (<1/10 du volume)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Renverse beaucoup d'eau (de 1/10 à 1/2 du volume)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
Incapable de transvaser sans renverser au moins la moitié du volume	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4

5 – Gêne fonctionnelle due au tremblement

• **Expression orale**

Normale	<input type="checkbox"/>	0
Léger tremblement de la voix seulement lors des émotions	<input type="checkbox"/>	1
Léger tremblement permanent	<input type="checkbox"/>	2
Tremblement modéré	<input type="checkbox"/>	3
Tremblement sévère, certains mots sont difficiles à comprendre	<input type="checkbox"/>	4

• **Alimentation orale**

Normale	<input type="checkbox"/>	0
Légèrement anormale, peut porter les solides à la bouche, renverse rapidement	<input type="checkbox"/>	1
Modérément anormale, renverse souvent les aliments (petits poids)	<input type="checkbox"/>	2
Nettement anormale, incapacité à couper ou utiliser les deux mains pour s'alimenter	<input type="checkbox"/>	3
Impossible sans aide	<input type="checkbox"/>	4

• **Prise de boissons**

Normale	<input type="checkbox"/>	0
Légèrement anormale, peut utiliser encore une cuillère mais pas si complètement remplie	<input type="checkbox"/>	1

Modérément anormale, incapacité de se servir d'une cuillère, utilise une tasse ou un verre	<input type="checkbox"/>	2
Nettement anormale, peut boire dans une tasse ou un verre mais a besoin de ses deux mains	<input type="checkbox"/>	3
Gêne sévère, doit utiliser une paille	<input type="checkbox"/>	4

• **Hygiène**

Normale	<input type="checkbox"/>	0
Légère gêne, peut tout faire mais avec certaines précautions	<input type="checkbox"/>	1
Gêne modérée, peut tout faire mais avec des erreurs, utilisation d'un rasoir électrique en raison du tremblement	<input type="checkbox"/>	2
Gêne importante, incapacité de réaliser des gestes de précision : comme mettre du rouge à lèvres ou se raser sans l'aide des deux mains	<input type="checkbox"/>	3
Gêne sévère, incapacité totale à réaliser des gestes de précision	<input type="checkbox"/>	4

• **Habillage**

Normale	<input type="checkbox"/>	0
Légèrement anormal, capacité normale mais habillage précautionneux	<input type="checkbox"/>	1
Modérément anormal, capacité de tout faire mais avec des erreurs	<input type="checkbox"/>	2
Gêne importante, besoin d'aide pour se boutonner ou attacher les lacets	<input type="checkbox"/>	3
Gêne sévère, nécessité d'aide pour toutes les activités d'habillage	<input type="checkbox"/>	4

• **Activités manuelles diverses (bricolage, vaisselle ...)**

Pas de gêne fonctionnelle	<input type="checkbox"/>	0
Capable d'agir mais avec un effort d'attention	<input type="checkbox"/>	1
Capable de tout faire mais avec des erreurs, baisse des performances en raison du tremblement des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	2
Limitation dans les tâches des membres supérieurs, en raison du tremblement	<input type="checkbox"/>	3
Incapacité	<input type="checkbox"/>	4

TOTAL GENERAL

Tremblement		POSTURE	ACTION	Repos
Capacité manuelle	/20	DROITE	GAUCHE	
Gêne fonctionnelle	/2			
	/4			

FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Nondominant Hand

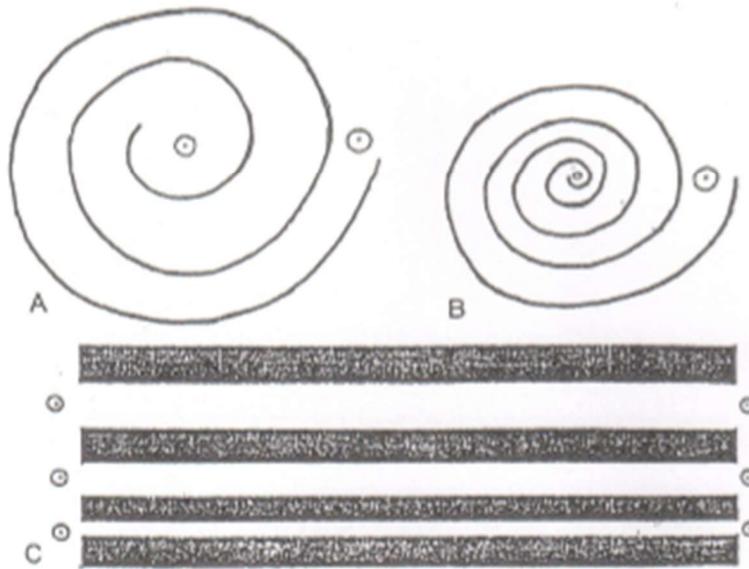
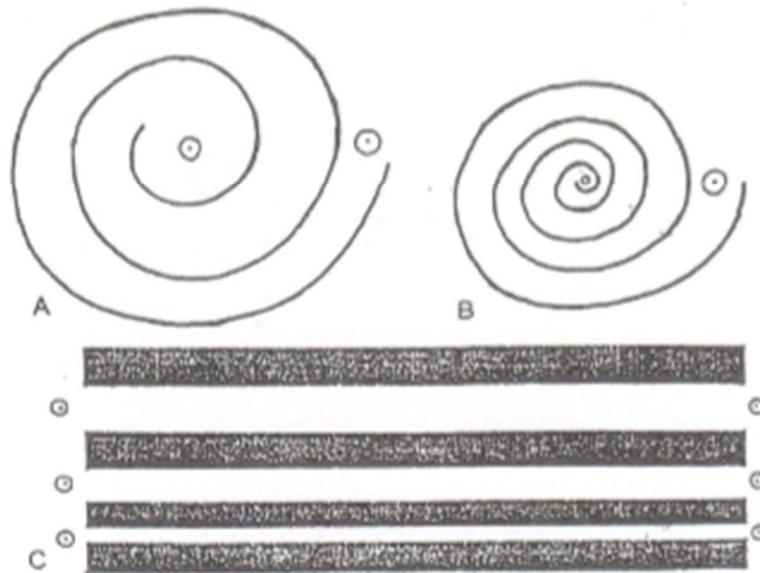


FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Dominant Hand



2. La Canadian Occupational Performance Measure (COPM)

COPM										
□	□□	□□□	3	0	C	O	P	M	V□□	□□□□□□□□□□
n° centre	n° patient	initiales	borneau		type de borneau				visite	date de visite

The Canadian Occupational Performance Measure (COPM) is an individualized measure designed for use by occupational therapists to detect self-perceived change in occupational performance problems over time.

To identify occupational performance problems, concerns and issues, interview the client, asking about daily activities in self-care, productivity and leisure. Ask clients to identify daily activities which they want to do, need to do or are expected to do by encouraging them to think about a typical day. Then ask the client to identify which of these activities are difficult for them to do now to their satisfaction. Record these activity problems in Steps 1.1, 1.2 and 1.3.

Using a scoring card provided, ask the client to rate, on a scale of 1 to 10, the importance of each activity. Place the ratings in the corresponding boxes in Steps 1.1, 1.2 and 1.3.

1. Identification of occupational performance issues	
1.1 Self-care	
1.1.1 Personal care (dressing, bathing, feeding, hygiene,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1.1.2 Functional mobility (transfers, indoor, outdoor,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1.1.3 Community management (transportation, shopping, finances)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

COPM						
[]	[] []	[] [] [] []	3	0	C O P M	V [] []
n° centre	n° patient	indises	bordereau	type de bordereau	visite	date de visite

1. Identification of occupational performance issues	
1.2 Productivity	
1.2.1 Paid/ Unpaid work (finding/keeping a job, volunteering,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1.2.2 Household management (cleaning, laundry, cooking,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1.2.3 Play/School (play skills, homework,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

COPM																	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	3	0	C	O	P	M	V	<input type="text"/>							
n° centre	n° patient	initiales	bordereau		type de bordereau			visite		date de visite							

1. Identification of occupational performance issues	
1.3 Leisure	
1.3.1 Quiet recreation (hobbies, crafts, reading,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1.3.2 Active recreation (sports, outings, travel,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1.3.3 Socialization (visiting, phone calls, parties, correspondence,...)	Importance
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

COPM						
□	□□	□□□	3 0	C O P M	V□□	□□□□□□□□
n° centre	n° patient	indices	bordereau	type de bordereau	visite	date de visite

Confirm with the client the 5 most important problems and record them below. Using the scoring cards, ask the client to rate each problem on performance and satisfaction, then calculate the total scores. Total scores are calculated by adding together the performance or satisfaction scores for all problems and dividing by the number of problems.

2. Primary assesement (problems identified at V4 = randomization, remaining identical throughout the study)		
Occupational performance problems	Performance	Satisfaction
1-		
2-		
3-		
4-		
5-		
Total performance or satisfaction scores/ number of problems		

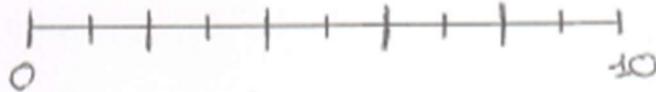
3. L'échelle d'impression clinique globale (CGI)

CGI

Comment estimer vous la gravité de votre tremblement ?



Comment l'évaluateur estime-t-il la gravité de votre tremblement ?



4. L'Expanded Disability Status Scale (EDSS)

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1); ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante: 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère: un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

5. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</p> <p>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</p> <p>2 Clearly abnormal, tandem walking > 10 steps not possible</p> <p>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p> <p>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</p> <p>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</p> <p>6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p>2) Stance</p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s</p> <p>2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for > 10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand > 10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for > 10 s even with constant support of one arm</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting > 10 sec</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support</p> <p>3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for > 10 s without continuous support</p>	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Suggestion of speech disturbance</p> <p>2 Impaired speech, but easy to understand</p> <p>3 Occasional words difficult to understand</p> <p>4 Many words difficult to understand</p> <p>5 Only single words understandable</p> <p>6 Speech unintelligible / anarthria</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>

Rater: _____ date: _____ patient: _____

5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target < 5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs < 10s) 1 Slightly irregular (performs < 10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs < 10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs > 10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained during 3 cycles 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/ 2		

Titre : Tremblement mésencéphalique : Apport d'une stratégie d'injection de toxine botulique guidée par enregistrement polygraphique.

Résumé : Introduction : Nos objectifs étaient de caractériser les tremblements proximaux des membres supérieurs à partir d'un enregistrement polygraphique et de montrer qu'une stratégie d'injection guidée par enregistrement polygraphique était efficace. L'évaluation de l'effet reposait sur l'échelle Fahn Tolosa Marin modifiée (FTMm) et sur la Canadian Occupational Performance Measure (COPM).

Patients et méthodes : Nous avons analysé les muscles impliqués dans le tremblement mésencéphalique à partir de l'enregistrement polygraphique pour guider la stratégie d'injection de toxine botulique. Les patients étaient revus à un mois pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement

Résultats : Nous avons inclus onze patients dans l'étude (huit femmes et trois hommes). La majorité (82%) avait une sclérose en plaques. Le tremblement était présent depuis 8 ans en moyenne. Notre étude a permis de montrer l'implication importante du deltoïde dans le tremblement du membre supérieur et notre travail montre une diminution significative du tremblement à un mois d'injection sur l'échelle FTMm ($50,6 \pm 4,32$; $43,2 \pm 4,59$; $p= 0,042$) et de la cotation clinique spécifique au membre supérieur ($16 \pm 6,0$; $11 \pm 5,7$; $p= 0,043$) sans modification significative de la COPM. Un patient a développé une faiblesse transitoire du bras droit.

Conclusion : L'enregistrement polygraphique modifie la stratégie d'injection de toxine botulique avec un bénéfice sur le tremblement du membre supérieur.

Mots clés (français) : OBLIGATOIRE

Tremblement ; Toxines Botuliniques ; Traitement médicamenteux ; Examen électromyographique ; sclérose en plaques

Titre en anglais : Mesencephalic Tremor : Contribution of Botulinum toxin injection strategy guided by polygraphic registry

Abstract (english) : Background: We aimed to analyse proximal upper limbs tremor from a polygraph record and to show that a strategy of injection guided by polygraph registration was effective. The evaluation of the effect was based on Fahn Tolosa Marin modified (FTMm) and on the Canadian Occupational Performance Measure (COPM).

Patients and methods: We analyzed muscles involved in the tremor from the polygraph record to guide the strategy of botulinum toxin injection. Patients were reviewed in a month to assess the effectiveness and tolerance of treatment.

Results: Eleven patients were included in the study (8 female and 3 men). The majority (82%) had multiple sclerosis. The tremor was present for an average of 8 years. Our study show the involvement of the deltoid muscle in the tremor of the upper limb and our work shows a significant decrease of tremor after one month on FTMm (50.6 ± 4.32 ; 43.2 ± 4.59 ; $p = 0.042$) and on upper extremity-specific clinical rating (16 ± 6.0 ; 11 ± 5.7 ; $p = 0.043$) without significant modification of the COPM. One patient developed slight weakness of shoulder abduction.

Conclusion : The current findings support the efficacy of injection of botulinum toxin guided by polygraph record in the treatment of mesencephalic tremor or Holmes tremor.

Keywords (english) : Tremor ; Botulinum toxin ; Medical treatment ; Surface electromyographies ; Multiple Sclerosis.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06