



HAL
open science

Étude de l'impact sur la marche et l'équilibre d'une thalamotomie bilatérale par Gamma Knife par rapport à une stimulation bilatérale du noyau ventral intermédiaire du thalamus

Valentin Mira

► To cite this version:

Valentin Mira. Étude de l'impact sur la marche et l'équilibre d'une thalamotomie bilatérale par Gamma Knife par rapport à une stimulation bilatérale du noyau ventral intermédiaire du thalamus. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411228

HAL Id: dumas-03411228

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411228v1>

Submitted on 2 Nov 2021

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.

**Étude de l'impact sur la marche et l'équilibre d'une thalamotomie bilatérale
par Gamma Knife par rapport à une stimulation bilatérale du noyau ventral
intermédiaire du thalamus**

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2021

Par Monsieur Valentin MIRA

Né le 19 mars 1993 à Lyon 08eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	Président
Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe	Directeur
Monsieur le Professeur REGIS Jean-Marie	Assesseur
Madame le Docteur WITJAS Tatiana	Assesseur
Madame le Docteur VAUGOYEAU Marianne	Assesseur

**Étude de l'impact sur la marche et l'équilibre d'une thalamotomie bilatérale
par Gamma Knife par rapport à une stimulation bilatérale du noyau ventral
intermédiaire du thalamus**

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 12 Octobre 2021

Par Monsieur Valentin MIRA

Né le 19 mars 1993 à Lyon 08eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	Président
Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe	Directeur
Monsieur le Professeur REGIS Jean-Marie	Assesseur
Madame le Docteur WITJAS Tatiana	Assesseur
Madame le Docteur VAUGOYEAU Marianne	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NEUROCHIRURGIE 4902

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

NUTRITION 4404

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

VALERO René (PU-PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres de mon jury

Je tiens à présenter mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur Jean-Philippe Azulay pour votre encadrement tout au long de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien et pour tous les conseils que vous m'avez prodigué tout au long mon internat. Mon passage dans votre service, en tant que jeune interne, m'a été enrichissant tant sur le plan personnel que sur le plan professionnel. Je suis honoré de pouvoir poursuivre mon apprentissage dans votre service.

Je remercie tout particulièrement Monsieur le Professeur Alexandre Eusébio pour avoir accepté de présider ce jury. Je vous remercie pour vos précieux conseils, vos connaissances et votre aide. Je vous remercie également pour votre implication auprès des internes et de notre formation. C'est une fierté de pouvoir progresser à vos côtés.

J'exprime tous mes remerciements à Monsieur le Professeur Jean Régis pour la confiance que vous m'avez témoignée. Je vous remercie pour votre expertise et votre aide. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury.

Je remercie spécialement Madame le Docteur Tatiana Witjas pour sa bienveillance. Tous vos précieux conseils et votre disponibilité m'ont été à avancer. Découvrir le vaste monde du tremblement essentiel avec vous fut un véritable plaisir. Je suis très heureux de pouvoir continuer cet apprentissage à vos côtés.

Madame le Docteur Marianne Vaugoyeau je te remercie infiniment pour ta précieuse aide et tout le temps que tu m'as accordé. Travailler à tes côtés tout au long de cette année fut un véritable plaisir, cette étude aurait été totalement différente sans ton soutien. Je te remercie de m'avoir présenté à toute l'équipe du Sexh de Saint-Charles, j'étais très heureux d'en faire partie.

Pour finir, cette thèse rapporte les résultats de deux études qui ont pu être réalisées grâce au soutien financier de l'association Aptes et à l'obtention d'un financement AORC d'excellence de l'APHM. Je remercie donc ces financements, sans qui cette thèse n'aurait pas

pu voir le jour. Je remercie également Axelle Crétol pour sa précieuse aide notamment dans le recueil des données.

A ma famille, mes amis

Introduction générale	3
I. Introduction	5
A. Épidémiologie	5
B. Présentation clinique	5
1. Anciens critères diagnostics	5
2. Présentation clinique.....	6
a) Tremblement.....	6
b) Troubles moteurs	7
c) Troubles non moteurs.....	10
3. Évolution de la maladie et handicap	12
C. Nouveaux critères	13
D. Examens complémentaires et diagnostics différentiels	14
E. Hypothèses étiologiques et physiopathologie	18
1. Données génétiques	18
2. Facteurs épigénétiques.....	21
3. Physiopathologie	22
a) Le TE : une pathologie cérébelleuse ?.....	22
b) Données anatomopathologiques.....	23
c) Données moléculaires	25
d) Données d'imagerie cérébrale.....	27
e) Quelles structures cérébelleuses sont à l'origine de cette activité pathologique ?.....	28
f) Le TE : une atteinte diffuse de l'encéphale ?.....	31
F. Traitements	32
1. Traitements médicamenteux.....	33
a) Niveau de recommandation A	34
b) Niveau de recommandation B.....	35
2. Toxine botulique.....	38
3. Traitements chirurgicaux	39
a) Thalamotomie par radiofréquence	40
b) Stimulation cérébrale profonde.....	40
c) La thalamotomie par Radiochirurgie par Gamma Knife (RGK)	43
d) La thalamotomie par ultra-sons guidés par résonance magnétique (MRgFUS)	45
e) Détérioration de la marche et de l'équilibre après lésion bilatérale du VIM.....	45
G. Objectif de l'étude	47
II. Matériel et méthode	48
A. Sujets et déroulement des évaluations posturo-locomotrices	48
1. SCP bilatérale.....	48
2. RGK Bilatérale.....	49
B. Évaluation du tremblement et évaluation cognitive	50
C. Protocole expérimental	51
1. Évaluation de la locomotion.....	51
a) Acquisitions des données.....	51
b) Paramètres analysés	52
2. Évaluation de la posture.....	52
a) Acquisitions des données.....	52
b) Paramètres analysés	53
D. Analyses statistiques	54
III. Résultats	54
A. Stimulation cérébrale profonde du VIM	54
1. Impact de la stimulation cérébrale profonde sur le tremblement essentiel et les fonctions cognitives	54
2. Impact de la stimulation cérébrale profonde du VIM sur la marche et la posture.....	55
a) Comparaison Préchir, OFF, ON.....	55
b) Effets de la stimulation cérébrale profonde du VIM sur la marche et la posture : comparaison ON/OFF.....	58

3.	La VIM-SCP entraîne-t-elle à long terme des effets secondaires sur la fonction posturo-locomotrice? : Comparaison des patients stimulés récemment versus les patients stimulés depuis plus de 5 ans : Étude préliminaire	60
a)	Données cliniques	61
b)	Paramètres locomoteurs.....	62
4.	Effets indésirables rapportés à l'examen clinique.....	64
B.	Effet de la thalamotomie bilatérale par Gamma Knife	65
1.	Impact de la thalamotomie par Gamma Knife sur le tremblement essentiel	66
2.	Impact de la thalamotomie par Gamma Knife sur la marche	67
3.	Impact de la thalamotomie par Gamma Knife sur la posture	68
4.	Effets indésirables rapportés à l'examen clinique.....	69
IV.	Discussion	69
A.	SCP bilatérale.....	70
B.	RGK bilatérale	72
C.	Comparaison de la SCP bilatérale et de la thalamotomie bilatérale par RGK.	75
D.	Perspectives	76
V.	Conclusion	77
	Bibliographie	78
	Annexes	140
	Abbreviations.....	146

Introduction générale

En affectant 300 000 personnes en France, le TE est la première cause de mouvements anormaux. Le tremblement essentiel (TE) est caractérisé par un tremblement postural et cinétique des membres supérieurs, pouvant parfois affecter le chef (30%) et plus rarement la face, la voix, le tronc ou les jambes. Le TE ne serait pas uniquement caractérisé par un tremblement d'action et cinétique mais engloberait un ensemble plus vaste de symptômes moteurs incluant notamment des troubles de la marche et de la posture, dont l'origine reste encore mal connue. Si la physiopathologie du tremblement essentiel fait encore débat, la communauté scientifique semble s'accorder sur une origine cérébelleuse, qui pourrait expliquer au moins partiellement l'atteinte de la sphère posturo-locomotrice des patients atteints de TE sévère.

Les travaux présentés dans cette thèse sont issus de la collaboration entre le service de Neurologie et Pathologie du Mouvement du Pr Azulay, le service de Neurochirurgie Fonctionnelle et Stéréotaxique du Pr Régis à l'Hôpital de la Timone et le Laboratoire de Neurosciences Cognitives du CNRS. Ce travail a été dirigé par le Pr Azulay. L'originalité de notre approche est de nous s'intéresser à la marche et l'équilibre des patients atteints de TE sévères pharmaco-résistants après thalamotomie bilatérale par radiochirurgie Gamma Knife (RGK) et chez des patients atteints de TE porteurs d'une stimulation cérébrale. Le noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus est la cible préférentielle dans les approches chirurgicales du traitement des TE sévères pharmaco-résistants. C'est un petit noyau du thalamus constitué essentiellement de neurones établissant un relai entre le cervelet et le cortex cérébral. Il est maintenant bien établi que sa destruction ou sa stimulation à haute fréquence entraîne une nette diminution voire une abolition du tremblement. Si d'un point de vue clinique, une attention particulière est portée à l'évolution de la fonction posturo-locomotrice après lésion ou stimulation du VIM, jusqu'à lors aucune étude expérimentale de manière prospective n'a été conduite en ce sens. En effet, historiquement seule la SCP était proposée lorsqu'un traitement bilatéral était souhaité. Le peu d'études quantitatives et prospectives sur l'impact de la SCP du VIM sur la marche et la posture sont en contradiction avec les rapports cliniques. Concernant l'approche lésionnelle par RGK, dans une étude préalable, nous avons montré que la thalamotomie unilatérale permettait une amélioration importante du tremblement et de la qualité de vie des patients sans altérer ni la marche et la posture. Dans ce travail expérimental,

nous nous sommes donc intéressés aux effets de la lésion bilatérale par RGK et de la SCP bilatérale du VIM sur les paramètres posturo-locomoteurs dans un groupe de patients présentant un TE pharmaco-résistant.

La première partie de cette thèse abordera les aspects cliniques, étiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques du TE. Dans une deuxième partie, nous exposerons les méthodes et protocoles expérimentaux utilisés dans notre étude. Enfin, les résultats expérimentaux seront présentés et discutés.

I. Introduction

A. Épidémiologie

En affectant 300 000 personnes en France, le tremblement essentiel (TE) est la première cause de mouvements anormaux. Cependant, l'estimation de sa prévalence dans la population générale reste délicate, la plupart des études l'estime entre 0,4 et 6% (1–3). Ces écarts peuvent être expliqués, entre autres, par des probables erreurs diagnostics. Le TE affecte légèrement plus les hommes que les femmes avec un sexe ratio de 3:1 à 1,6 :1 (1,4). Même si le TE est ubiquitaire, sa prévalence est plus élevée dans la population caucasienne (5). La prévalence du TE augmente avec l'âge pour atteindre plus de 5% chez les plus de 65 ans, néanmoins il peut également affecter les jeunes adultes voire débiter durant l'enfance (2,6). Avec un premier pic d'apparition avant 30-40 ans et un deuxième après 60 ans, l'âge du début du TE présente une distribution bimodale (6). Cette bimodalité peut sous-entendre une physiopathologie différente et peut expliquer, au moins partiellement, l'hétérogénéité clinique de cette pathologie.

B. Présentation clinique

1. Anciens critères diagnostics

Le diagnostic du TE est essentiellement clinique. Il se caractérise par un tremblement postural et cinétique des membres supérieurs et peut également affecter la tête, la voix, le tronc et les membres inférieurs (7–9).

Encore récemment, les critères diagnostics de l'International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) étaient encore appliqués (10). Ce consensus retenait comme critères diagnostics :

- La présence d'un tremblement bilatéral, le plus souvent symétrique, postural ou cinétique, touchant les mains et les avant-bras de façon visible et persistante
- Un tremblement du chef associé ou isolé peut exister (en absence de posture anormale)

Cette définition retenait plusieurs critères d'exclusion :

- La présence d'autres signes anormaux, notamment la dystonie
- La présence d'une cause connue d'exacerbation du tremblement physiologique (médicament trémogène ou sevrage en cours)

- Antécédent ou argument clinique en faveur d'un tremblement psychogène
- Un tremblement de début brutal ou d'aggravation en marche d'escalier
- Un tremblement orthostatique primaire
- Un tremblement isolé de la voix
- Un tremblement positionnel ou spécifique d'une tâche
- Un tremblement isolé de la jambe

Un délai d'évolution de cinq ans était requis pour poser le diagnostic de TE « défini ». Un recul de trois ans suffisait pour définir le TE comme « probable ». Si l'examen ne permettait pas de classer le patient dans l'une de ces deux catégories, le TE était dit « possible ».

Cette ancienne nomenclature permettait un diagnostic clinique mais présentait plusieurs limites. En définissant le TE comme une pathologie mono-symptomatique, cette classification n'était pas cohérente avec la réalité clinique. En effet de nombreux auteurs et cliniciens rapportent la présence de différents signes neurologiques associés aux tremblements ainsi qu'une variabilité phénotypique notable (11,12).

2. Présentation clinique

a) *Tremblement*

(1) Tremblement des membres

Le tremblement est défini comme un mouvement oscillatoire, rythmique et involontaire d'une partie du corps (10). Le TE se caractérise par un tremblement postural et cinétique, entre 6 à 12 Hz, d'apparition insidieuse (13). Selon différents auteurs le caractère cinétique du tremblement semble prédominer sur le versant postural (14,15). Bien que typiquement symétrique, une asymétrie minime à modérée est fréquente (16). Avec l'évolution de la maladie, différentes conditions d'activation du tremblement peuvent venir s'ajouter à ce tableau. Certains patients peuvent développer un tremblement de repos, sa prévalence est estimée à 20%-30% dans le TE (17,18). Une étude anatomopathologique de neuf patients présentant un TE avec une composante de repos n'a retrouvé aucun argument en faveur d'une maladie de Parkinson associée (19). De plus le tremblement de repos du TE se limite aux membres supérieurs, ainsi il se distingue du tremblement parkinsonien, où les membres inférieurs peuvent également être affectés (20). Un tremblement d'intention peut également apparaître. Il se caractérise par une franche majoration de l'amplitude à l'approche de la cible (10). Sa prévalence est estimée à 40% et son apparition est corrélée à la durée d'évolution de la maladie (21).

(2) Tremblement du chef

Un tremblement du chef peut être présent chez 30 à 60% des patients (22). Souvent associé au tremblement des membres, il peut cependant être isolé et signer le début du TE (23). Si c'est le cas, il convient d'évoquer un diagnostic différentiel, notamment une dystonie cervicale. Rare chez les patients jeunes (présent seulement dans 3% des formes pédiatriques), son apparition semble être corrélée à l'âge du patient (22,24). Il est le plus souvent rencontré chez les femmes (25). Sur le plan clinique, il est intéressant de noter que ce tremblement se majore lors des exercices de phonation et se dissipe lorsque le patient est allongé et que la tête est au repos (26,27).

(3) Tremblement vocal

Un tremblement de la voix peut survenir dans le cadre du TE. Isolé, il doit cependant faire évoquer un diagnostic différentiel (dystonie). Il est plus fréquent chez la femme et apparaît le plus souvent au cours de la septième décennie (4). La voix est alors décrite comme « instable », « tremblante » ou « rauque » par les patients (28). En laryngoscopie on peut noter lors de la phonation soutenue un mouvement oscillatoire des muscles du palais, de la langue et des autres muscles articuloire (29).

(4) Tremblement du menton ou de la mâchoire

Peu fréquent, leur prévalence est estimée entre 1 et 2% dans le TE et sa présence signifierait une maladie plus sévère (30).

b) Troubles moteurs

L'idée que le TE puisse être associé à d'autres symptômes moteurs commence à être clairement admise. Le TE ne serait pas uniquement caractérisé par un tremblement d'action et cinétique mais engloberait un ensemble plus vaste de symptômes moteurs incluant notamment des troubles de la marche et de la posture, des troubles des mouvements balistiques ou encore une atteinte de l'oculomotricité. Les caractéristiques de ces atteintes motrices dans le TE évoquent incontestablement l'existence d'une anomalie sous-jacente du cervelet et/ou de ses projections. Dans cette partie nous porterons une attention particulière aux troubles de la marche et de la posture qui sont au cœur de ce travail expérimental.

(1) Trouble de la marche et de l'équilibre

Depuis de nombreuses années, la présence de troubles de l'équilibre et de la marche chez les patients atteints de TE est rapportée de façon sporadique par les cliniciens, sans qu'une réelle association entre ces symptômes soit formalisée. La prévalence du TE augmentant avec l'âge, les troubles de la marche et de l'équilibre ont initialement été attribués à l'âge des patients et non au TE en particulier. Cependant, la plus grande prévalence de troubles de la marche de la posture chez les patients atteints de TE que chez les sujets témoins du même âge plaident en faveur d'un trouble spécifique lié au TE (31–34).

Sur le plan clinique, l'évaluation de la marche en tandem, également appelée marche funambulesque, semble être le test le plus simple et le plus rapide pour dépister ces troubles. Le principe est de compter le nombre de faux-pas dans une tâche où le patient marche sur une ligne en collant bien ses pieds. La prévalence des troubles de l'équilibre dynamique pendant la marche en tandem est sept fois supérieure chez les patients atteints de TE que chez les sujets témoins. Dans cette condition, sur dix pas, environ 42% des trembleurs réalisent au moins deux faux-pas contre 22% des sujets témoins (31,33–36). Un autre test, compatible avec la routine clinique, est le Timed Up & Go test qui présente l'avantage d'évaluer à la fois la posture et le mouvement. Utilisé chez les patients atteints de TE, ce test révèle généralement une performance amoindrie de ces patients (37). Les scores moins bon des patients atteints de TE dans des échelles de performances fonctionnelles et de questionnaires auto-administrés comme la « Berg Balance Scale » (évaluant l'équilibre dans 14 épreuves statiques et dynamiques), le « Dynamic Gait Index », ou l' « International Cooperative Ataxia Rating Scale » montrent qu'ils présentent un risque de chute plus élevé (34,38).

Les troubles de la marche et de l'équilibre peuvent également être appréhendés en demandant aux patients atteints de TE de comptabiliser le nombre de chutes ou de quasi-chutes subies au cours de l'année précédente (34,38). Alors que dans ces deux études le nombre de chutes réelles n'était pas significativement différent entre les patients atteints de TE et les sujets témoins, le nombre de quasi-chutes était toutefois significativement plus élevé chez les patients atteints de TE notamment chez les patients présentant un tremblement du chef.

Devant ces évidences cliniques il est surprenant de ne trouver que peu de données expérimentales quant à l'existence de troubles de la marche et de la posture chez les patients atteints de TE. Néanmoins, le nombre d'études analysant et quantifiant les troubles de la marche

et de l'équilibre des patients atteints de TE est croissant ces dernières années (37–44). Ces études présentent le double avantage d'objectiver et d'évaluer les paramètres physiologiques de l'équilibre et de la marche. Globalement, ces études rapportent une vitesse de marche diminuée, une longueur de pas plus courte, une largeur du pas plus importante, une augmentation de la variabilité de la longueur et de la durée du pas ainsi que de la durée de la phase de double appui. Néanmoins, ces données sont souvent divergentes, probablement à cause de l'hétérogénéité des cohortes.

L'équilibre des patients atteints de TE est quant à lui généralement étudié à l'aide de plateforme de posturographie (38,40,41,45). Les sujets se tiennent debout sur une plateforme de force dans différentes positions. Les forces de réaction au sol sont enregistrées et le déplacement de leur point d'application, i.e. le centre des pressions est calculé. La longueur, l'amplitude de ses déplacements, sa vitesse sont autant de paramètres qui renseignent sur l'intégrité de l'équilibre. Les conclusions des études de posturographie conduites chez les patients atteints de TE sont souvent contradictoires probablement à cause encore une fois de l'hétérogénéité des populations des patients étudiés mais aussi du manque de standardisation dans les protocoles réalisés. Il ressort néanmoins que les troubles de l'équilibre soient davantage fréquents que les patients présentant un TE sévère et dans des conditions d'équilibre difficile.

Malgré certaines divergences, l'ensemble des données cliniques et expérimentales s'accordent sur l'existence de troubles posturo-locomoteurs -e.g. diminution de la vitesse de la marche, augmentation de la variabilité de la marche, augmentation du risque de chutes...-dans le tremblement essentiel. Ces troubles posturo-locomoteurs présentent qualitativement des caractéristiques similaires à celles rapportées dans l'ataxie cérébelleuse. En effet, la démarche ataxique cérébelleuse classique se caractérise par une vitesse de marche lente, une longueur de pas courte, une augmentation de la variabilité de la marche, mais aussi une augmentation du polygone de sustentation, une modification de la cadence. Il est important de noter que toutes les caractéristiques ne sont pas partagées et que les troubles de la marche et de l'équilibre dans le TE ne sont pas aussi sévères que ceux décrits dans l'ataxie cérébelleuse.

(2) Trouble de l'oculomotricité

Autres signes évocateurs d'une dysfonction cérébelleuse, des troubles de l'oculomotricité ont été rapportés par plusieurs auteurs. Parmi ces troubles, une augmentation des latences et une diminution des vitesses des saccades réflexes et une augmentation des ondes

carrées sont rapportées. De façon intéressante, une étude récente a mis en évidence une corrélation entre l'augmentation de la latence de saccades et la sévérité des tremblements (46).

(3) Comorbidités neurologiques

Selon quelques études, d'autres pathologies du mouvement peuvent coexister avec le TE. Selon Koller et al.(47) sur 678 trembleurs : 6% auraient une maladie de Parkinson coexistente, 7% une dystonie douteuse et 1,8% des myoclonies. Selon une étude plus récente, les patients parkinsoniens auraient plus de chance de développer un TE vrai (Risque relatif entre 5 et 10) (48).

c) *Troubles non moteurs*

Depuis quelques années, de plus en plus d'études suggèrent qu'en plus des caractéristiques motrices, les patients atteints de TE présenteraient des troubles non moteurs, telles que des déficits cognitifs légers, de la fatigue, des symptômes neuropsychiatriques et des troubles du sommeil et ce quel que soit l'âge des patients (49).

(1) Troubles cognitifs

Longtemps ignorés car souvent modérés et non reconnus par le patient, les troubles cognitifs ont pu être mis en évidence notamment grâce aux bilans neuropsychologiques réalisés lors des bilans préchirurgicaux des patients atteints de TE. Ils sont décrits pour la première fois en 2001, les auteurs rapportent un syndrome dysexécutif significatif (50). Plus spécifiquement, dans cette étude les trembleurs présentaient des performances inférieures à celles des sujets témoins dans des tâches d'attention et de conceptualisation (Trail Making Test A et B, Wisconsin Card Sorting Test) et dans des tâches de fluence verbale. D'autres auteurs ont rapporté l'existence de troubles dysexécutifs chez les patients atteints de TE (51–54). Le bilan neuropsychologique révèle le plus souvent une diminution des fluences verbales, un trouble attentionnel et de la mémoire de travail ainsi qu'une diminution de la flexibilité mentale. Il est important de noter, que ces troubles n'affectent pas seulement les trembleurs âgés mais également les jeunes patients (49). En utilisant le score de MoCA (Montreal Cognitive Assessment) il a été montré que les jeunes patients atteints de TE avaient des performances inférieures à celles des sujets non-trembleurs d'âge comparable (25.80 ± 2.76 points chez les trembleurs contre 28.23 ± 1.69 points pour les sujets témoins). Une étude longitudinale suggère même que ces troubles puissent précéder les signes moteurs (55), ce qui ouvre la porte à un « stade prémoteur » dans le TE. Le taux de conversion annuel d'un patient avec un tremblement

vers un trouble cognitif léger ou une démence est encore inconnu. En effet seules deux études se sont intéressées à cette question mais leurs résultats sont discordants et elles comportent de nombreux biais (56,57). En revanche il a été montré que la prévalence de ces troubles est plus importante chez les patients atteints de TE que dans la population générale : avec un risque relatif de démence estimé à 1,64-1,96 et une prévalence chez les plus de 65 ans estimée entre 11 et 25% (contre 6 à 9,2% chez les contrôles) (58–60).

Le corrélat anatomique de ces troubles cognitifs n'est pas encore entièrement compris. Les bilans neuropsychologiques des patients atteints de TE ne sont pas sans évoquer un « syndrome cognitif et affectif cérébelleux » suite à une atteinte cérébelleuse aiguë ou subaiguë décrite en 1998 par Schmahmann (61). L'évolution progressive du TE pourrait expliquer que le tableau clinique soit moins bruyant. Ceci suggère que la dysfonction exécutive mise en évidence chez les patients atteints de TE pourrait être sous-tendue par une atteinte cérébelleuse et une détérioration des réseaux cérébello-corticaux.

Néanmoins, depuis quelques années, des troubles cognitifs affectant d'autres domaines sont également décrits dans le TE. Notamment, il est rapporté des atteintes du langage, mnésiques et des fonctions visuo-spatiales (58,60). D'après Collins et al. (62), parmi les troubles cognitifs légers (MCI : Mild Cognitive Impairment) survenant dans le cadre du TE, la prévalence des patients présentant une MCI amnésique serait supérieure à celle des patients présentant une MCI non-amnésique (62). Ce déficit ne serait pas limité à un simple défaut de récupération de l'information mais serait d'avantage lié à un trouble de stockage. Une dysfonction cérébelleuse ne peut pas expliquer à elle seule l'ensemble de ces troubles cognitifs, mais pourraient être en lien avec une atteinte directe des régions temporales, hippocampiques ou pariétales. L'hypothèse de cette probable atteinte diffuse est soutenue par quelques données d'imagerie cérébrale. En effet, une altération générale de la substance blanche par imagerie du tenseur de diffusion, ainsi qu'une large altération de la connectivité fonctionnelle dans le TE ont été mises en évidence récemment (63,64). Sur le plan anatomopathologique, une seule étude a comparé le score de Braak chez des patients atteints de TE non déments avec celui de 32 sujets témoins. Ce score était significativement plus important chez les trembleurs que chez les contrôles (2,2 contre 1,2) (65). Ce résultat suggère que les patients avec un TE seraient prédisposés à une accumulation plus répandue d'agrégats de protéines tau. Mais de futures explorations sont nécessaires afin de mieux connaître les mécanismes sous-jacents de cette déficience.

(2) Troubles psychologiques et psychiatriques

Quelques études se sont intéressées aux traits de la personnalité et aux comorbidités psychiatriques rencontrées chez les patients atteints de TE. Chatterjee et al.(66) ont utilisé le questionnaire de personnalité tridimensionnel (TPQ : Tridimensional Personality Questionnaire) pour analyser les traits de personnalité de ces patients. Leurs scores sont plus élevés dans les domaines de « l'évitement du danger », « inquiétude et/ou pessimisme » et de la « fatigue ». Ces résultats n'étaient pas corrélés ni à la sévérité du tremblement ni au handicap fonctionnel ressenti par celui-ci, suggérant que ce profil de personnalité n'est pas une conséquence de la symptomatologie du TE. En revanche, cette étude ayant porté sur des sujets déjà atteints, on ne sait pas si ces troubles précèdent ou pas les signes moteurs.

Sur le versant psychiatrique, une prévalence plus importante de la dépression, de l'anxiété et des troubles du sommeil est rapportée chez ces patients par rapport aux témoins (67–70).

(3) Troubles auditifs

Une étude a montré que 39% des participants avec un TE, âgés de plus de 65 ans, présentaient une hypoacousie contre 29,4% chez les contrôles (70,71). Chez les patients hypoacousiques, la nécessité d'un port d'un appareil auditif est significativement plus fréquente chez les patients avec un TE que chez les patients parkinsoniens ou les sujets témoins (16% contre 1,6% contre 0,8%) (72). Les tests neurosensoriels sont en faveur d'une perte auditive prédominante sur les fréquences hautes.

(4) Troubles olfactifs

Il ne semble pas y avoir de consensus concernant les troubles olfactifs dans le TE. En effet, une étude rapporte une hyposmie modérée chez les patients atteints de TE par rapport à la population témoin au University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (73). Ce déficit n'était ni corrélé à la sévérité du tremblement ni à la durée d'évolution de la maladie. Cependant, plusieurs autres auteurs ont montré que les patients avec un TE avaient des performances dans les normes au UPSIT (74,75).

3. Évolution de la maladie et handicap

Quand bien même le TE est une affection progressive, contrairement à la maladie de Parkinson ou autre maladie neurodégénérative, il n'évolue pas toujours vers un stade final de

la maladie (76) . En effet, une étude récente réalisée sur une cohorte de 74 patients ayant un tremblement évoluant depuis plus de 40 ans, a montré que moins de 10% avait développé un handicap significatif, même si 20% de ces patients avaient un tremblement jugé comme sévère.

C. Nouveaux critères

Devant l'ensemble des données de la littérature, concevoir le TE comme une maladie mono-symptomatique semble donc être dépassé. Devant cette variabilité phénotypique, la définition du consensus de 1998 est effectivement incohérente avec la pratique. Ainsi de nouveaux critères cliniques ont été définis par le Consensus Statement on Tremor International Parkinson and Movement Disorder Society (77). Ici le TE est défini comme :

- Un tremblement isolé d'action des deux membres supérieurs
- Évoluant depuis au moins 3 ans
- Avec ou sans tremblements présents dans d'autres localisations (comme le chef, la voix ou les membres inférieurs)
- Absence d'autres signes neurologiques tels que la dystonie, l'ataxie ou un parkinsonisme.

Le consensus ajoute une nouvelle entité au TE : « le TE plus ». Ici sont classés les patients répondant aux caractéristiques du TE mais présentant des signes neurologiques modérés et de significations incertaines comme une marche funambulesque altérée, une posture dystonique douteuse, un trouble mnésique ou autre signe neurologique qui ne suffisent pas à remettre en cause le diagnostic. Ces troubles neurologiques sont appelés les « soft neurological signs ». Les auteurs ajoutent que patients TE présentant un tremblement de repos doivent être classés dans la catégorie « TE plus ».

Ces « soft neurological signs » étant ambigus, ils peuvent être source de confusion pour le diagnostic du patient. Ainsi, le « TE » et le « TE plus » présentent plusieurs critères d'exclusion :

- Un tremblement de la voix ou du chef isolé
- Tremblement orthostatique avec une fréquence > 12Hz
- Un tremblement spécifique d'une tâche
- Un mode de début brutal ou une aggravation en marche d'escalier

Bien que cette définition soit plus proche de la réalité clinique, elle reste débattue par différents auteurs. Comme nous l'avons précédemment évoqué, lorsque la maladie évolue, un tremblement de repos peut apparaître, ainsi un « TE » changerait d'entité nosologique pour devenir un « TE plus ». Il en est de même si le patient développe une déficience cognitive significative (78,79). De plus, le fait que cette nouvelle entité soit créée sans base biologique ou physiopathologique fait débat. En effet aucune étude ne montre une différence physiopathologique, pronostique ou un profil pharmacologique différent entre le « TE plus » et le « TE ».

D. Examens complémentaires et diagnostics différentiels

Devant l'absence de test diagnostique ou de marqueur biologique du TE, son diagnostic peut parfois être difficile. Un des examens pouvant être utile face à une situation douteuse est la réalisation d'un enregistrement polygraphique électromyographie (EMG) simultané de plusieurs muscles couplé à une analyse du mouvement continu par un accéléromètre. Cet examen montrera un tremblement postural avec une composante intentionnelle de fréquence de 6 à 12 Hz (13). Plus le sujet est âgé et plus l'enregistrement est proximal, plus la fréquence sera lente (5,80). Le tremblement est par définition régulier et on note une activité rythmique alternée entre le muscle agoniste et le muscle antagoniste. Les bouffées sont de l'ordre de 120ms. L'élément important est la persistance d'une activité de fond entre les bouffées qui atteste du caractère postural, et non de repos du tremblement.

Parfois des examens complémentaires sont à réaliser afin d'éliminer un possible diagnostic différentiel (81) :

- Un tremblement physiologique exagéré : le tremblement est également bilatéral, postural, cinétique et affecte le plus souvent les membres supérieurs. On note une fréquence légèrement plus rapide (8-12Hz). Il peut être déclenché par le stress, le froid, l'anxiété. Si besoin, il convient de réaliser un bilan endocrinien, avec notamment le dosage des hormones thyroïdiennes.
- Le tremblement psychogène : fréquent, ses caractéristiques sont très variables. L'examen clinique et l'EMG peuvent aider au diagnostic. En effet, dans ce cas la fréquence du tremblement est irrégulière et influencée par l'entraînement et la distractibilité. À l'interrogatoire la présence de périodes de rémission, d'un début brutal

et d'une topologie variable du tremblement peuvent être des arguments en faveur de cette étiologie (13,82,83).

- Le tremblement iatrogène : l'interrogatoire doit rechercher la prise de médicament trémogène (cf tableau 1). Il convient selon la gêne occasionnée de discuter d'un sevrage thérapeutique en fonction de la balance bénéfique/risque du traitement (84).

	Action or postural tremor	Intention tremor	Resting tremor
Antiarrhythmics	Amiodarone, mexiletine, procainamide	-	-
Antibiotics, antivirals, and antimycotics	-	Vidarabine	Co-trimoxazole, amphotericin B
Antidepressants and mood stabilisers	Amitriptyline, lithium, SSRIs	Lithium	SSRIs, lithium
Antiepileptics	Valproic acid	-	Valproic acid
Bronchodilators	Salbutamol, salmeterol	Salbutamol, salmeterol	-
Chemotherapeutics	Tamoxifen, cytarabine, ifosfamide	Cytarabine, ifosfamide	Thalidomide
Drugs of misuse	Cocaine, ethanol, MDMA, nicotine	Ethanol	Cocaine, ethanol, MDMA, MPTP
Gastrointestinal drugs	Metoclopramide, cimetidine	-	Metoclopramide
Hormones	Thyroxine, calcitonin, medroxyprogesterone	Epinephrine	Medroxyprogesterone
Immuno-suppressants	Tacrolimus, ciclosporin, interferon-alfa	Tacrolimus, ciclosporin	-
Methylxanthines	Theophylline, caffeine	-	-
Neuroleptics and dopamine depleters	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine	-	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine

Additional data from Deuschl et al: MDMA=3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy); MPTP=1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine; SSRIs=selective serotonin reuptake inhibitors.

Tableau 1 : Liste des médicaments et molécules trémogène d'après Morgan et al. 2005

- Le tremblement dystonique : il est défini par un tremblement postural et cinétique apparaissant dans une partie du corps dystonique (10). La fréquence est en général plus faible que celle du tremblement, inférieure à 7 Hz. L'examen peut retrouver quelques signes typiques d'une dystonie comme la présence d'une zone gâchette ou d'un geste antagoniste (81). Il est délicat de distinguer un TE d'un tremblement dystonique en cas d'atteinte de la voix ou du chef. L'enregistrement EMG peut mettre en évidence une co-contraction des muscles antagonistes et agonistes (overflow) ainsi qu'une fréquence de tremblement irrégulière (13). Les tremblements associés à une dystonie sont définis par la présence d'un tremblement apparaissant dans une partie du corps non dystonique ; l'exemple le plus souvent rencontré est la présence d'une dystonie cervicale associée à un tremblement des membres supérieurs.

- Le tremblement parkinsonien : il s'agit d'un tremblement de repos de 3 à 6hz. Mais les patients parkinsoniens peuvent également présenter un tremblement postural appelé tremblement de réémergence (85). Il présente alors une fréquence similaire au tremblement de repos chez un même sujet (86). De plus comme nous l'avons vu, un tremblement de repos peut survenir chez les patients avec un TE. Ainsi il peut être judicieux de réaliser un DatSCAN afin de rechercher une dénervation dopaminergique. Il faut également garder en mémoire que ces deux pathologies peuvent coexister.

- Un tremblement cérébelleux, mésencéphalique ou rubral , dit tremblement de Holmes : le tremblement est le plus souvent unilatéral ou asymétrique apparaissant dans les suites d'une lésion du tronc cérébral, du cervelet ou des voies cérébello-thalamiques. Un délai de 4 semaines à 2 ans entre la constitution de la lésion et l'apparition du tremblement est typique. Il s'agit d'un tremblement d'intention, de repos et de basse fréquence (<5Hz) (82) dans lequel l'examen clinique peut retrouver des signes plus marqués de dysfonction cérébelleuse que dans le TE.

- Tremblement des neuropathies périphériques : ils surviennent surtout dans les neuropathies démyélinisantes (neuropathies héréditaires, polyradiculonévrites chroniques, syndrome de Guillain-Barré à la phase de récupération motrice, neuropathies dysglobulinémiques). Le tremblement touche les membres supérieurs et a un aspect clinique très proche d'un TE. Sa fréquence est comprise entre 4 et 10 Hz. Dans les neuropathies dysglobulinémiques, la fréquence du TE des muscles les plus distaux peut être plus lente que celle des muscles proximaux, ce qui est l'inverse de ce que l'on observe dans le TE (13).

- Pour finir, la présence d'un tremblement postural chez un patient de moins de 40 ans doit toujours faire suspecter une maladie de Wilson. Un bilan hépatique, cuprique et un examen ophtalmologique (lampe à fente) à la recherche d'un anneau de Kayser-Fleisher sont à réaliser en cas de doute.

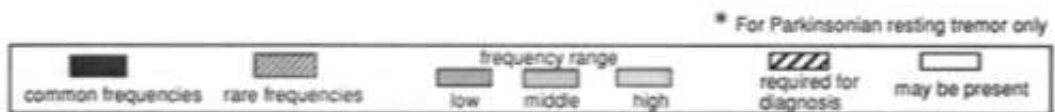
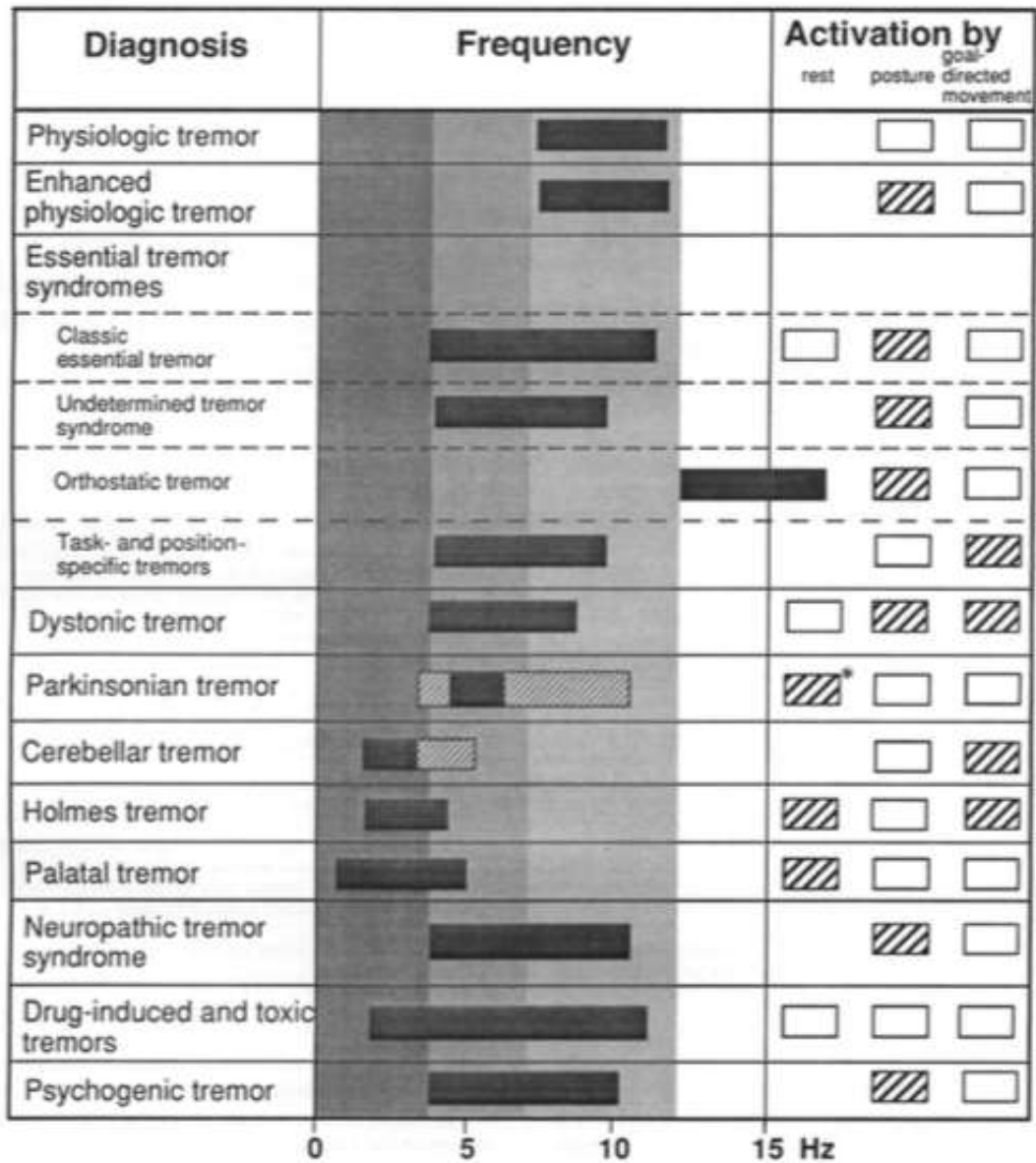


Tableau 2 : Orientation diagnostique devant un tremblement selon sa fréquence et son mode d'activation (Deuschl et al. 1998)

E. Hypothèses étiologiques et physiopathologie

Sur le plan étiologique, bien qu'il ne fasse pas partie des critères diagnostics, le facteur génétique joue un rôle majeur dans le TE. Le TE est estimé comme familial (au moins deux apparentés au premier degré diagnostiqué avant 65 ans) chez 50 à 70% des patients (87). De plus, les parents au premier degré apparentés à un patient trembleur ont 4,7 fois plus de chances de développer un TE qu'un sujet témoin (88). Les études de concordances gémellaires ont montré une concordance deux fois plus élevée chez les jumeaux monozygotes (60-93%) que chez les jumeaux dizygotes (89). La concordance de jumeaux monozygotes étant inférieure à 100% et l'existence de cas sporadique de TE suggèrent que des facteurs non génétiques tels que l'environnement joue un rôle modificateur sur un terrain de susceptibilité génétique.

1. Données génétiques

Actuellement plus de 14 loci et 11 gènes pathogènes liés au TE ont été rapportés dans la base de données « Online Mendelian Inheritance in Man ». En revanche, aucune mutation spécifique du TE n'a été identifiée à ce jour (90).

- **ETM1** est le premier locus identifié en 1997 lors de l'analyse génétique de 16 familles islandaises (91). De transmission autosomique dominante et situé sur le chromosome 3q13, ce locus est proche du gène DRD3 codant pour la Dopamine Receptor D3. Ce récepteur est notamment fortement exprimé dans les ganglions de la base et dans le cervelet, en particulier au niveau des neurones de Purkinje (92). Une variante de ce gène conférerait une susceptibilité à développer un TE (93). A noter que ce gène est également impliqué dans la maladie de Parkinson (94).

- **ETM2** est le deuxième locus identifié en lien avec le TE en 1997 au sein d'une famille tchéco-américaine (95). Il se situe sur le chromosome 2p24 et a une transmission autosomique dominante.

- **ETM3 a été** découvert plus tardivement en 2006 sur le chromosome 6p23 au sein de familles Nord-américaines (96). A noter que cet haplotype n'était pas présent chez tous les trembleurs de la famille et a aussi été retrouvé chez des membres indemnes de tremblement, ainsi sa pénétrance serait incomplète et il posséderait plusieurs phénotypes.

- **ETM4** a été identifiée sur le chromosome 16p11 en 2012, c'est une mutation du gène FUS (Fused in sarcoma) (97). La fonction de cette protéine n'est pas claire mais elle jouerait un rôle dans la réparation de l'ADN, la régulation de la transcription, la

prolifération cellulaire et dans les processus liés à l'ARN et au microARN (98). Cette protéine possède deux parties structurales : une séquence pour le signal de localisation nucléaire (NLS) et un signal d'exportation nucléaire (NES). La mutation du gène FUS liée au TE a été signalée dans la séquence NES, interférant probablement avec l'exportation du FUS du noyau vers le cytoplasme. Cette mutation est également décrite dans la sclérose latérale amyotrophique et dans la dégénérescence cortico-basale, mais dans ces pathologies, elle perturbe le NLS produisant alors une protéine tronquée (99).

- **ETM5** a été découvert en 2015 au sein d'une famille espagnole (100) Il est situé sur le chromosome 11q14 et contient le gène de la protéine transmembranaire de la teneurine 4 (TENM4). Cette protéine a pour fonction dans la régulation de la différenciation oligodendocitaire et affecte notamment la myélinisation des axones de petits diamètres du système nerveux central (101). Chez la souris, il s'exprime dans la substance blanche du cervelet (102).

Depuis d'autres gènes liés au TE ont été découverts :

- Une mutation au sein du gène **HTRA2** codant pour la HtRA sérine peptidase 2 a été retrouvée sur six générations au sein d'une famille turque (103). Situé sur le chromosome 2p13, il code pour une protéine sérine qui aurait pour rôle d'inhiber l'apoptose. Sa mutation pourrait donc être en lien avec des processus neurodégénératifs (104).

- Une mutation du gène **SCNA4** codant pour la sous-unité alpha du canal sodique voltage dépendant 4 (Nav1.4) a été découverte au sein d'une famille espagnole (105). Ce canal est présent dans le cortex cérébral humain et sa mutation augmenterait l'excitabilité neuronale et accélérerait les oscillations thalamiques trémogènes (105,106).

- La mutation du gène **SORT1** a été identifiée comme causale du TE au sein d'une famille espagnole (107). Ce gène code pour la protéine sortiline qui jouerait un rôle dans la transduction de signaux régulant la viabilité des neurones (108).

- Une mutation du gène **SCN11A** a été identifiée dans une famille chinoise et code pour le canal sodique Nav1.9 (109). Ce canal a un rôle dans la génération des potentiels d'action en modulant le potentiel de repos membranaire (110).

- Un variant du gène **NOS3** codant pour l'oxyde nitrique synthase 3 a été retrouvé dans deux familles (111). Cette protéine fortement exprimée au sein du cervelet a un rôle dans la conversion de l'oxyde nitrique, affectant la survie neuronale et la plasticité synaptique.

- Un variant du gène **HAPLN4** a été identifié (111). Il code pour la protéine de liaison de l'hyaluronane et du protéoglycane 4 qui s'expriment surtout dans les neurones GABAergiques du cervelet (neurones de Purkinje et basket cell).
- Des variants de gène **LINGO1** ont été identifiés chez 452 trembleurs islandais (112). Situé sur le chromosome 15q24, il code pour une glucoprotéine qui est fortement exprimée dans le néocortex, l'hippocampe, le thalamus, l'amygdale, le cervelet et les noyaux gris centraux (113). Cette protéine est impliquée dans la survie neuronale et la différenciation des oligodendrocytes. Surexprimée dans le TE, elle jouerait un rôle dans la dégénérescence des neurones de Purkinje.
- Un variant du gène **Lingo-2** a été identifié comme facteur de risque de développer un TE. Ayant une forte homologie avec Lingo-1, il aurait des fonctions similaires et jouerait un rôle dans la régulation dopaminergique (114,115).
- Un variant du gène **SLC1A2** codant pour le transporteur glutaminergique GLT-1, appelé aussi EAAT2 a été identifié lors d'une étude européenne comparant 990 trembleurs à 1537 témoins (116). Cette protéine est exprimée autour du segment initial de l'axone des neurones du Purkinje et aurait pour rôle de protéger les neurones de l'excitotoxicité. Son taux est réduit dans le TE (117).

Chaque année de nouveaux nombreux gènes sont identifiés. Néanmoins, quelques études sont en contradictions avec ces descriptions (118–121). En effet ces études se heurtent à plusieurs difficultés, e.g. le diagnostic clinique parfois imprécis du TE, la pénétrance incomplète de certains gènes... Toutefois, ces mutations nous permettent d'appréhender la physiopathologie du TE.

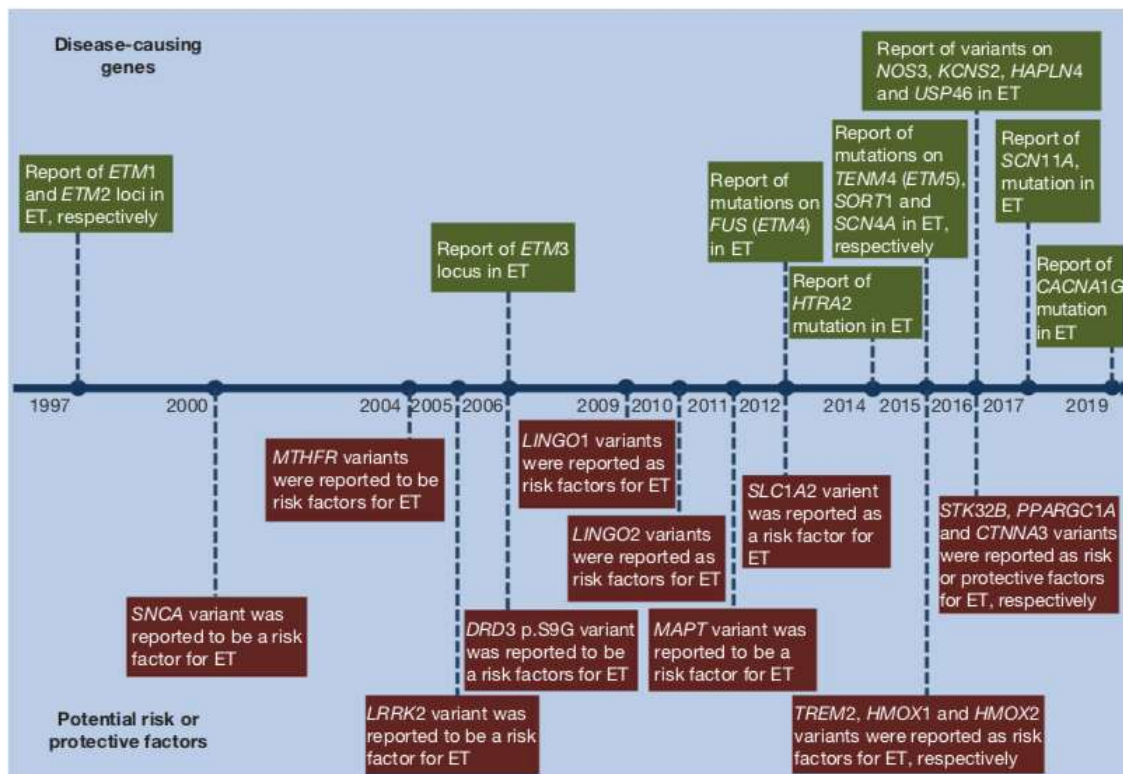


Figure 1 : Frise résumant les gènes identifiés en lien avec le TE au cours du temps, d'après Deng et al. 2019

2. Facteurs épigénétiques

Actuellement, deux facteurs environnementaux sont retenus dans la littérature :

- Les alcaloïdes B-carbolines incluant l'harmine et l'harmane (1-méthyl-9H-pyrido[3, 4-b]indole) : ces antagonistes sérotoninergiques sont entre autres retrouvés dans la chaîne alimentaire (céréales, boissons alcoolisées, viandes). Leur taux sanguin et intra-cérébelleux est plus élevé chez les patients atteints de TE (122–124). Il a été montré chez le rat qu'une injection de hautes doses de ces substances suffisait à induire un tremblement similaire au TE de l'Homme (125). Cette substance trémogène semble agir au niveau de l'olive inférieure en modifiant l'activité de neurones pacemaker (126).
- Le plomb : plusieurs auteurs décrivent une association entre une plombémie élevée et la survenue du TE (127,128). En revanche, la cause de cette élévation (intoxication ou défaut d'élimination) et son rôle dans la physiopathologie du tremblement restent méconnus.

3. Physiopathologie

Malgré sa forte prévalence, la physiopathologie du TE reste mal connue et fait toujours débat. L'hypothèse principale est l'existence d'un générateur central, le cervelet, provoquant une activité rythmique oscillatoire et entraînant un dysfonctionnement des réseaux cérébello-thalamo-corticaux (129). Deux hypothèses sont discutées à ce jour : celle d'une origine fonctionnelle à cette activité oscillatoire pathologique et celle d'une origine neurodégénérative.

a) Le TE : une pathologie cérébelleuse ?

Les données de la littérature convergent vers la dysfonction du réseau cérébello-thalamo-cortical en rapport avec un générateur central qui produirait un rythme oscillatoire pathologique. Au sein de ce réseau, le noyau ventral intermédiaire médian (VIM) du thalamus est le principal relai entre le cervelet et le cortex moteur via les voies dentato-thalamique et thalamo-corticale (129,130). La connexion entre le noyau dentelé et le VIM (DN-VIM) a un rôle prépondérant dans le tremblement. En effet une lésion dans cette voie suffit à produire un tremblement d'intention (131).

Chez des patients atteints de TE, un enregistrement électrophysiologique du VIM a été réalisé avant la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde (SCP). On retrouve une corrélation linéaire entre l'activité musculaire du tremblement et l'activité rythmique des neurones (130,132). Au repos, cette activité oscillatoire disparaissait en même temps que le tremblement. Cette activité oscillatoire a été retrouvée avec un enregistrement par magnétoencéphalographie et était de nouveau corrélée à l'enregistrement EMG du patient (133). Ces neurones hyperactifs du VIM générant l'activité oscillatoire ont été surnommés les « neurons tremor ». Le VIM représente donc une cible appropriée des traitements invasifs pour contrôler le tremblement. Mais une question importante reste à résoudre. Qui du cervelet ou du thalamus est à l'origine de ces oscillations pathologiques ? Une récente revue de la littérature s'appuie sur des données anatomopathologiques et d'imagerie cérébrale afin de nous proposer trois boucles au sein du réseau cérébello-thalamo-cortical (voir figure 2) (129) :

- « Une boucle génératrice » composée entre autres par les noyaux dentelés, les neurones de Purkinje, l'olive inférieure.
- « Une boucle propagatrice » composée par la connexion DN-VIM, le VIM, les voies thalamo-corticales et le cortex moteur

- « Une boucle motrice » composée par les voies motrices descendantes, les motoneurones et les muscles

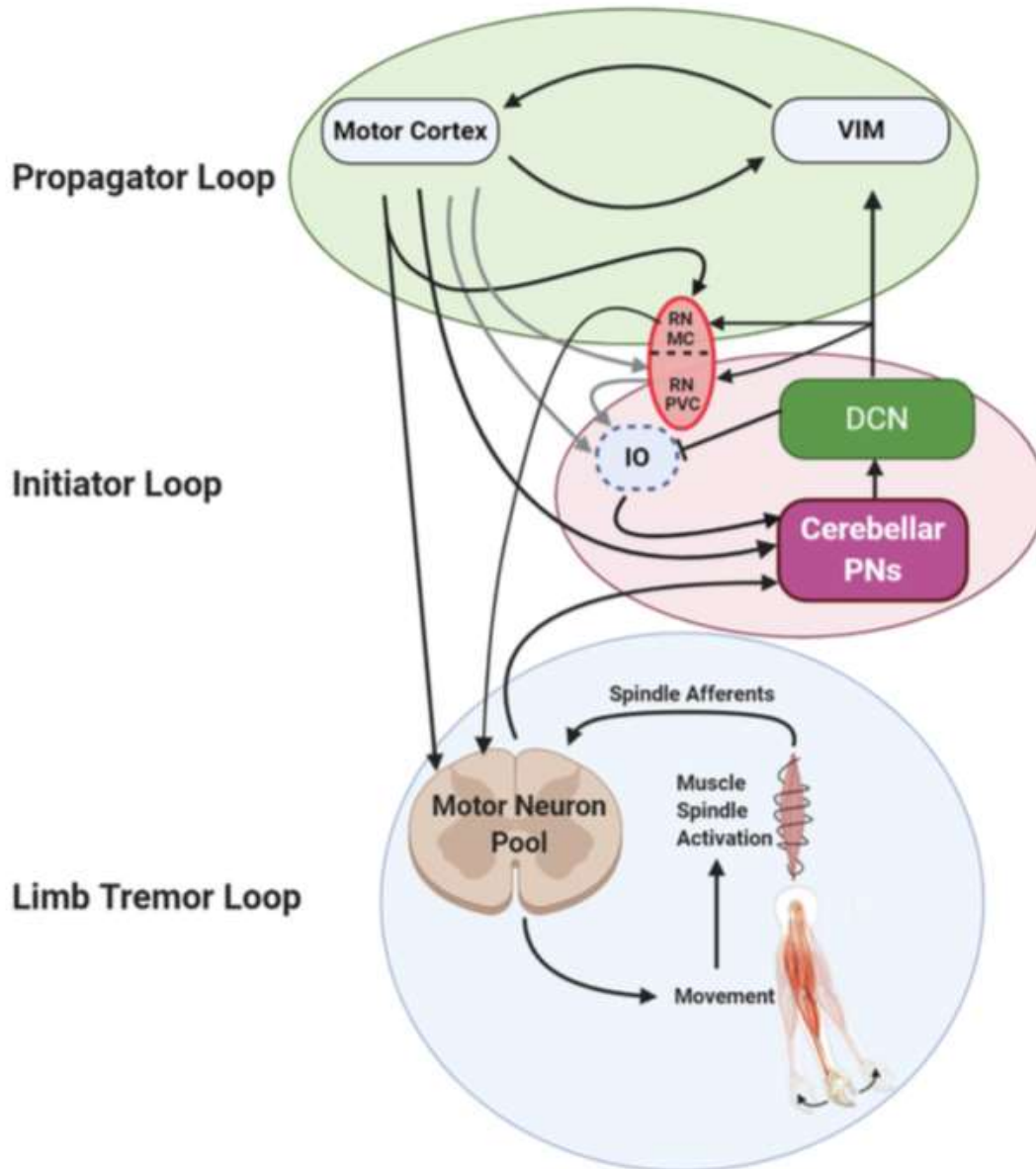


Figure 2 : D'après Ibrahim et al. (2020). Schéma du réseau cérébello-thalamo-cortical et leur rôle dans la trémogénèse (VIM : noyau ventral intermédiaire médian du thalamus, DCN : noyaux cérébelleux profonds, PN : neurones de Purkinje, IO : olive inférieure, RNMC et RNPVC : noyau rouge magnocellulaire et parvocellulaire)

b) Données anatomopathologiques

Une anomalie récurrente, rapportée dans les études anatomopathologiques de patients atteints de TE, est l'hyperextension des fibres grimpantes (FG). Les FG sont les terminaisons

axonales présynaptiques de l'olive inférieure (OI). En temps normal, ces projections glutamatergiques réalisent une synapse sur la dendrite proximale du neurone de Purkinje (NP). Mais dans le TE, la synapse se fait en distalité de la dendrite, dans la couche moléculaire du cervelet (134–137). Cette caractéristique anatomopathologique n'est retrouvée que dans le TE et serait corrélée à la sévérité du tremblement (138). A noter que le modèle murin du TE -i.e. la souris hootfoot17j- présente également cette caractéristique (137). Il en résulterait un excès de libération glutamatergique au niveau des dendrites des NP et donc une majoration de leur excitabilité (139).

Une autre anomalie couramment retrouvée est la dégénération des NP. En effet, dans le TE, le nombre moyen de NP par champ est diminué de 25 à 31% en comparaison d'un cervelet de sujet témoins du même âge (140–142). Cette dégénérescence pourrait être expliquée par l'excès glutamatergique entraînant une hausse du calcium intracellulaire et donc une excitotoxicité (143,144). Les NP survivants pourraient alors prendre un phénotype excitotoxique incluant :

- « Torpedoes » ou torpilles axonales : correspondant à des gonflements ovoïdes axonaux. Ils contiennent des neurofilaments et d'autres organites (mitochondries et réticulum endoplasmique) (145,146). Elles témoigneraient d'une dégénérescence axonale des NP. A noter que cette anomalie n'est pas spécifique du TE. On peut la retrouver également dans le cadre d'ataxie spinocérébelleuse, d'autres pathologies neurodégénératives et même chez les témoins (dans ce dernier cas, ils sont alors 70% moins fréquents).
- Des NP hétérotopiques, au sein de la couche moléculaire pouvant être la conséquence d'un remodelage du tissu de soutien et des interneurons adjacents (147).

De plus les dendrites excitatrices des NP ont une densité réduite et sont moins grandes (148). Ceci peut suggérer un mécanisme compensatoire de cette hyperexcitabilité.

Une autre possible conséquence de l'hyperexcitabilité des NP est l'innervation hyperinhibitrice des NP. En effet, les NP reçoivent des synapses inhibitrices depuis des interneurons GABAergiques : les « basket cells » qui prennent un aspect particulier dans le TE. On note un aspect dense et enchevêtré de leurs plexus axonaux, elles sont ainsi nommées : « empty hairy basket cells ». Ceci a pour conséquence une hyperinhibition des NP. Ce phénomène est renforcé par la présence d'« empty hairy basket cells », correspondant à des

basket cells qui perdurent malgré la dégénérescence des NP et induisent une hyperinhibition locale (149). Ces «empty hairy basket cells», également retrouvées dans les ataxies spinocérébelleuses de type 1, pourraient être un mécanisme compensatoire de l'hyperexcitabilité des NP (150,151). Quoiqu'il en soit, cette hyperinhibition entraîne une irrégularité des potentiels d'action des PN provoquant l'apparition d'un rythme oscillatoire trémogène (152).

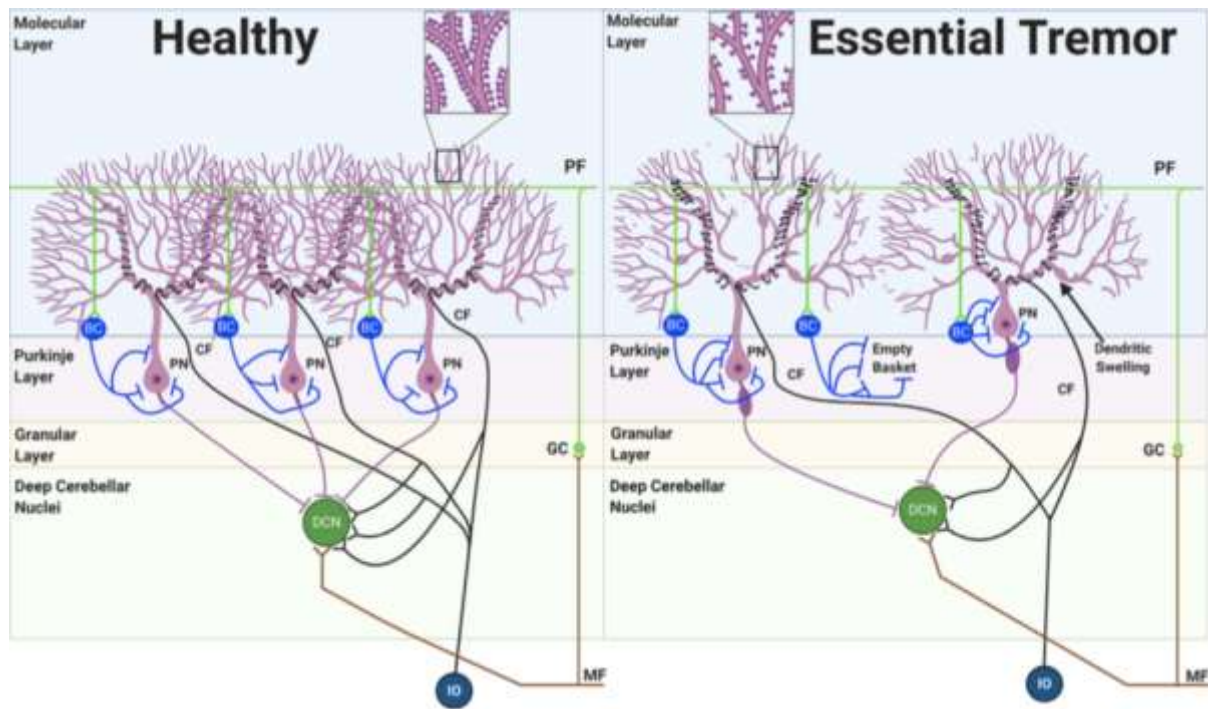


Figure 2 : Schéma résumant les anomalies anatomopathologiques retrouvées dans le cadre du TE (Ibrahim et al. 2020)

c) Données moléculaires

Le transporteur glutaminergique GLT-1, appelé aussi EAAT2, est exprimé dans l'ensemble du système nerveux central et a pour rôle de supprimer le glutamate en excès des FG et des fibres parallèles au niveau des NP (153). Chez les patients atteints de TE, le taux d'EAAT2 est diminué au niveau du cortex cérébelleux (y compris en prenant compte de la perte des NP), ce qui favorise l'excitotoxicité des NP (117,154).

Le Lingo-1 est une molécule d'adhésion qui inhibe la myélinisation axonale médiée par les oligodendrocytes. Elle est notamment connue pour avoir un rôle dans la sclérose en plaques ou d'autres pathologies démyélinisantes où son expression est augmentée (112). Elle est également majorée dans le TE au niveau de la substance blanche du cervelet et au niveau des terminaisons présynaptiques des «empty hairy basket cells» (155,156). De plus, la protéine

Lingo-1 modifie l'activité de certains canaux ioniques et pourrait donc influencer l'excitabilité des axones des NP, influençant de ce fait la fréquence des potentiels d'action (157). Comme nous le verrons ci-dessous, l'activité des NP est primordiale pour maintenir une inhibition correcte au niveau des noyaux cérébelleux profonds.

Les NP présentant un profil axonal dégénératif en torpille (« torpedoes ») présentent une perte en canaux sodiques NaV1.6 au niveau de leur segment initial axonal où sont initiés les potentiels d'action (158,159). Ainsi le déclenchement des potentiels d'action est désorganisé. Une étude chez la souris a montré qu'une perte sélective des NaV1.6 au niveau du segment initial axonal des NP diminuait la fréquence et la régularité des potentiels d'action et entraînait un tremblement similaire au TE (160).

Le récepteur glutamatergique delta 2 (GRID2) est un récepteur uniquement exprimé chez le rat et l'adulte humain au niveau des NP. Sa fonction serait d'organiser les synapses et les microzones au sein du cervelet (144,161). Une microzone correspond à un ensemble de NP innervés par des FG issues d'un seul axone de l'olive inférieure. Une diminution du GRID2 chez la souris est accompagnée d'une hyperextension des FG et l'apparition progressive de symptômes du TE (137).

L'imagerie fonctionnelle a permis de montrer l'existence d'une majoration des récepteur GABA-A dans le cervelet et le VIM en comparaison à des sujets témoins (162). Ceci est cohérent avec le fait que de nombreux patients présentent une diminution de leur tremblement avec leur consommation d'alcool, agoniste GABAergique (163). En revanche, les niveaux de GABA_A et GABA_B sont réduits de 35% et 22% au niveau du noyau dentelé, selon une étude post-mortem réalisée chez des patients atteints de TE en comparaison de sujets témoins (164). Ainsi, on peut imaginer que cette perte de récepteurs GABA au niveau du noyau dentelé entraîne une désinhibition qui se propage le long des voies cérébello-thalamiques. De plus la souris KO sous-unité GABA-A récepteur alpha1 présente un tremblement d'intention (165). Il existe donc de nombreux arguments en faveur d'une dysfonction de la transmission GABAergique dans le cadre du TE.

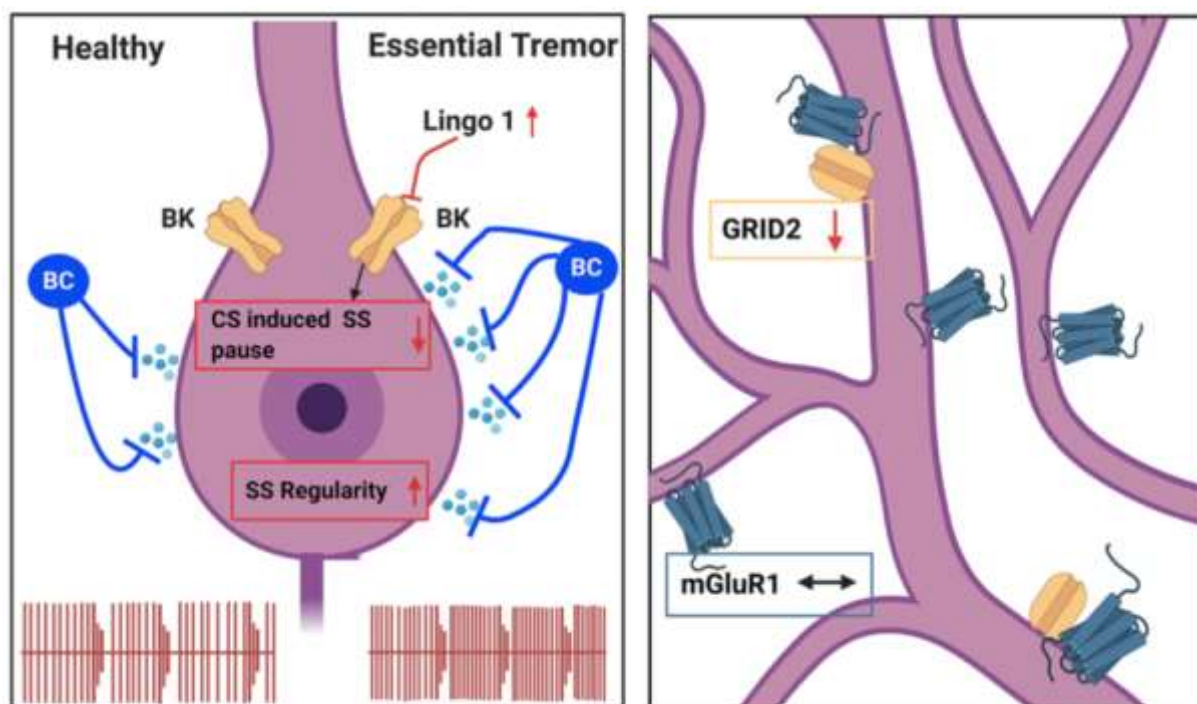


Figure 3 : Schéma résumant des arguments moléculaires de l'origine cérébelleuse du TE d'après Ibrahim et al. 2020

d) Données d'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale standard est classiquement normale dans le TE. En revanche une analyse plus précise permet de détecter quelques anomalies, notamment au niveau cérébelleux. En imagerie structurale, nous retiendrons deux études qui ont permis de mettre en avant une implication cérébelleuse dans le TE via la Voxel Based Morphometry. Quattrone et al. (166) ont comparé les images acquises par imagerie par résonance magnétique (IRM) de sujets témoins avec 50 patients atteints de TE divisés en deux groupes : ceux avec un tremblement du chef et ceux avec un tremblement isolé des membres supérieurs (166). Ils révèlent une atrophie vermiennne, plus marquée encore dans le groupe de patients avec tremblement du chef. Shin et al. (167) ont comparé les données IRM de 10 patients atteints de TE avec et sans signes cérébelleux à celle de 8 sujets témoins (167). Chez les patients atteints de TE, ils rapportent une perte non significative de l'ensemble du volume cérébelleux avec une atrophie importante et sévère du vermis cérébelleux, encore plus marquée chez les patients atteints de TE avec signes cérébelleux.

L'imagerie de diffusion permet d'étudier l'intégrité des connexions intracérébrales via des tactographies de faisceaux de la substance blanche. Plusieurs études ont ainsi montré dans le TE une majoration de la diffusion d'eau dans différentes zones du cervelet -e.g. dans les pédoncules cérébelleux et les noyaux dentelés- attestant d'une perte de l'intégrité de la

substance blanche (63,168–170). A noter que quelques études ont montré des résultats contradictoires (122,171).

Le métabolisme cérébral des patients atteints de TE a été étudié en utilisant plusieurs outils. En PET scan au 18-FDG, deux études ont montré que le débit sanguin cérébelleux était augmenté de façon bilatérale au repos et lors du tremblement suggérant ainsi un cervelet hyperactif (172,173). Cet hypermétabolisme était associé à une hyperactivation du noyau rouge. Ce résultat est cohérent avec les rapports cliniques de patients atteints de TE chez lesquels la survenue d'un accident vasculaire cérébral cérébelleux a supprimé le tremblement. (174). A noter que ces arguments sont en contradiction avec les anciennes études qui montraient une hyperactivation de l'hypermétabolisme médullaire et thalamique mais pas du cortex cérébelleux suggérant l'implication des noyaux olivaires inférieurs (175,176). La spectroscopie par résonance magnétique permet de mesurer plusieurs métabolites intracellulaires notamment le N-acétyl-aspartate (NAA), la créatine totale (tCr) et le lactate. Il a ainsi été montré une réduction du ratio NAA/tCr dans le cortex cérébelleux chez les patients présentant un TE témoignant d'une perte neuronale (177,178).

L'ensemble de ces données concordent vers l'existence d'une hyperactivation du cervelet à l'origine des oscillations pathologiques du VIM pourraient provenir.

e) Quelles structures cérébelleuses sont à l'origine de cette activité pathologique ?

S'il existe un consensus quant au rôle d'une dysfonction cérébelleuse se propageant via les réseaux cérébello-thalamo-corticaux dans le TE, son origine exacte fait encore débat dans la littérature.

(1) Neurones de Purkinje et noyaux dentelés

Des travaux récents suggèrent que l'hyperactivité du VIM serait médiée par les noyaux dentelés également hyperactifs, conséquence d'une activité anormale des NP. Cette proposition fait suite à l'hypothèse d'une signalisation GABA altérée dans le circuit cérébello-thalamo-cortical. Cette idée est renforcée par une étude sur la souris où une délétion spécifique des NP en sous-unités GABA-A alpha1, afin de supprimer leur courant post-synaptique inhibiteur, a suffi à déclencher un tremblement similaire au TE humain (179). L'altération des NP suffirait donc à déclencher un phénotype de TE. En effet, afin d'inhiber efficacement les neurones des noyaux dentelés, les NP doivent maintenir une activité neuronale adéquate. Deux patterns

d'activité sont nécessaires : les « Potentiels d'action simples » et les « Potentiels d'actions complexes ». Dans le cadre du TE, ces deux patterns semblent perturbés :

- « Potentiels d'action simples » : Deux conditions sont nécessaires pour que ces potentiels d'action inhibent correctement les noyaux dentelés : une architecture intercellulaire spécifique (plusieurs NP projettent vers un seul neurone du noyau dentelé) ainsi que l'irrégularité de ces potentiels d'actions (180,181). Il a été montré qu'une perte d'inhibition GABA-A dans le cervelet régularise les « potentiel d'action », diminuant de ce fait leur pouvoir inhibiteur (182). Une étude récente de modélisation a montré que la diminution d'amplitude de ces potentiels d'action suffit à entraîner les oscillations pathologiques dans le VIM (183).

- « Potentiels d'action complexe » :

- Chez le sujet sain, on note une architecture intercellulaire normale : une seule FG projette vers un seul NP. Chaque microzone correspond à un nombre limité de NP innervés par des FG issues d'un seul axone de l'olive inférieure. Ces FG orchestrent l'organisation de ces « potentiels d'action complexes » : l'activité est synchrone au sein d'une microzone et asynchrone entre les microzones. Les NP d'une microzone projettent vers un seul neurone du noyau dentelé. Chaque activité est suivie d'une pause transitoire asynchrone puis d'un effet rebond asynchrone des neurones du noyau dentelé (184,185).
- Dans le modèle murin du TE un NP reçoit la projection d'une FG principale ainsi que des projections collatérales des FG adjacentes. Ainsi plusieurs microzones peuvent être innervées par la même projection de l'olive inférieure. Ainsi les "potentiels d'action complexes" sont plus nombreux, plus amples et synchrones au niveau d'une microzone et entre les microzones. En conséquence, on note une pause excessive et simultanée de plusieurs neurones des noyaux dentelés et une majoration de l'effet rebond. L'ensemble favorise nettement une activité oscillatoire (137,144) (cf figure 5)

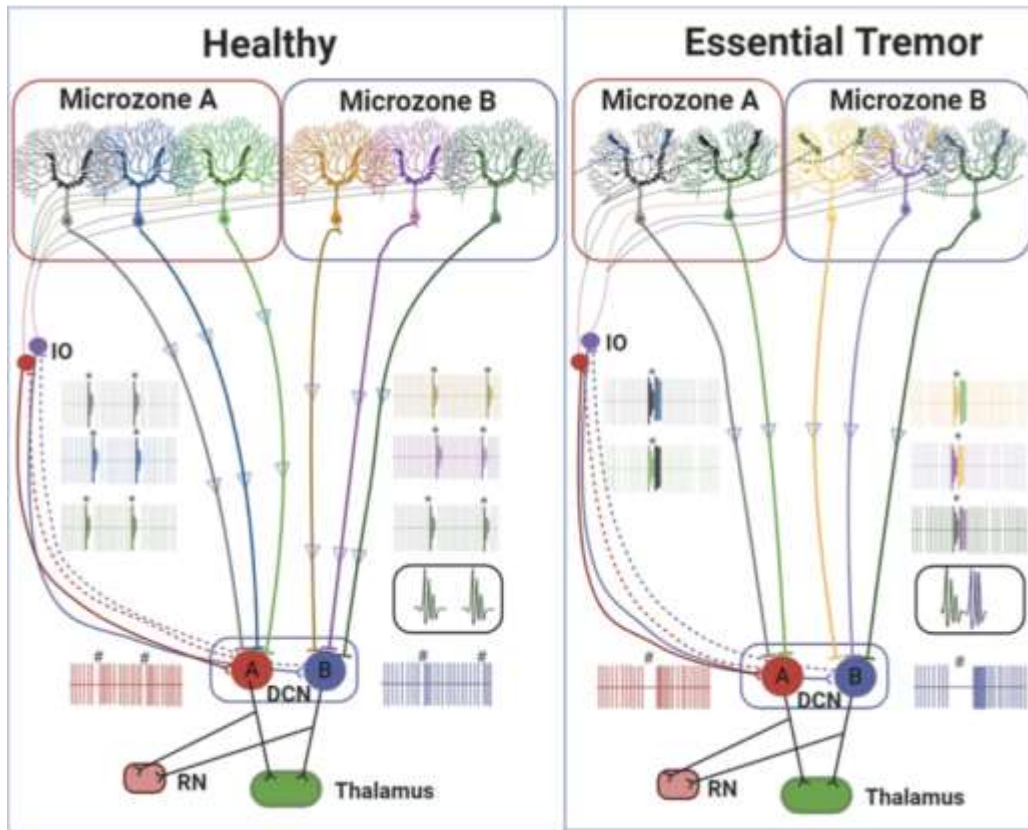


Figure 4 : Schéma explicatif du rôle des « potentiels d'action complexe » des neurones de Purkinje dans la naissance de l'activité oscillatoire pathologique des noyaux dentelés.

(2) Autres structures suspectées

D'autres structures ont été avancées comme étant à l'origine de l'activité oscillatoire particulière observée dans le TE. Classiquement, l'olive inférieure était considérée comme l'initiateur de cette altération. En effet, les premières données d'imagerie étudiant le métabolisme cérébral des patients atteints de TE mettaient en évidence une hyperactivité des olives inférieures (175,176). De plus, la molécule d'harmaline, qui déclenche le TE sur le modèle murin, modifiait l'activité des neurones de l'olive inférieure (126). La suppression de l'activité pacemaker de l'olive inférieure ainsi que la lésion des FG entraînait une résistance au tremblement induit par l'harmaline (186). Pourtant, aucune étude réalisée post-mortem ne permet d'affirmer l'existence d'une implication directe de l'olive inférieure dans le TE (187). Devant cette absence de preuves, plusieurs auteurs ne considèrent plus l'olive inférieure comme étant à l'origine du TE (188,189).

Le locus cœruleus semble également jouer un rôle dans la physiopathologie du TE. En effet, une étude anatomopathologique sur 33 patients a retrouvé des corps de Lewy dans 24% des cas (8 patients). Il est intéressant de noter que les patients avec des corps de Lewy

présentaient peu ou moins d'anomalies structurales cérébelleuses que les patients sans corps de Lewy (190). Mais une autre équipe américaine, réalisée sur 24 patients, n'a pas retrouvé ce résultat mais a mis en évidence la présence d'anomalies cérébelleuses (191). Ces résultats divergents ont conduit certains auteurs à proposer deux catégories de TE sur la base de l'anatomopathologie (140,141) :

- « Un TE cérébelleux » : où apparaissent les modifications structurelles cérébelleuses précédemment citées (dégénérescence des NP, aspect excitotoxique des NP). Cette catégorie de patients aurait un début de maladie précoce et une histoire familiale fréquente.
- « Un TE avec corps de Lewy » : moins fréquent, ce groupe présente des corps de Lewy dans le locus cœruleus avec un cervelet préservé. Ce sous-groupe a un début tardif et est associé à un tremblement du chef et de repos.

Il serait intéressant de comparer ces entités anatomopathologiques aux nouvelles entités cliniques (« TE » et « TE plus »).

f) Le TE : une atteinte diffuse de l'encéphale ?

Comme le suggère l'examen clinique et le bilan neuropsychologique l'atteinte cérébrale du TE semble être plus diffus et dépasser le réseau entre le cortex moteur et le cervelet.

Une étude intéressante morphologique a comparé l'IRM de 18 patients atteints de TE et de 20 sujets sains de moins de 65 ans. Cette étude montre une diminution de la substance grise du lobe pariétal gauche, de l'insula gauche et du pont et une majoration bilatérale de la substance grise du cervelet, du lobe précentral, du gyrus temporal inférieur droit, du lobe frontal moyen et du gyrus occipito-temporal fusiforme droit (192). Deux remarques peuvent être soulevées à la suite de cette étude. Contrairement aux autres études morphologiques, les auteurs ne rapportent pas une atrophie mais une augmentation du volume du cervelet. Or, les patients de cette étude étaient jeunes (42,24 ans en moyenne) et présentaient donc un TE précoce (193). Ce qui n'est pas le cas des autres études où l'âge des patients était hétérogène et en moyenne plus élevée (64 ans en moyenne pour Shin et al., 2016 et 66 ans en moyenne pour Quattrone et al., 2008) (166,167). Ainsi, dans le cas de TE précoce, la progression moins rapide pourrait laisser place à des mécanismes compensatoires, qui au fil du temps conduirait à l'atrophie. D'autre part, une majoration du volume du gyrus fusiforme et du cortex temporo-occipital a déjà été retrouvée dans d'autres études d'imagerie structurelle et fonctionnelle (194,195). En

IRM fonctionnelle, l'activation de ce réseau serait corrélée à la sévérité du tremblement. Les patients atteints de TE présenteraient une réorganisation adaptative de ces régions en lien avec le contrôle visuospatial accru induit par le tremblement. Dans la même veine, une étude sur des patients atteints de TE ayant subi un traitement chirurgical qui diminuait les tremblements révèle des modifications significatives des aires visuelles (196). Enfin, l'atrophie de la substance grise au niveau du lobe pariétal postérieur pourrait sous-tendre un défaut de proprioception chez les patients atteints de TE (197).

Ainsi les perturbations cérébelleuses diffuseraient au-delà du cortex moteur. En effet, une méta-analyse sur 10 études avec 241 patients atteints de TE et 213 témoins a mis en évidence une diminution significative de la substance grise du précunéus gauche étendue au gyrus cingulaire postérieur gauche ainsi qu'une majoration significative frontale bilatérale, temporale bilatérale, insulaire gauche, striatale gauche et pontique gauche (198).

La symptomatologie hétérogène des patients atteints de TE pourrait refléter l'hétérogénéité des atteintes cérébrales dépendant entre autres de la plasticité cérébrale du patient.

F. Traitements

Les traitements actuellement disponibles dans le TE sont uniquement symptomatiques. Ainsi, ces traitements soulagent le patient mais ne le guérissent pas. Le recours à une thérapie n'est donc indiqué uniquement lorsque le tremblement altère la qualité de vie des patients. Quand le tremblement est peu invalidant ou seulement présent dans certaines situations (situation de stress), les patients peuvent prendre des traitements « à la demande » comme le Propranolol ou les benzodiazépines. Lorsque le tremblement est plus constant et invalidant, un traitement au long cours peut être indiqué et des traitements plus invasifs peuvent alors être proposés comme l'injection de toxine botulique ou des traitements chirurgicaux.

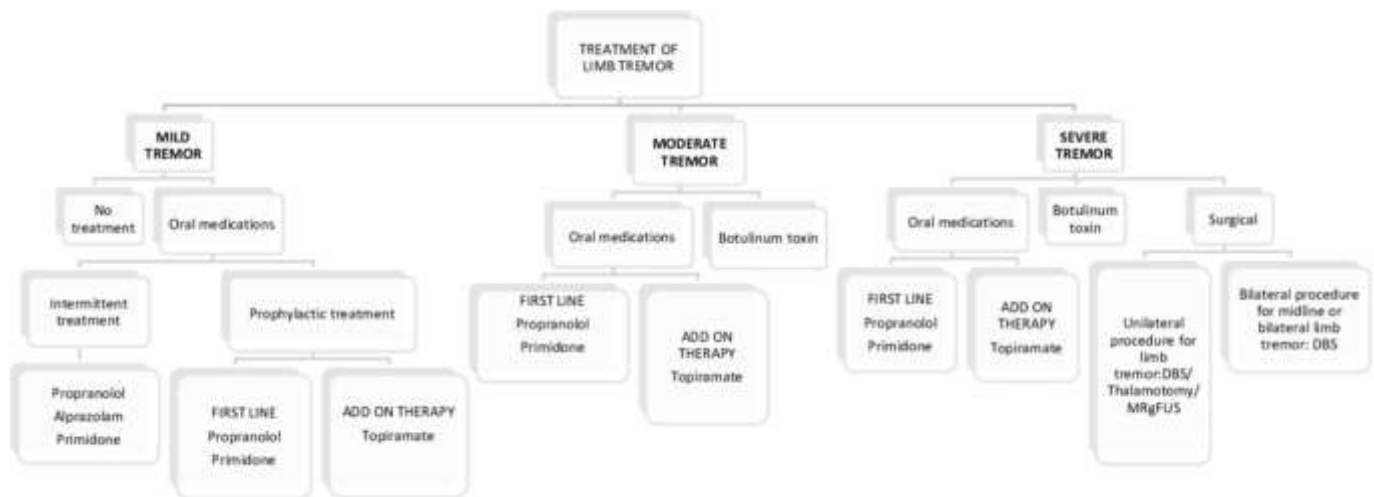


Figure 5 : Algorithme thérapeutique du TE proposé par Sharma & Pandey 2019

1. Traitements médicamenteux

En 2011, un comité d’expert de l’American Academy of Neurology (AAN) a mis à jour les recommandations de 2005 sur les traitements médicaux et pharmacologiques du TE (199,200). En se basant sur les études disponibles, les traitements sont classés selon différents niveaux de recommandation : A preuve scientifique établie, B présomption scientifique, C faible niveau de preuve scientifique et U données scientifiques insuffisantes.

Recommandation niveau A
<u>Primidone, Propranolol</u>
Recommandation niveau B
<u>Aténolol, Alprazolam, Sotalol, Gabapentine, Topiramate</u>
Recommandation C
<u>Nadolol, Nimodipine, Clonazépam</u>
Recommandation U
<u>Clonidine, Clozapine, Glutethimide, Gabapentine (en combinaison), L-tryptophane/pyridoxine, Métoprolol, Nicardipine, Octanol, Olanzapine, Phénobarbital, Prégabaline, Quétiapine, Théophylline, Tiagabine, Oxycabate de sodium, Zonisamide,, Diazépam, Lorazépam</u>

Tableau 3 : Résumé des niveaux de recommandation des traitements médicamenteux proposé par l’ANN (Zesiewicz TA et al. 2005 ; Zesiewicz TA et al. 2011).

Ici nous nous attarderons seulement sur les traitements médicamenteux de niveau de recommandation A et B.

a) *Niveau de recommandation A*
(1) Propranolol

Le Propranolol appartient à la famille des bêtabloquants et est donc un antagoniste β_1 - et β_2 -adrénergique non sélectif. Bien que son mécanisme d'action soit mal compris, plusieurs études de niveau 1 mettent en évidence son efficacité dans le traitement symptomatique du TE (201–206). La prise de Propranolol entraîne une amélioration symptomatique avec une réduction moyenne de l'amplitude du tremblement des membres supérieurs de 50 à 60% pour 50 à 70% des patients ainsi traités (199,207). En raison de son absorption rapide, une faible dose de Propranolol (10 à 20 mg) peut se prendre de façon intermittente, 30 à 60 minutes avant un événement trémogène (201). Une forme à libération prolongée est également disponible et facilite la prise du médicament lorsqu'un traitement au long cours est indiqué avec une dose quotidienne optimale de 160 à 320 mg par jour (208).

Comme pour tous les autres bêtabloquants, plusieurs contre-indications sont à éliminer avant de prescrire ce médicament : asthme, bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire de haut grade, angor de Prinzmetal, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque, syndrome de Raynaud. Plusieurs effets indésirables peuvent survenir : fatigue, bradycardie, prise de poids, signes digestifs mineurs, rash cutané, dysfonction érectile, troubles de l'humeur et cauchemars.

(2) Primidone

La Primidone est un antiépileptique de la famille des barbituriques initialement utilisée dans le cadre de l'épilepsie généralisée et focale. Son mécanisme d'action est également mal compris. Métabolisée en phényl-éthyl-malonamide puis en phénobarbital, on supposait initialement que l'effet thérapeutique de la Primidone sur le tremblement reposait sur ce dernier métabolite via l'activité potentialisateur du phénobarbital sur le système GABAergique (209). Malheureusement, cette hypothèse n'a pas été soutenue par les essais cliniques décevants évaluant l'efficacité du phénobarbital sur le TE (209,210). Ainsi, la Primidone aurait une activité propre efficace sur le tremblement, une des hypothèses actuelles est que ce médicament bloquerait les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants réduisant ainsi l'excitabilité neuronale (211).

Il existe également de nombreuses études de niveau 1 mettant en évidence l'efficacité thérapeutique de ce médicament (203,210,212). Pour des doses entre 50 et 1000 mg/jour environ 50% des patients présentent une amélioration de 50 à 60% de son tremblement (199,207). La dose initiale recommandée est de 31,25 mg (soit 1/4 d'un comprimé de 125 mg) au coucher et la majorité des patients est soulagée à une dose de 250mg par jour. L'utilisation de doses fortes (> à 750mg) est discutée depuis qu'une étude sur 133 patients a montré qu'une dose de 250mg de Primidone avait une efficacité non inférieure et une meilleure tolérance qu'une haute dose de ce médicament (213).

La survenue d'effets indésirables, notamment en début de traitement est le principal frein à l'utilisation de cette molécule, notamment dans les populations fragiles. Ces effets de toxicités aiguës surviennent durant les trois premiers jours du traitement et entraînent un arrêt chez 10 à 25% des patients (203,210,214). Les symptômes sont variables, parmi eux on note : une somnolence, une ataxie, des nausées et vomissements, des vertiges et troubles de l'équilibre une confusion et des réactions allergiques. Le prescripteur doit également être vigilant aux interactions médicamenteuses. En effet, le phénobarbital est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450, il diminue donc l'efficacité de certains médicaments métabolisés par ce cytochrome (notamment la Warfarine, certains anti-infectieux et les contraceptifs oraux).

A noter qu'une étude comparative entre ces deux molécules n'a retrouvé aucune différence d'efficacité thérapeutique (203). En cas d'échec thérapeutique, une association de ces deux molécules peut être proposée.

b) Niveau de recommandation B

Dans le cadre du TE, ces traitements de deuxième ligne peuvent être utilisés en cas de tremblement non contrôlé par un traitement de première ligne. En revanche, aucune étude n'a montré qu'une de ces molécules possédait une meilleure efficacité que le Propranolol ou la Primidone. Ils sont donc proposés en cas d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments de première intention ou en add-on.

(1) Autres bêtabloquants ; Aténolol et Sotalol

L'Aténolol est un bêtabloquant cardiosélectif. Il peut donc avoir un intérêt chez les patients à risque de bronchospasme, chez qui le Propranolol peut donc être risqué. Trois études

de niveau 1 ont évalué cette molécule contre placebo et ont mis en évidence une amélioration entre 24 et 38% chez les patients pour une posologie de 50 à 150mg (215–217).

Le Sotalol est un antiarythmique de classe III et un bêtabloquant. Deux études sur des petits effectifs ont montré une réduction du tremblement d'environ 30 à 50% chez les patients pour des doses comprises entre 75 et 200mg (216,217). Avant toute prescription, un électrocardiogramme est préconisé afin de rechercher un allongement du QT pour prévenir la possible apparition d'arythmie ventriculaire (218).

(2) Topiramate

Le Topiramate est un antiépileptique dont le mode d'action sur les tremblements est également mal compris. Celui-ci reposerait sur son action potentialisatrice sur le système GABAergique et en antagonisant des canaux sodiques (219). Quatre études de niveau 1 contre placebo ont étudié son efficacité en combinaison ou en première ligne (220–223). Celles-ci montrent une diminution du tremblement de 30 à 40% chez les patients traités pour une dose entre 200 à 400mg.

Le principal inconvénient au Topiramate est sa tolérance. En effet, les études rapportent un taux d'inobservance entre 30 et 40% en raison de l'apparition d'effets indésirables (220,221,223). Parmi eux on retrouve fréquemment l'anorexie, l'asthénie, des paresthésies, des nausées, des troubles de l'attention ainsi que des troubles phasiques, un ralentissement psychomoteur, l'apparition ou l'aggravation d'un glaucome, des lithiases urinaires et quelques cas d'acidose métabolique et hyperchlorémie. Ainsi pour optimiser sa tolérance, une introduction lente et progressive est recommandée.

(3) Gabapentine

La Gabapentine est un dérivé du GABA et donc un autre antiépileptique utilisé dans le TE. Son mécanisme d'action est également mal compris car celui-ci ne se fixe pas sur les récepteurs GABAergiques, il inhiberait les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants (224). Trois études de niveau 1 ont analysé l'efficacité de ce médicament et présentent des résultats discordants. En effet une étude sur 16 patients contre placebo montre une diminution du tremblement de 77% mesuré par un accéléromètre associé à une amélioration de la qualité de vie (204). En revanche une étude en cross-over contre placebo sur 20 patients ne révèle aucune amélioration des scores du tremblement et de la qualité de vie (225). La troisième étude

sur 25 patients s'est intéressée à l'efficacité de la Gabapentine à différentes doses, les résultats rapportent une amélioration modeste mais significative du tremblement et de la qualité de vie d'environ 30% quelle que soit la posologie –i.e. 3600 et 1800 mg- (226). Sur la base de ces résultats, la posologie recommandée de la Gabapentine est de 1200 et 1800mg par jour.

Différents effets indésirables sont rapportés, notamment : l'asthénie, la somnolence, des troubles de l'humeur et des nausées. Cependant, ce traitement est généralement bien toléré et le taux d'abandon est faible dans les études.

(4) Alprazolam

L'Alprazolam est une benzodiazépine, il potentialise donc le système GABAergique par son action agoniste sur les récepteurs GABA_A. Deux études de niveau 1 contre placebo ont montré une efficacité d'environ 30% (25-34%) sur le score du tremblement pour des doses variant de 0,125 mg à 3 mg par jour (227,228). Par son mode d'action rapide et son action anxiolytique, ce médicament peut être intéressant dans le cadre du TE intermittent. Bien toléré à court terme, le risque d'accoutumance et de dépendance limite son utilisation à long terme. Les principaux effets indésirables relatés sont la somnolence, l'asthénie, les troubles mnésiques, des troubles attentionnels et une confusion. Les personnes âgées sont particulièrement à risque de présenter des effets indésirables.

Molécule	Posologie	% Efficacité	Effets indésirables
<i>Niveau de recommandation A</i>			
Propranolol	160 à 320 mg/j	50-70%	Fatigue, bradycardie, prise de poids, signes digestifs mineurs, rash cutané, dysfonction érectile, troubles de l'humeur et cauchemars, troubles respiratoire
Primidone	50 à 1000mg/J	50-60%	Somnolence, ataxie, nausées/vomissements, vertiges troubles de l'équilibre, confusion, réactions allergiques , interactions médicamenteuses
<i>Niveau de recommandation B</i>			
Aténolol	50 à 150mg/J	25-40%	Communs au Propranolol (excepté pour les troubles respiratoires)
Sotalol	75 et 200mg/J	30-50%	Communs au Propranolol et arythmie ventriculaire
Topiramate	200 à 400mg/J	30 à 40%	Anorexie, asthénie, paresthésies, nausées, troubles de l'attention, troubles phasiques, ralentissement psychomoteur, glaucome, lithiases urinaires, troubles métaboliques
Gabapentine	1200 à 1800mg/J	0-77%	Asthénie, somnolence, troubles de l'humeur, nausées
Alprazolam	0,125 à 3 mg /j	25-35%	Accoutumance, dépendance, somnolence, asthénie, troubles mnésiques, troubles attentionnels, une confusion.

Tableau 4 : Résumé des principaux médicaments indiqués dans le TE

2. Toxine botulique

Les travaux concernant l'efficacité de la toxine botulique pour le traitement de TE n'ont étudié que la toxine botulique de type A. Cette toxine est habituellement sécrétée par le *Clostridium botulinum*, bactérie responsable du botulisme caractérisé par un tableau de parésie diffuse. L'injection intramusculaire de cette toxine bloque la transmission neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire. Son action est transitoire, justifiant le renouvellement du traitement.

Trois études princeps randomisées se sont intéressées à l'efficacité de la toxine botulique A contre placebo dans le traitement du TE (229–231). Il a ainsi été mis en évidence une amélioration modérée mais significative à six semaines de l'injection mais pas à douze. L'effet sur la composante posturale du membre supérieur était important, par contre son efficacité sur la composante intentionnelle du tremblement s'est révélée beaucoup moins importante. Parmi les effets indésirables, des douleurs au point d'injection et des faiblesses de la main du côté de l'injection ont été rapportées. Ces dernières sont dose-dépendante (30% à 50 UI et 70% pour 100 UI) (231).

Ces études ont été critiquées par la suite devant le caractère stéréotypé des muscles ciblés malgré la variabilité de l'implication musculaire dans le tremblement. D'autres auteurs ont étudié l'efficacité de l'injection de la toxine botulique associée à un guidage électromyographique et accélérométrique (232,233). Ces études montrent des résultats intéressants : un allongement de l'efficacité sur deux à trois mois et une diminution des effets indésirables. Mittal et al. (233) rapportent seulement 5% de parésie distale des membres supérieurs. Ce résultat a été attribué par la faible dose injectée dans les muscles fléchisseurs (10 UI) et à la personnalisation des injections permettant de diminuer le nombre d'unités nécessaires. La toxine botulique est un traitement intéressant devant les tremblements du cou et les tremblements du chef, peu sensibles aux médicaments (229,234–236). Les effets indésirables rapportés sont encore en lien avec le site d'injection : dysphonies, des dysphagies et dans une moindre mesure des dyspnées.

Ainsi l'AAN attribue un grade C de recommandation à cette technique. Devant son efficacité probable, elle est recommandée dans le cadre des tremblements essentiels réfractaires aux médicaments oraux. Les injections sont à répéter tous les 3 à 4 mois et il n'est pas recommandé de dépasser la dose de 400UI/ 3 mois.

3. Traitements chirurgicaux

Dans certains cas de tremblements sévères le traitement médicamenteux devient inefficace (8,237,238). Alors des approches chirurgicales lésionnelles ou non lésionnelles peuvent être proposées aux patients.

Historiquement, le neurochirurgien Irving Cooper et son équipe réalisaient des chémopallidotomies avec une approche invasive. Cette technique était efficace mais très mal tolérée avec un fort risque de mortalité (239). Une analyse post-mortem d'un patient traité efficacement a montré que la lésion neurochirurgicale n'était pas dans le pallidum mais dans le thalamus. Ce dernier devient alors la cible thérapeutique des techniques chirurgicales.

En 1947, débute l'ère de la stéréotaxie, la première opération réalisée dans le cadre des mouvements anormaux est une pallidotomie unilatérale chez un patient avec une maladie de Huntington (240). En 1954, la première thalamotomie est réalisée par thermocoagulation par une équipe allemande (241). De 1950 jusqu'à la fin des années 80, ce fut la seule approche chirurgicale proposée dans le TE pharmaco-résistant. A la fin des années 1980, une première révolution apparaît : l'avènement de la stimulation cérébrale profonde (SCP) rapportée par

l'équipe de Benabid (242). Depuis quelque décennies, d'autres techniques lésionnelles mais non invasives ont émergé comme la radiochirurgie par Gamma Knife (RGK) et par ultrason guidée par résonance magnétique (MRgFUS). Nous décrirons chacune de ces méthodes.

a) Thalamotomie par radiofréquence

La thalamotomie par radiofréquence (TRF) est la technique chirurgicale la plus ancienne encore réalisée à ce jour. Cette technique consiste en la réalisation d'une thermocoagulation. Dans le cas du TE, la cible privilégiée est un petit noyau du thalamus, le VIM. Après réalisation d'une incision et d'un trou de trépan, une sonde de radiofréquence pénètre jusqu'à la cible souhaitée. Celle-ci est repérée de manière électrophysiologique via une macro-électrode réalisant une stimulation électrique permettant à l'opérateur de vérifier l'arrêt des tremblements et l'absence d'effets indésirables. Une fois la cible identifiée, une lésion définitive est réalisée par thermocoagulation.

Différentes études ont mis en évidence une diminution du score de tremblement de 65 à 90% chez 50 à 100% des patients attestant de l'efficacité de la TRF dans le traitement du TE (243–247). En revanche plusieurs complications suite à la TRF sont fréquemment décrites et affecteraient 14 à 50% des patients. On retrouve parmi elles : une dysarthrie, une confusion, une parésie et des troubles de la marche et de l'équilibre. Heureusement, la majorité sont liées à un effet lésionnel et disparaissent avec la résorption de l'œdème. Certaines d'entre elles peuvent néanmoins persister, par exemple Pahwa et al. (248) rapportent 6% de paresthésies persistantes, Mohadjer et al. (244) décrivent 5% d'ataxie ou de difficultés à la marche permanentes, enfin d'autres auteurs rapportent une dysarthrie permanente affectant 5 à 9% des patients (243,244,248,249).

Depuis l'apparition des nouvelles techniques lésionnelles non invasives et de la stimulation électrique, la TRF est moins utilisée. Elle garde comme avantages sa disponibilité, son faible coût et l'absence de pose de matériel étranger.

b) Stimulation cérébrale profonde

Depuis 1987 la stimulation cérébrale profonde (SCP) a progressivement supplanté la TRF (242). Cette technique consiste en la mise en place d'une ou deux électrodes dans une cible souhaitée. La cible dépend de la pathologie traitée, dans le cadre du TE, comme dans le cas de la chirurgie lésionnelle, c'est le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM) qui est

la cible privilégiée. Afin de le repérer, une IRM cérébrale préopératoire est réalisée souvent associée à des techniques de repérages peropératoires par électrophysiologie. En effet, les électrodes de stimulation peuvent également enregistrer des assemblées neuronales afin de rechercher une activité neuronale caractéristique du VIM. D'autre part, ces électrodes peuvent envoyer une micro ou macro-stimulation permettant de rechercher en direct les effets bénéfiques sur les symptômes et également les potentiels effets indésirables. Selon les centres, cette technique peut être réalisée avec ou sans anesthésie générale. Bien que beaucoup utilisée, son mécanisme d'action n'est pas parfaitement élucidé. L'hypothèse la plus probable est que le champ électrique généré par les électrodes perturberait l'activité neuronale locale et bloquerait la propagation de l'activité oscillatoire délétère (39,250,251). Comme nous l'avons précédemment décrit, le VIM joue un rôle important dans la propagation de cette oscillation délétère au sein du réseau cérébello-thalamo-cortical.

Par son caractère réversible, adaptable et bilatéral, la SCP est devenue progressivement la technique de référence (252). Son efficacité a été démontrée de nombreuses fois. La SCP du VIM permettrait une diminution du tremblement de 70 à 80% ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie de 60 à 80% (248,253–258). De plus, des études ayant comparé la TRF bilatérale à la SCP bilatérale ont mis en évidence une meilleure tolérance en faveur de la stimulation (252,259). Toutefois des complications sont rapportées dans la littérature. Certaines d'entre elles sont la conséquence du geste opératoire, comme l'infection du matériel, la migration d'électrode ou l'hémorragie cérébrale (256,260). Les autres sont secondaires à la stimulation, comme par exemple des paresthésies (14-25%), des troubles dysarthriques (8-22%), des ataxies et des troubles modérés de la marche ou de la posture (25-55%) (37,261–264). Ces derniers demandent une attention particulière car ils pourraient s'ajouter aux troubles posturo-locomoteurs préexistants, entraînant de ce fait un handicap fonctionnel majeur. L'ataxie consécutive à la SCP peut avoir différentes causes. Il peut par exemple s'agir d'une ataxie aiguë en lien avec une stimulation supra-thérapeutique. Cette majoration de l'intensité de stimulation aurait pour effet d'agrandir le champ électrique et, de ce fait de modifier l'activité neuronale des structures voisines. Dans ce cas, sur le plan clinique il est observé une nette dysmétrie (265,266). Chez le rat et le primate non humain, la lésion du noyau rouge produit un tableau clinique similaire à celui observé dans le cas de stimulation supra-thérapeutique (267,268). Or, le noyau rouge projette via le tractus cérébello-rubrospinal vers différents noyaux de l'étage sous-tentorial dont l'olive inférieure (269) ; l'ensemble de ce réseau a un rôle dans le contrôle des mouvements dirigés vers un but. La proximité entre ce tractus et le VIM laisse supposer

qu'une stimulation supra-thérapeutique puisse altérer son fonctionnement. Dans ce cas, une adaptation de l'intensité de la stimulation soulage le patient.

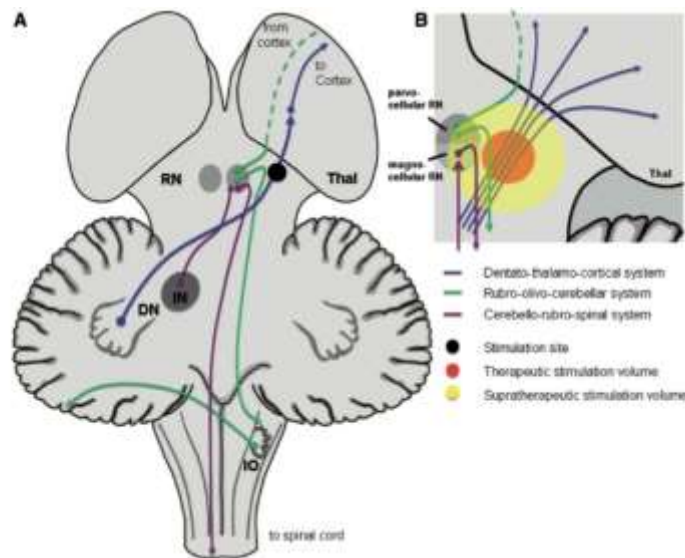


Figure 6 : Schéma du mécanisme sous-tendant l'ataxie aiguë en lien avec une stimulation supratherapeutique selon Groppa et al. 2013

Une ataxie plus chronique est également décrite suite à la SCP du VIM. Celle-ci se caractérise notamment par des troubles de la marche (266). L'âge, la sévérité de la maladie, une altération préopératoire de la marche ou de la posture et le caractère bilatéral de la SCP en seraient des facteurs de risque (264). L'ataxie chronique est cliniquement différente que celle rencontrée lors des stimulations supra-thérapeutiques qui touchent principalement les membres. Ceci suggère l'implication d'un autre circuit cérébello-thalamo-cortical. Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une stimulation antidromique ou rétrograde non voulue du thalamus vers le cervelet (266,270). Une étude récente en imagerie fonctionnelle a montré que les patients stimulés et ataxiques présentaient une augmentation du métabolisme du vermis cérébelleux (266). Cet hypermétabolisme était absent chez les patients stimulés non ataxique, suggérant donc une altération de cette région par la stimulation antidromique. Le noyau fastigial qui possède des projections thalamiques via le faisceau unciné serait particulièrement impliqué (266,271). Ce noyau a un rôle prépondérant dans la coordination axiale et sa lésion entraîne une marche ataxique sévère (272,273). Par ailleurs cette ataxie semble s'améliorer lorsqu'on arrête transitoirement la stimulation (274).

Dans 10 à 15 % des patients stimulés, il est constaté une perte progressive de l'efficacité de la SCP (275,276). Ce phénomène bien connu est appelé « tolérance ». En général ce

phénomène de tolérance n'apparaît qu'après plusieurs années de stimulation, néanmoins dans de rares cas il peut survenir peu de temps après l'implantation.

Si le VIM reste la cible privilégiée de la SCP, la stimulation d'autres structures a été étudiée, notamment la zona incerta et l'aire postérieure du noyau sous-thalamique (Posterior subthalamic area ou PSA). Cette stimulation diminue de 60 à 80% de la sévérité du tremblement (277,278). Les complications sont les mêmes que celles rencontrées dans la stimulation du VIM et leurs incidences semblent être superposables. Par ailleurs des phénomènes de tolérance sont également rapportés dans la littérature (279–281).

c) *La thalamotomie par Radiochirurgie par Gamma Knife (RGK)*

Inventée en 1967 par le neurochirurgien Lars Leksell, la radiochirurgie par Gamma Knife (RGK) est principalement utilisée dans des pathologies lésionnelles, e.g. tumeurs cérébrales ou malformations veineuses. C'est une procédure neurochirurgicale peu invasive dans laquelle des faisceaux ionisants étroits, délivrés en une unique séance, sont utilisés pour induire l'effet biologique désiré dans un volume cible intracrânien défini de manière stéréotaxique sans craniotomie et, par conséquent, avec un risque minimal de dommages aux tissus neuraux voisins non ciblés (282). Ainsi avec cette procédure, aucune anesthésie ou incision n'est requise. Une simple anesthésie locale est réalisée pour la mise en place du cadre stéréotaxique. Environ 200 sources radioactives de Cobalt 60 émettent des rayons Gamma pour léser la cible souhaitée.

Depuis les années 1990, cette technique est également proposée dans le traitement du TE pharmaco-résistant afin de réaliser une thalamotomie unilatérale (283). Le VIM est également la cible thérapeutique de cette radiochirurgie, une dose entre 130 et 140 Gray est habituellement délivrée (284,285). De nombreuses études confirment son efficacité et sa sécurité. Plus de 70% des patients présentent une diminution du score de tremblement de l'ordre de 60 à 70% (286–291). Seule une faible proportion de patients ne répond pas à la radiochirurgie, on parle alors de patients « non répondeurs ». Dans ce cas, malgré la dose optimale délivrée, aucune lésion n'est observée à l'IRM de contrôle post-chirurgicale. L'effet thérapeutique est différé en moyenne de cinq mois (292). Il a été montré que l'efficacité de ce traitement perdurait sur du long terme, jusqu'à 19 ans après l'opération (287,293). L'absence de geste invasif et d'implantation de matériel dans cette procédure permet aux patients de s'affranchir des risques infectieux ou hémorragiques. Ainsi la RGK peut être une alternative

intéressante à la SCP pour un patient fragile ou anticoagulé. Certains effets indésirables sont tout de même rapportés chez moins de 10% des patients. Parmi eux, sont retrouvés des troubles sensitifs (1-9%) et moteurs controlatéraux (0-8%), une dysarthrie (1-3%), une dysphagie, une ataxie ou des troubles de la marche (3-5%) (284,287,289,291,294). La plupart de ces troubles sont modérés et transitoires et en lien avec une sensibilité trop importante du sujet au RGK. Ces patients qualifiés d'hyper-répondeurs présentent une réponse exacerbée, la lésion atteint donc les structures cérébrales voisines du VIM.

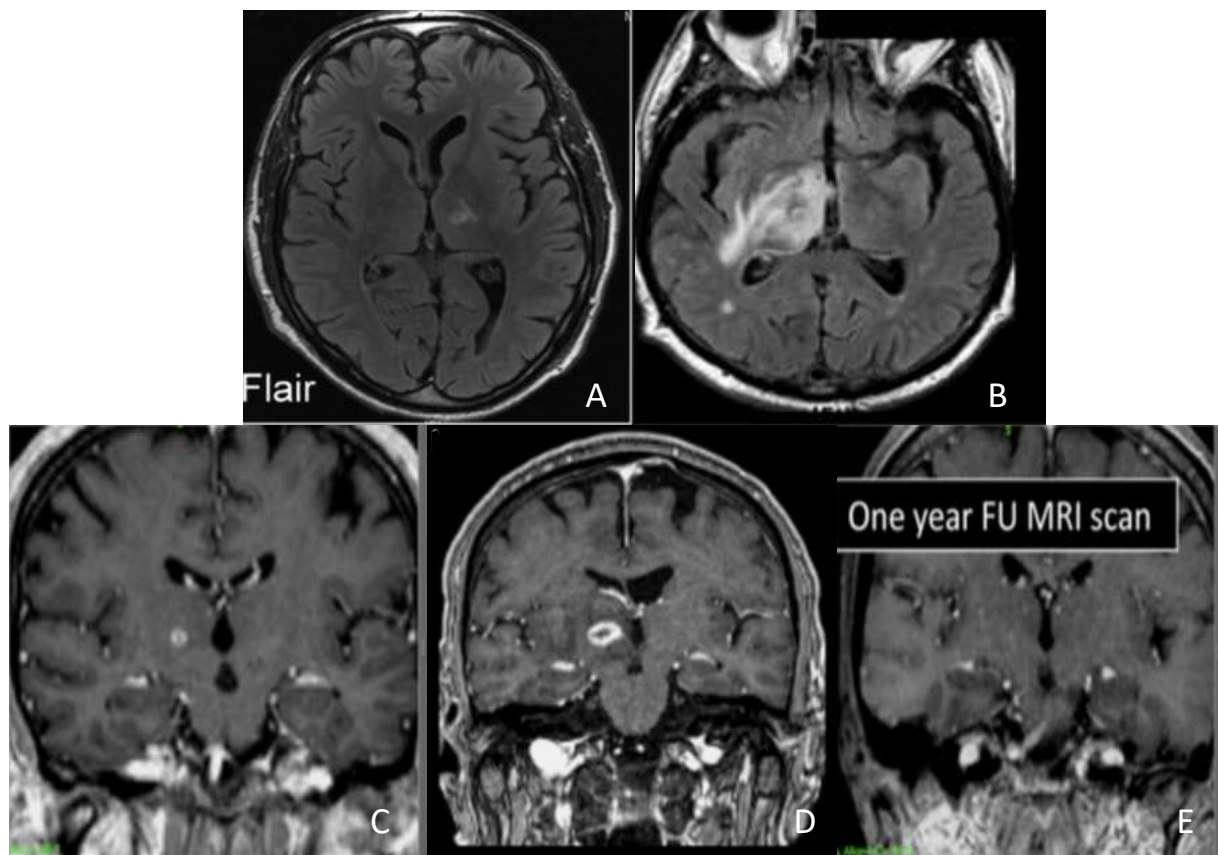


Figure 7 : IRM cérébrale de suivi à 1 an post-thalamotomie par RGK. IRM cérébrales en séquence FLAIR d'un patient normo-répondeur (A) et d'un patient hyper-répondeur (B) IRM cérébrales séquence T1 avec injection de gadolinium d'un patient normo-répondeur (C), d'un patient hyper-répondeur (D) et d'un patient hypo-répondeur (E). Issu de Witjas et al. 2015.

Le TE étant classiquement symétrique, les patients sont souvent demandeurs d'un traitement bilatéral. Classiquement, quelle que soit la méthode utilisée, il était jusqu'alors contre-indiqué de réaliser une thalamotomie bilatérale devant sa mauvaise tolérance (252). En effet des taux importants de troubles cognitifs, d'ataxie ou de dysarthrie sont rapportés. Mais

ces anciennes thalamotomies bilatérales par RFT étaient réalisées en un seul temps. Depuis peu, des thalamotomies bilatérales par RGK ont été réalisées en deux temps et deux études rétrospectives rapportent des résultats très encourageants en termes d'efficacité et de tolérance (287,295).

d) La thalamotomie par ultra-sons guidés par résonance magnétique (MRgFUS)

La MRgFUS est une procédure chirurgicale récente qui induit une lésion thermique des tissus biologiques. Des ondes ultrasonores focalisées de haute intensité (HIFU) sont transmises à travers le crâne intact pour générer une lésion thermique dans une région spécifique du cerveau. L'énergie des ultrasons est concentrée vers la cible par des transducteurs IRM-compatibles : la température peut atteindre 60°C en seulement quelques secondes. Les patients sont placés dans un cadre stéréotaxique et leur crâne doit être complètement rasé. Durant la procédure, l'évaluation clinique permet un monitoring en temps réel afin de s'assurer de la réponse thérapeutique et de la bonne tolérance de la lésion.

Depuis 2013, plusieurs études ont montré l'efficacité de la thalamotomie par MRgFUS dans le TE avec notamment une diminution du score de tremblement de 50 à 80% (296–301). En revanche malgré le monitoring peropératoire, de multiples effets indésirables sont rapportés dont la majorité est transitoire et post-opératoire mais 4 à 10% peuvent persister (296,298,300,302). Parmi eux sont le plus souvent décrits des paresthésies (transitoires dans 20 à 40% et persistants dans 8% des cas) et des troubles de la posture et de la marche (transitoire dans 20 à 35% des cas et persistant dans 4 à 14% des cas) (296,302). D'autres effets indésirables comme une parésie controlatérale ou des dysarthries sont également décrits. Moins de 1,6% des patients présentent des effets indésirables sévères (302).

e) Détérioration de la marche et de l'équilibre après lésion bilatérale du VIM

Les études cliniques sur la tolérance de la thalamotomie unilatérale par RGK sont rassurantes et rapportent moins de 5% de troubles de la marche et de la posture (287,291). Dans une étude récente, nous avons analysé la marche et la posture de 73 patients avant et un après thalamotomie unilatérale par RGK de façon quantitative afin de confirmer objectivement ces observations (303). Nos résultats confirment l'efficacité de la thalamotomie unilatérale par RGK chez les patients atteints de TE sévère, i.e. le score global de tremblement s'est amélioré de 67% et le score de qualité de vie de 71,7%. Un an après la RGK, le taux de patients présentant

des effets indésirables était de 8,2 % et seul 4 % présentaient des troubles de la marche et de la posture. De façon intéressante, nous constatons que tous les effets indésirables étaient induits par une hyper-réponse à la RGK. Concernant la marche et la posture, nous ne rapportons aucune différence entre les performances posturo-locomotrices évaluées avant et 1 an après la chirurgie. Ce résultat rassurant pourrait être entièrement expliqué par le caractère unilatéral de la chirurgie. Cependant, des troubles de la marche et de l'équilibre sont décrits dans les suites de MRgFUS et de TRF unilatéraux. Plusieurs études rapportent en effet une occurrence non négligeable de troubles de la marche ou de l'équilibre post-opératoires. Ces derniers surviendraient dans 20% des cas après la MRgFUS, souvent transitoires ils peuvent cependant persister dans 4 à 10% des cas (296,298–300,302). Il en est de même pour la TRF : 5% des patients traités présenteraient des troubles de la marche ou de l'équilibre permanents (244,294). Ces observations montrent que le caractère unilatéral de la lésion ne suffit pas pour expliquer la bonne tolérance de la thalamotomie unilatérale par RGK.

Cette étude prospective atteste que la thalamotomie unilatérale est un traitement de choix pour le TE en raison de son efficacité et de sa sécurité. A ce jour, aucune étude n'a étudié l'impact sur la sphère posturo-locomotrice d'une thalamotomie bilatérale par RGK de manière prospective. Pourtant, cette procédure était décrite anciennement comme dangereuse. Mais depuis peu, celle-ci est de nouveau réalisée mais de manière différée et les premières études rétrospectives sont rassurantes (288,298). La réalisation d'une étude prospective sur l'impact de cette technique sur la marche et la posture est donc tout à fait pertinente. Bien qu'historiquement la SCP soit considérée comme la technique de référence chirurgicale du TE, des troubles de la marche sont souvent rapportés dans la littérature. Ces dernières surviennent plus fréquemment en cas de stimulation bilatérale (25-55%) que de stimulation unilatérale (2,4 à 16%) (37,261–264,300,304,305). Les troubles de marche survenant dans les suites de la SCP peuvent être complexes et peuvent impliquer différents mécanismes. L'atteinte de structures voisines ou une stimulation antidromique peut suffire à entraîner une ataxie. Étonnement, peu d'études ont étudié l'effet de la stimulation sur la marche et la posture de manière prospective et quantitative (37,39,41,42). De plus ces études ont rapporté une absence de dégradation voire une amélioration post-opératoire de la marche et de la posture, ce qui est en opposition avec les rapports cliniques. Il semble donc nécessaire de poursuivre l'étude des mécanismes qui sous-tendent ces troubles.

G. Objectif de l'étude

Avec l'évolution de la maladie certains patients présentent des TE pharmaco-résistants altérant leur qualité de vie. Dans ce cas-là, plusieurs approches chirurgicales sont envisageables : la SCP ou les techniques lésionnelles (incluant la TRF, le RGK, Le MRgFUS). Toutes ont leurs avantages et leurs inconvénients ainsi que leurs complications. Parmi les complications rapportées, les cliniciens prêtent une attention particulière aux troubles de la marche et de la posture, qui peuvent se surajouter à des troubles posturo-locomoteurs préalables à la chirurgie.

L'objectif de ce travail expérimental est double. Dans une première partie nous analyserons l'impact de la SCP sur la marche et la posture. De la même manière, nous évaluerons la marche et la posture en stimulation est active (« ON ») et en stimulation inactive (« OFF ») des patients. Certains sujets ont pu réaliser une analyse préchirurgicale. Nous comparerons pour ces patients, les paramètres de marche avant la mise en place de la neurostimulation, aux conditions OFF et ON de stimulation. De plus, nous étudierons l'évolution de cet effet avec la durée de la neurostimulation. Enfin, des analyses en sous-groupes seront réalisées : nous comparerons la marche et la posture des patients avec une stimulation récente (<4ans) et ceux avec une stimulation plus ancienne (>4 ans). Nous étudierons également l'efficacité thérapeutique de la SCP bilatérale et la survenue de tout effet indésirable.

Dans une seconde partie nous analyserons l'impact d'une thalamotomie bilatérale par RGK sur la marche et la posture de manière prospective et quantitative à un an de la chirurgie. À l'aide de système multiparamétriques d'analyse du mouvement, une évaluation de la marche et de la posture a été réalisée avant et un an après la réalisation de la thalamotomie bilatérale. Certains sujets ont réalisé une analyse de la marche et de la posture avant leur première thalamotomie. Nous comparerons pour ces patients les paramètres de marche et de posture avant thalamotomie unilatérale, après la thalamotomie unilatérale et après la thalamotomie bilatérale. Par ailleurs nous analyserons également l'efficacité thérapeutique de la RGK bilatérale et la survenue de tout effet indésirable.

II. Matériel et méthode

Cette thèse présente deux études expérimentales réalisées sur deux populations différentes de patients atteints de TE –i.e des patients traités par stimulation cérébrale profonde (SCP) et des patients ayant subi une lésion par RGK-. Dans ces deux études nous avons évalué la marche et la posture de la même façon. De ce fait, nous avons distingué dans la partie suivante les deux études pour le paragraphe sujet uniquement.

A. Sujets et déroulement des évaluations posturo-locomotrices

1. SCP bilatérale

19 sujets (8 femmes) âgés de 28 à 86 ans présentant un TE ont participé à cette étude (VIM-SCP). Le diagnostic de TE était établi selon les critères du consensus de la Movement Disorders Society (77). L'ensemble des caractéristiques cliniques des sujets est reporté dans le tableau 5 ainsi que l'annexe 1. Les sujets étaient hospitalisés dans le service de Neurologie et Pathologie du Mouvement du Pr AZULAY du Centre Hospitalier Universitaire de la Timone (AP-HM) à Marseille. Leur consentement éclairé avait été obtenu par écrit avant leur inclusion dans l'étude, conformément à la convention d'Helsinki. Tous ces sujets ont bénéficié de la mise en place d'une SCP bilatérale en un temps. Parmi les 19 sujets, 8 ont bénéficiés d'une évaluation pré-chirurgicale entre 1 jour et 5 mois.

Les évaluations de la marche et de la posture étaient réalisées le même jour en condition stimulation active « ON » et en condition stimulation inactive « OFF ». A chaque changement de réglage du stimulateur, un délai de 30 minutes était opéré. L'ordre de la session ON et OFF était aléatorisé afin de minimiser un biais d'entraînement. Les évaluations post-chirurgicales ont été réalisées entre minimum 12 mois et 120 mois après la chirurgie. Chaque session débutait le matin vers 9 heures et durait au maximum 1 heure. La prise des traitements médicamenteux habituels était autorisée.

Caractéristiques patients SCP	Ensemble des sujets (n=19)	Sujets avec bilan préchirurgical (n=8)
Âge (SD)	57,1 (17,2)	53,4 (14,7)
Sexe	8 femmes (42%) / 11 hommes (58%)	2 femmes (25%) / 5 hommes (75%)
Latéralité	17 droitiers (89%) / 2 gauchers (11%)	8 droitiers (100%)
Tremblement du chef	11 (58%)	5 (62,5%)
Durée d'évolution du TE (années) (SD)	23,8 (13,6)	22,4 (12,4)
Durée de la stimulation (années) (SD)	2,7 (2,4)	1,2 (0,3)

Tableau 5 Caractéristiques démographiques et médicales des patients ayant bénéficiés d'une SCP bilatérale

2. RGK Bilatérale

28 sujets (14 femmes) âgés de 55 à 79 ans présentant un TE ont participé à cette étude. Le diagnostic de TE était établi selon les critères du consensus de la Movement Disorders Society (77). Tous ces patients ont bénéficié d'une RGK bilatérale de façon différée : les deux opérations étaient espacées de 1 à 6 ans. L'ensemble des caractéristiques cliniques des sujets est reporté dans le tableau 6 ainsi que l'annexe 2. Les sujets étaient hospitalisés dans le service de Neurochirurgie Fonctionnelle Stéréotaxique du Pr REGIS ou dans le service de Neurologie et Pathologie du Mouvement du Pr AZULAY du Centre Hospitalier Universitaire de la Timone (AP-HM) à Marseille. Conformément à la convention d'Helsinki, leur consentement éclairé a été obtenu par écrit avant leur inclusion dans l'étude.

Caractéristiques patients RGK	Ensemble des sujets (n=28)	Sujets avec bilan préchirurgical (n=14)
Âge au GK2	70,2 (6)	70,1 (6,1)
Sexe	14 femmes (50%) / 14 hommes (50%)	9 femmes (64,3%) / 5 hommes (35,7%)
Latéralité	27 droitiers (86,4%) / 1 gauchers (3,6%)	13 droitiers (92,9%) / 1 Gaucher (7,1%)
Tremblement du chef	17 (60,1%)	8 (57,15%)
Durée d'évolution du TE (années) (SD)	30 (19)	28 (16)

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et médicales des patients ayant bénéficiés d'une thalamotomie par RGK bilatérale

Parmi ces 28 sujets, nous avons réalisé une évaluation de la marche et de la posture avant la première RGK chez 14 patients. Les évaluations de la marche et de la posture précédant la RGK (uni et bilatérale) étaient réalisées entre 1 jour minimum et 6 mois maximum avant l'opération. Les évaluations post-chirurgicales ont été réalisées entre minimum 12 mois et maximum 18 mois. Chaque session débutait le matin vers 9 heures et durait au maximum 1 heure. La prise des traitements médicamenteux habituels était autorisée.

B. Évaluation du tremblement et évaluation cognitive

Les sujets étaient évalués de façon prospective avant la chirurgie (soit avant la mise en place de la SCP soit avant la RGK unilatérale) puis après la chirurgie. Pour les sujets neurostimulés, l'évaluation post-opératoire a été réalisée en condition « ON », soit 30 minutes après la mise en place de la neurostimulation. Pour les patients ayant bénéficié d'une RGK bilatérale, deux évaluations post-opératoires ont été réalisées : une après la première RGK et une après la deuxième RGK. La sévérité du tremblement était évaluée selon la Fahn-Tolosa-Marin tremor rating scale (TRS) (Voir annexe 4) (306). Les items évalués étaient le tremblement de repos, d'attitude, d'intention (utilisant l'épreuve du doigt-nez), la manœuvre du bretteur et le tremblement du membre inférieur (pour chacun de ces items, les scores allaient de 0 = pas de tremblement à 4 = tremblement sévère d'amplitude > 4 cm) pour chaque membre ; l'épreuve de transvasement (0 = normal, 4 = incapable de transvaser l'eau d'un verre à l'autre sans en renverser), boire un verre tenu d'une seule main (0 = normal, 4 = incapable d'amener le verre à la bouche), et la réalisation de la Spirale d'Archimède (0 = normal, 4 = incapable de réaliser le dessin) ; l'écriture (0 = normal, 4 = incapable d'écrire) ; le tremblement du chef, le tremblement du menton et le tremblement de la voix (pour chacun de ces items, les scores allaient de 0 = pas de tremblement à 4 = tremblement sévère d'amplitude > 4 cm). Le score total était donc exprimé sur 80, la note la plus élevée rendant compte d'un tremblement sévère et ample.

L'évaluation de la gêne fonctionnelle de tous les sujets dans les activités de la vie quotidienne était évaluée avec la version française de l'échelle de Bain (25 items cotés de 0 : capable d'effectuer l'activité sans difficulté, à 3 : incapable d'effectuer l'activité seul, soit un score total sur 75) (307) (Voir annexe 5). Les performances cognitives étaient évaluées par l'échelle d'évaluation de la démence de Mattis pour les patients traités par SCP et par les fluences verbales catégorielles et phonémiques.

C. Protocole expérimental

Le protocole expérimental ayant permis d'évaluer la marche et la posture dans le groupe de patients ayant bénéficiés de la RGK ou de la SCP sont les mêmes.

1. Evaluation de la locomotion a) *Acquisitions des données*

Dans chaque session d'enregistrement les sujets réalisaient deux essais en marche naturelle. Le laboratoire d'analyse de la motricité de l'hôpital de la Timone mesure 15 mètres de long et 5 mètres de large. Les sujets réalisaient les essais de marche dans le sens de la longueur nous permettant de disposer de 8 mètres de marche lancée pour l'analyse.

Les données cinématiques ont été enregistrées par un système optoélectronique d'analyse automatique du mouvement (SMART, eMOTION). Ce système d'acquisition est un système optoélectronique passif dont le principe est basé sur la reconnaissance de marqueurs réfléchissants placés sur des repères précis de l'anatomie du sujet (figure 9). Les acquisitions ont été réalisées par huit caméras. Ces caméras ont la particularité d'émettre des flashes infrarouges qui sont réfléchis sur les marqueurs, la réflexion infrarouge est aussitôt enregistrée par les caméras. Ce système permet un traitement ultérieur des images dans les trois dimensions de l'espace. La fréquence d'acquisition était de 100 Hz ce qui permettait de connaître la position des marqueurs toutes les dix millisecondes. Les images acquises avec le système SMART ont ensuite été digitalisées et traitées avec des logiciels spécifiques : Smart Tracking permettant la reconstruction du mouvement dans les trois plans de l'espace, TDF Inspector permettant d'extraire les données cinématiques et dynamiques, MBape pour le calcul des paramètres de marche. Lors des acquisitions, deux personnes étaient présentes afin d'assurer la sécurité des patients.

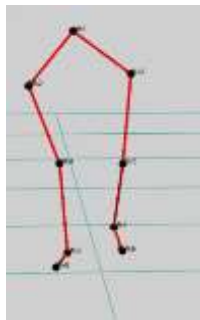


Figure 8 : Disposition des marqueurs réfléchissants (M) sur le corps. M1 : sacrum ; M2 et M3 : épines iliaques antéro-supérieures ; M4 et M5 : genoux ; M6 et M7 : malléoles externes ; M8 et M9 : têtes des premiers métatarsiens

b) Paramètres analysés

Sur la base des enregistrements cinématiques les caractéristiques de la marche ont été analysées. Nous avons choisi d'analyser les paramètres suivants :

- **La longueur du pas :** la longueur du pas correspond à la distance parcourue dans le sens de la marche entre le premier contact du pied et le contact successif de l'autre pied. Elle est exprimée en mm.
- **La vitesse de marche :** La vitesse de marche correspond au rapport de la distance parcourue par le sujet et le temps mis pour parcourir cette distance. Elle est exprimée en mm/s.
- **La cadence de marche :** la cadence de marche correspond au nombre de pas effectué par minute. Elle est exprimée en pas/min.
- **La largeur du pas :** la largeur du pas correspond à la distance entre les deux malléoles au moment de la pose du talon, dans une direction perpendiculaire à la trajectoire. Elle est exprimée en mm.
- **Le coefficient de variation de la longueur du pas:** le coefficient de variation correspond à la variabilité de la longueur du pas. Il se calcule de la façon suivante :
$$\frac{\text{Ecart type}}{\text{Longueur moyenne de pas}} \times 100 \quad (308).$$
 Plus la valeur du coefficient de variation est élevée, plus la dispersion autour de la moyenne est grande. Il est exprimé en pourcentage.

Pour l'ensemble de ces paramètres la moyenne individuelle a été calculée.

2. Evaluation de la posture

a) Acquisitions des données

La posture statique des sujets était évaluée à l'aide d'une plateforme de force. Les sujets se tenaient debout dans trois positions pendant 30 secondes avec pour consigne de rester aussi immobile que possible.

Les sujets réalisaient 3 conditions différentes variant par la difficulté d'équilibre.

- Posture naturelle, les bras le long du corps les pieds légèrement écartés
- Pieds joints, les bras le long du corps
- Romberg sensibilisé, les bras le long du corps, les pieds l'un devant l'autre

Afin de tester la contribution visuelle au contrôle de l'équilibre, dans chacune de ses conditions les sujets réalisaient un essai les yeux ouverts et un les yeux fermés. L'ordre des essais était aléatorisé.

b) Paramètres analysés

La posturographie statique analyse les oscillations du corps en position érigé, traduisant la qualité du contrôle postural. Sur la base des enregistrements dynamiques, enregistrés par la plateforme de force de nombreux paramètres sont disponibles. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à ceux issus des caractéristiques spatiales de la trajectoire du centre de pression (CP) qui correspond au point d'application des forces de réactions au sol. Dans cette étude nous avons retenu deux indices connus pour être particulièrement sensibles : la surface de l'ellipse correspondant à l'aire couverte par la trajectoire du CP, avec un intervalle de confiance de 90%, exprimée en mm² et la longueur du statokinésigramme qui correspond à la distance totale parcourue par le centre des pressions dans le plan horizontal (figure 10).

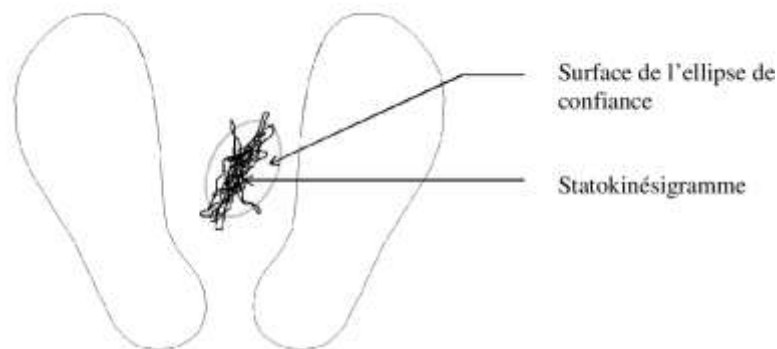


Figure 9 : Statokinésigramme et ellipse de confiance enregistrés par une plateforme de force.

Comme certains patients n'ont pas réussi à maintenir leur posture pendant les 15 secondes requises dans la condition tandem, nous avons mis en place une échelle pour évaluer la qualité du contrôle postural dans cette situation (Postural Evaluation for Tremor, PET). Cette échelle (/6) prenait en compte la durée totale de l'enregistrement ($\text{score} = \text{durée} / 15 \times 3$) ainsi que le nombre de fois où l'équilibre des sujets était perturbé (0 : incapable d'effectuer la tâche, 1 : déséquilibre avec plusieurs pas, 2 : déséquilibre d'un pas et 3 : aucune perturbation). Un score de 6/6 indiquait que le patient avait maintenu la position en tandem pendant au moins 15 secondes sans aucun déséquilibre. Un score de 0 indiquait que le patient était incapable d'effectuer la tâche.

D. Analyses statistiques

Étant donnée la taille réduite de nos échantillons ($N < 30$), les tests statistiques réalisés sont des tests non paramétriques. Les données sont majoritairement présentées sous la forme de diagrammes en violon qui permettent d'en représenter la distribution. Les médianes et les intervalles interquartiles sont les indicateurs de tendances choisis.

Afin d'évaluer l'effet des traitements (SCP et RGK) sur la marche et posture, pour toutes nos variables d'intérêt nous avons réalisé un test de Wilcoxon pour données appariées. Dans l'étude SCP, les comparaisons entre les performances des patients stimulés depuis peu et celles des patients stimulés depuis plus longtemps ont été réalisées avec un test de Mann et Whitney. Le seuil de significativité choisi était de $p < 0,05$.

III. Résultats

Dans cette étude la marche et la posture de sujets atteints de TE ont été analysées avec et sans VIM-SCP (ON versus OFF, partie A) et avant et après thalamotomie bilatérale par RGK (partie B). Pour ces deux études nous présenterons également la comparaison des données cliniques en ON et OFF pour la partie A, avant et après chirurgie pour la partie B.

A. Stimulation cérébrale profonde du VIM

1. Impact de la stimulation cérébrale profonde sur le tremblement essentiel et les fonctions cognitives

Afin d'évaluer l'impact de la VIM-SCP sur le TE d'une part et sur les fonctions cognitives d'autre part nous avons comparé les scores de gêne fonctionnelle, d'amplitude du tremblement et les données issues du bilan neuropsychologique (Mattis et Fluences) avant l'opération (Préchir) et dans la condition de stimulation ON.

La figure 11 représente le score de gêne fonctionnelle et l'amplitude du tremblement avant et en condition de stimulation ON. Le score de gêne fonctionnelle diminue en moyenne de 77 % et l'amplitude du tremblement de 56 % lorsque la VIM-SCP est active par rapport à ces mêmes scores mesurés avant la pose de la neurostimulation. L'analyse statistique révèle que ces diminutions après traitement sont significatives ($W = -136$; $p < 0,0001$ et $W = -171$; $p < 0,0001$ pour le score de gêne fonctionnelle et l'amplitude du tremblement respectivement).

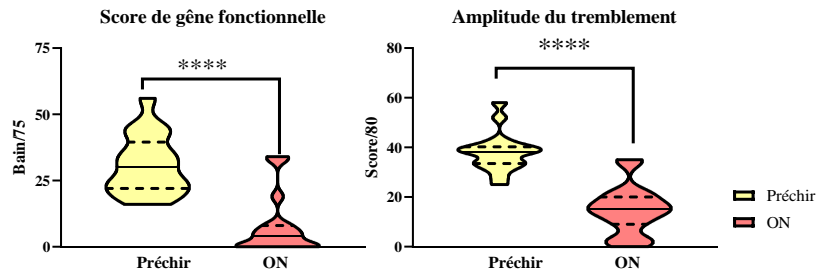


Figure 10 : Diagramme en violon des scores de gène fonctionnelle évaluée par l'échelle de Bain (/75) avant la neurostimulation (Préchir, en jaune) et après avec la mise en place de la VIM-SCP (ON, en brique). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

Les résultats des données neuropsychologiques avant l'implantation et après avec la stimulation active (ON) sont présentés sur la figure 12. L'analyse statistique ne révèle aucun effet du traitement sur ces paramètres.

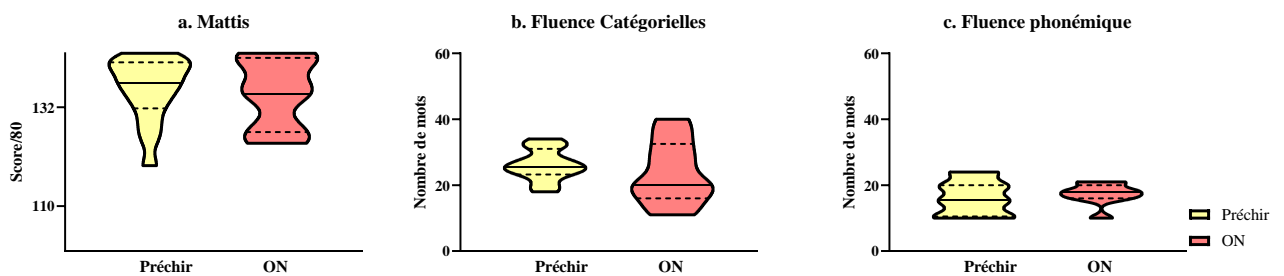


Figure 11 : Diagrammes en violon des scores de Mattis (a), Fluences catégorielles (b) et phonémiques (c) évalués avant la neurostimulation (Préchir, en jaune) et après avec la mise en place de la VIM-SCP (ON, en brique). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

2. Impact de la stimulation cérébrale profonde du VIM sur la marche et la posture

Dans cette partie, nous avons d'abord comparé les performances des patients pour lesquels nous avons enregistré les données avant la pose de la SCP (Préchir) puis 1 à 2 ans après dans les conditions de stimulation ON et OFF. Ce groupe de sujets est constituées de 8 sujets. Dans un second temps, nous avons comparé les performances de tous les patients enregistrés en condition de stimulation ON et OFF. Ce groupe est constitué de 19 patients.

a) Comparaison Préchir, OFF, ON (1) Paramètres Locomoteurs

Les paramètres locomoteurs des patients atteints de TE enregistrés avant la pose de la SCP, dans la condition de stimulation OFF et dans la condition de stimulation ON sont présentés sur la figure 13. L'analyse statistique ne révèle aucune différence significative pour

aucun des paramètres d'intérêt. Notons néanmoins une tendance marginale à l'augmentation du coefficient de variation dans la condition de stimulation ON ($p=0,09$).

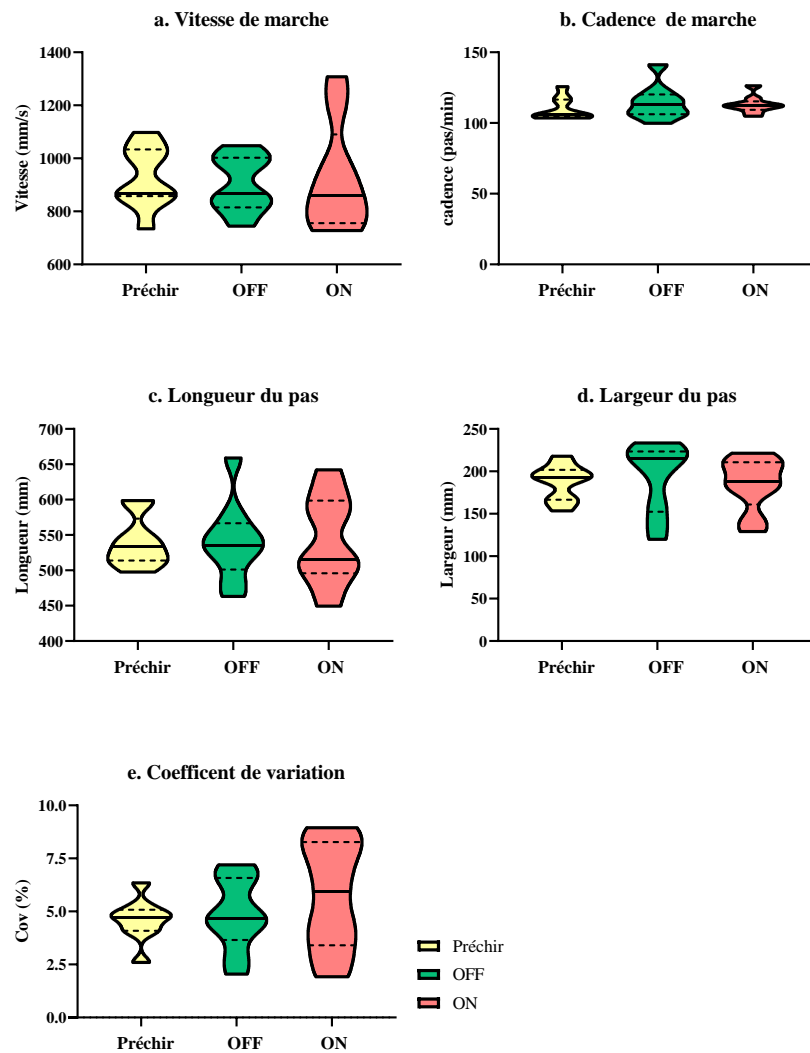


Figure 12 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs préchirurgicaux (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en rouge) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

La figure 14 représente les scores obtenus dans l'épreuve de marche en tandem. L'analyse statistique ne révèle aucun effet du traitement sur ce paramètre. D'autre part, les faibles valeurs de ce score pour l'ensemble des sujets (< 1 pour la majorité des sujets) attestent d'un bon contrôle postural dynamique qui n'est de surcroît pas affecté par la VIM-SCP.

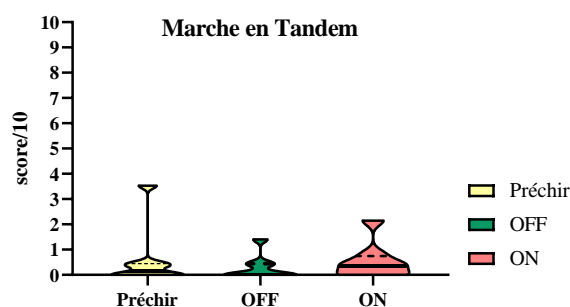


Figure 13 : Diagrammes en violon du score obtenu dans l'épreuve de marche en tandem avant l'implantation (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Les traits pleins représentent les moyennes de ce score. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

(2) Paramètres posturaux

La figure 14 représente la longueur du statokinésigramme et de la surface de l'ellipse de confiance mesurées avant l'implantation, dans la condition de stimulation OFF et dans la condition de stimulation ON. L'analyse statistique ne révèle aucun effet de la condition de traitement mais un effet de la condition expérimentale ($P < 0,01$). Plus précisément ces deux paramètres de posturographie augmentent en l'absence de vision et avec la difficulté d'équilibre.

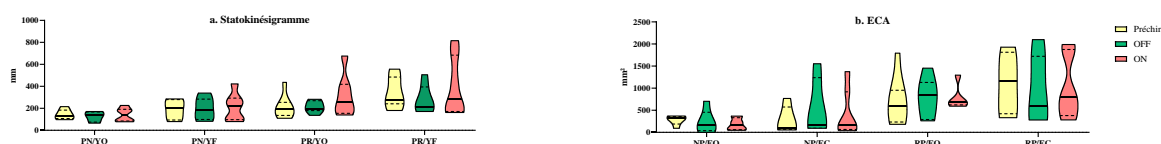


Figure 14 : Diagrammes en violon de la longueur du statokinésigramme (A) et de la surface de l'ellipse de confiance mesurés avant la neurostimulation (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

La figure 16 représente les scores obtenus à l'échelle du PET avant la pose du neurostimulateur, avec (ON) et sans le stimulateur (OFF) activé. Malgré une apparente diminution de ce paramètre après implantation, l'analyse statistique ne révèle aucun effet de la stimulation sur ce paramètre, probablement à cause du petit effectif de notre échantillon.

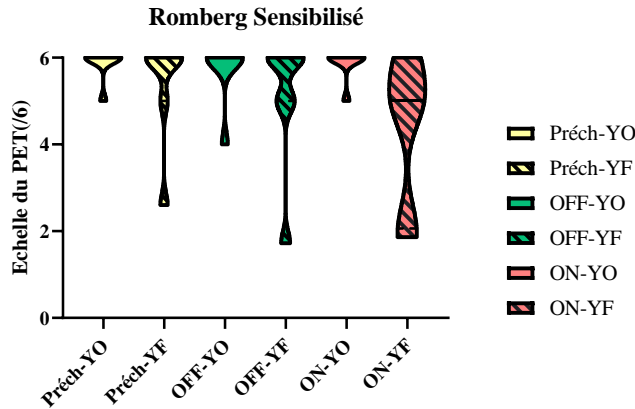


Figure 15 : Diagrammes en violon des scores obtenus à l'échelle du PET avant la neurostimulation (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Les violons vides représentent les performances les yeux ouverts (YO), les violons pleins celles obtenues les yeux fermés (YF). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

b) Effets de la stimulation cérébrale profonde du VIM sur la marche et la posture : comparaison ON/OFF

Afin d'évaluer l'effet de la VIM-SCP sur la marche et la posture, nous avons comparé les performances de nos sujets dans la condition de stimulation ON et dans la condition de stimulation OFF.

(1) Paramètres locomoteurs

La figure 17 représente l'ensemble des paramètres locomoteurs que nous avons retenus. Pour la vitesse de marche, la longueur et la largeur du pas, et la cadence de marche l'analyse statistique ne révèle pas d'effet de la stimulation. Par contre, le coefficient de variation augmente de façon significative dans la condition ON ($W=101$, $p=0,015$).

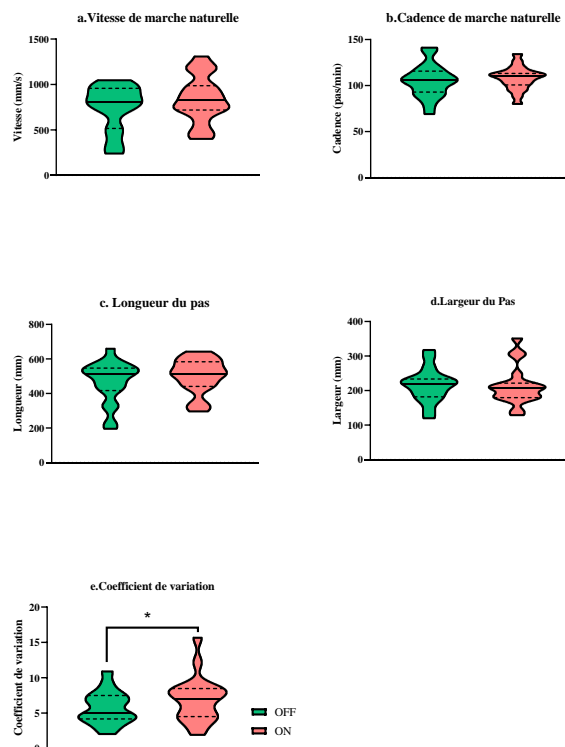


Figure 16 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblements essentiels traités par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec * : $p < 0,05$.

La figure 18 représente les scores obtenus dans l'épreuve de marche en tandem. L'analyse statistique ne révèle aucun effet de la stimulation sur ce paramètre. Notons que la majorité des sujets (15/19) a réalisé la tâche sans difficulté (score proche de 0) dans les conditions de stimulation OFF et ON, 3 sujets ont présenté des difficultés sans stimulation (score >5) et ont vu une amélioration de leur score en ON, enfin 1 sujet a été incapable de faire la tâche aussi bien sans qu'avec la stimulation.

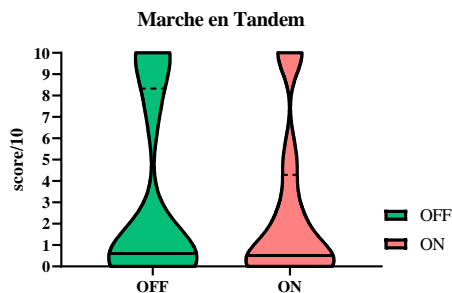


Figure 17 : Diagrammes en violon des performances dans l'épreuve de marche en tandem dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

(2) Paramètres Posturaux

La figure 19 représente les paramètres locomoteurs que nous avons retenus. L'analyse statistique ne met en évidence aucun effet de la condition de stimulation ($p < 0,001$). La longueur du statokinésigramme et la surface de l'ellipse de confiance augmente significativement en l'absence de vision et avec l'augmentation de la difficulté d'équilibre.

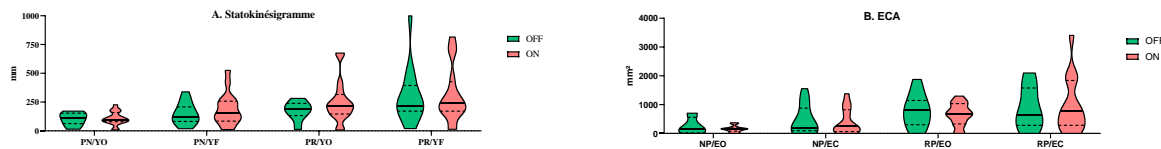


Figure 18 : Diagrammes en violon de la longueur du statokinésigramme (A) et de la surface de l'ellipse de confiance (B), dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiels traité par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

La figure 20 présente les scores obtenus à l'échelle du PET dans les deux conditions de stimulation. Aucun effet de la stimulation n'est mis en évidence, seul l'effet de la condition de vision est significatif dans les deux conditions de stimulation ($p < 0,0001$).

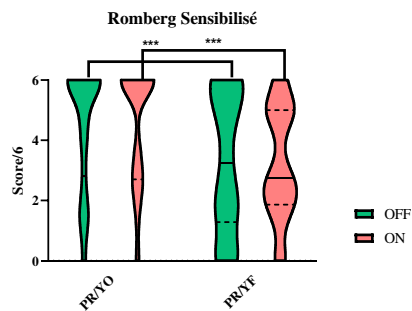


Figure 19 : Diagrammes en violon des scores obtenus à l'échelle du PET dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec *** : $< 0,001$.

3. La VIM-SCP entraîne-t-elle à long terme des effets secondaires sur la fonction posturo-locomotrice? : Comparaison des patients stimulés récemment versus les patients stimulés depuis plus de 5 ans : Étude préliminaire

Afin d'analyser l'efficacité et la sécurité de la SCP à long terme, nous avons comparé les données cliniques et les performances posturo-locomotrices de patients stimulés depuis

moins de 4 ans (Réc) à celles de patients stimulés de plus de 4 ans (Anc). En effet, plusieurs études rapportent un phénomène de tolérance et/ou d'ataxie survenant dans les 3 à 8 ans après la pose du stimulateur (266,270,275,276).

De cette façon, de notre groupe initial nous avons pu distinguer deux groupes. Le premier constitué de 13 patients correspond au groupe de patients stimulés récemment (Réc) ; le second, constitué de 6 patients correspond aux patients porteurs d'un VIM-SCP depuis plus de 5 ans (Anc). Les caractéristiques cliniques de ces deux groupes sont présentées dans le tableau 9. Dans un premier nous avons vérifié que ces deux groupes de patients ne se distinguaient statistiquement ni par l'âge moyen au moyen de la passation, ni par la durée d'évolution de la maladie. L'analyse statistique ne révèle aucune différence entre ces deux groupes quant à l'âge et la durée d'évolution de la maladie (Réc : 55 ans ; Anc : 62 ans et durée Réc : 27 ans ; Anc : 17 ans). Seules les données cliniques et les données de marche ont ainsi été analysées, les données posturographiques étant trop hétérogènes.

Caractéristiques patients SCP	Sujets avec stimulation ancienne (n= 6)	Sujets avec stimulation récente (n= 13)
Âge (SD)	62,2 (20,8)	53,1 (12,1)
Sexe	3 femmes (50%), 3 hommes (50%)	4 femmes (31%) / 9 hommes (69%)
Latéralité	5 droitiers (83%) / 1 gaucher (17%)	12 droitier (92%), 1 gaucher (8%)
Tremblement du chef	1 (17%)	10 (77%)
Durée d'évolution du TE (années) (SD)	16,8 (5,7)	24,3 (12,0)
Durée de la stimulation (années) (SD)	5,8 (1,9)	1,1 (0,3)
Score de tremblement total / 80 (SD)	36,6 (2,2)	38,3 (0,1)
Echelle fonctionnelle de Bain / 75 (SD)	29,6 (5,3)	30,3 (9,4)
Echelle de démence Mattis (SD)	135,5 (1,5)	136 (8,3)
Fluences catégorielles (SD)	25,5 (0,5)	26,7 (5,2)
Fluences phonémiques (SD)	17 (2)	17 (3,2)

Tableau 7 : Données cliniques et démographiques de patients avec une stimulation ancienne (> 4ans, Anc) et récente (<4ans, Réc)

a) Données cliniques

La figure 21 représente l'évaluation de la gêne fonctionnelle par l'échelle de Bain et le score de l'amplitude du tremblement dans les deux groupes de sujets sus-décrits avant l'opération et dans condition de stimulation ON. Pour ces deux paramètres nous notons une

diminution significative dans les deux groupes sous l'effet de la stimulation ($K=16,65$, $p<0,01$ et $K=23,74$, $p<0,001$ pour le score de gêne fonctionnelle et d'amplitude du tremblement respectivement). De façon intéressante, il semble que l'efficacité du traitement soit plus marquée dans le groupe de patients stimulés récemment. Néanmoins, étant donné le faible nombre de sujets dans le second groupe, il est important d'être précautionneux avec les interprétations que nous pourrions donner à ces résultats qui doivent être confortés par un plus grand nombre de sujets.

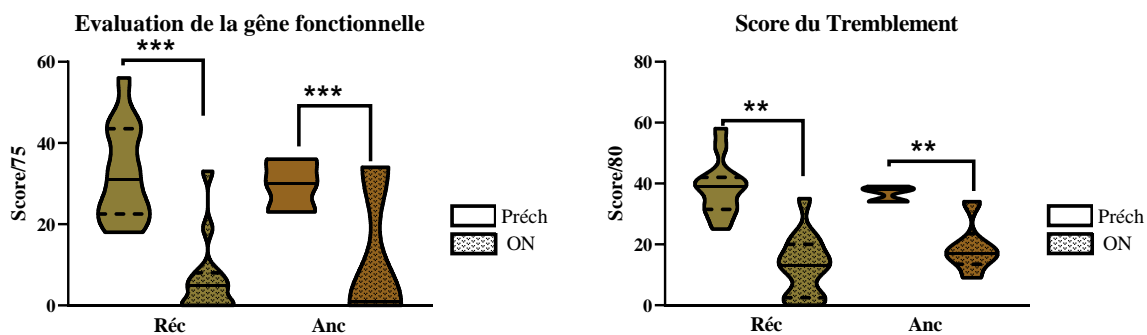


Figure 20 : Diagrammes en violon des scores de gêne fonctionnelle évaluée par l'échelle de Bain (/75) et d'amplitude du tremblement évaluée par la Fahn Tolosa (/80) avant la neurostimulation (Préchir, histogrammes pleins) et après la SCP active (ON, histogrammes en nid d'abeilles) chez les patients stimulés récemment (Réc, en caca d'oie) et les patients stimulés depuis plus longtemps (Anc, en marron). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec *** : $p<0,001$ et ** $p<0,001$.

b) Paramètres locomoteurs

Concernant la vitesse de marche, l'analyse statistique ne révèle aucun effet de la condition de stimulation ni dans le groupe des patients stimulés récemment ni dans le groupe de patients stimulés depuis plus longtemps. Par contre, la comparaison des deux groupes révèle une diminution significative de la vitesse dans le groupe de patients stimulés depuis le plus longtemps aussi bien dans la condition de stimulation OFF ($U=7$; $p<0,01$) que ON ($U=3$; $p<0,001$). La longueur du pas est également significativement inférieure dans le groupe des patients Anc quelle que soit la condition de stimulation ($U=4$; $p<0,001$ et $U=5$; $p<0,01$ pour les conditions OFF et On respectivement). Concernant la cadence de marche, elle est systématiquement inférieure dans le groupe des patients Anc ($U=14$; $p<0,05$ et $U=4$; $p<0,001$ respectivement pour les conditions OFF et ON de stimulation). Enfin, s'agissant du coefficient de variation, c'est seul facteur sensible aussi bien à la condition de stimulation ($W=13$; $p<0,05$ pour les patients Réc), qu'à la durée de stimulation ($U=4$; $p<0,001$ et $U=10$; $p<0,01$ pour les conditions de stimulations OFF et ON respectivement).

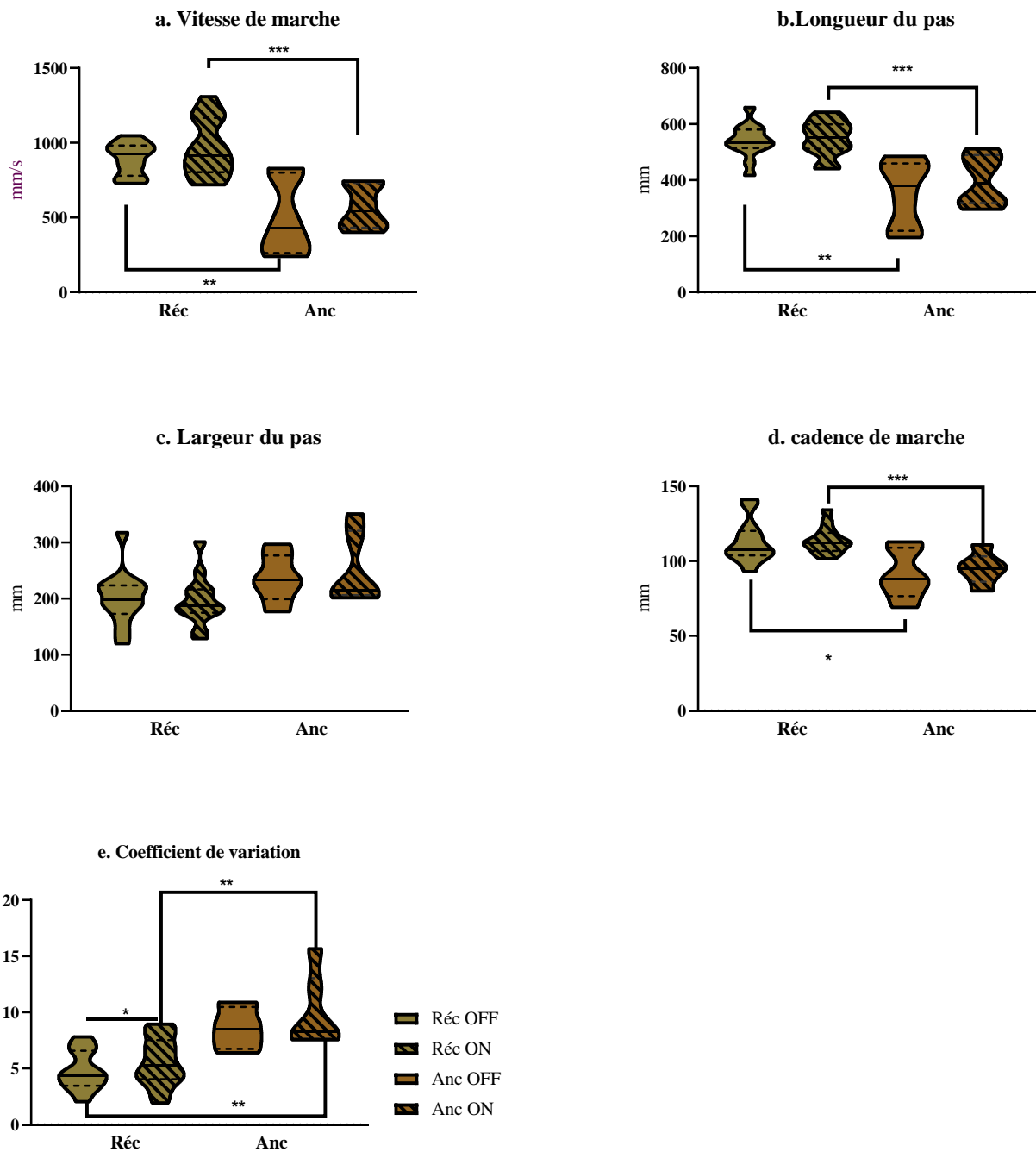


Figure 21 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs enregistrés dans les conditions de stimulation éteinte (OFF) et active (ON) chez les patients ayant été récemment implantés (Réc, en caca d'oie) et chez les patients ayant été implantés depuis plus de 4 an (Anc, en marron). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec *** : $p < 0,001$; ** : $p < 0,01$ et * : $p < 0,05$.

La figure 23 représente les performances individuelles des patients Anc et Réc dans l'épreuve de marche en tandem, de façon intéressante, cette analyse révèle que les moins bonnes performances obtenues dans ce test le sont par les patients stimulés depuis la plus longue période et ce, quelle que soit la condition de stimulation et l'âge des patients.

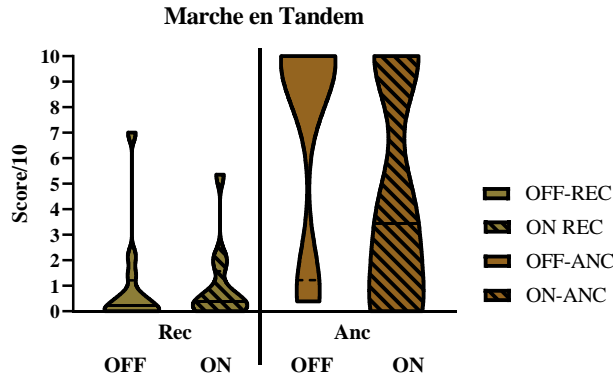


Figure 22 : Diagrammes en violon des performances dans l'épreuve de marche en tandem pour les patients récemment stimulés (Réc, en caca d'oie) et les patients stimulés depuis une plus longue période (Anc, en marron) dans la condition de stimulation éteinte (OFF, histogramme plein) et dans la condition de stimulation active (ON, histogramme hachuré). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

Bien qu'aucune différence significative quant à l'âge des patients entre nos deux groupes n'ait été mise en évidence, il faut signaler que les patients stimulés depuis peu sont plus jeunes (55 ans) que les patients stimulés depuis plus longtemps (62 ans). Afin de vérifier que la diminution des performances locomotrices mises en évidence dans le groupe des patients Anc, dans l'analyse qui suit nous avons appariés en âge les 6 patients Anc avec 6 patients Réc. Pour ces sous-groupes de patients appariés en âge, nous observons les mêmes tendances que pour les groupes entiers.

4. Effets indésirables rapportés à l'examen clinique

Au cours de leur suivi, 6 patients ont présenté des effets indésirables (31,6%) dont la plupart étaient bénins. Parmi eux : 2 patients ont présenté une intolérance cutanée (une cicatrice chéloïde et une extériorisation du boîtier ayant nécessité un repositionnement), 1 patient présentait une paresthésie du membre supérieur droit transitoire lors de la mise en route de la stimulation et 1 patient présentait des céphalées légères et transitoires lors de la mise en route de la stimulation. Les deux autres patients ont rapporté des chutes (10,5%) et ont présenté une marche ataxique à l'examen clinique accompagné de trouble arthrique ou phonique. Ils étaient tous les deux âgés de 75 et bénéficiaient de la VIM-SCP depuis 5 ans.

En résumé, globalement nos résultats montrent une nette amélioration du tremblement et de la qualité de vie par la stimulation cérébrale profonde du VIM sans effet délétère sur la marche et la posture des patients. Néanmoins, la distinction entre les patients récemment implantés et les patients implantés depuis plus de 4 ans révèle une diminution des performances de marche et d'équilibre dynamique pour les patients stimulés depuis plus longtemps, sans effet

de l'âge des patients. Ce résultat incite à penser que les différences observées sont effectivement imputables à la durée de la stimulation. Par contre, les troubles de la marche ne sont pas exacerbés par l'activation de la stimulation. Notons que le coefficient de variation est le seul paramètre qui augmente en condition de stimulation ON dans le groupe des patients stimulés depuis le plus longtemps uniquement.

B. Effet de la thalamotomie bilatérale par Gamma Knife

Dans cette étude, la marche et la posture de sujets atteints de TE ont été analysées avant (Pré GK2) et après (Post Gk2) thalamotomie bilatérale par GK. La cohorte de cette étude est constituée de 28 patients. Les évaluations de l'amplitude du tremblement, de la gêne fonctionnelle, de la marche et de la posture ont été réalisées avant l'intervention est un an après. Pour 14 patients nous disposons également des données avant la thalamotomie unilatérale (GK1). Dans ce cas les données pré GK2 étaient également les données post GK1.

Quand bien même les résultats seront reportés sur le même graphique, les comparaisons Pré GK1, Post GK1 et Post GK2 ont été faites sur les 14 sujets dont nous disposons du suivi global et la comparaison Pré GK2/Post GK2 sur l'ensemble de la cohorte dont les caractéristiques sont présentées dans les lignes 1 à 14 du tableau 10.

ID	Âge	Sexe	Lateralité	Durée évolution maladie (années)	Tremblement du chef	BAIN main traité pré GK1 (/75)	Score tremblement total préGK1 (/80)
1	67	F	D	20	O	20	31
2	67	H	D	20	O	15	48
3	73	F	D	59	N	45	49
4	64	H	D	46	N	19	30
5	68	F	D	28	O	37	33
6	70	F	D	0	N	38	39
7	63	F	D	57	O	39	54
8	51	F	D	23	N	23	23
9	76	H	D	16	N	30	43
10	72	F	D	15	O	34	37
11	68	F	D	31	O	51	49
12	76	H	D	26	N	12	35
13	65	H	D	35	O	34	44
14	72	F	G	16	O	28	52
15	72	H	D	52	N	ND	ND
16	72	H	D	58	O	36	56
17	73	H	D	12	N	38	38
18	73	F	D	8	N	ND	ND
19	65	H	D	35	O	30	44
20	69	H	D	50	O	21	34
21	65	H	D	39	O	39	35
22	66	H	D	41	N	15	28
23	65	H	D	30	O	30	45
24	71	F	D	26	O	49	45
25	64	H	D	3	N	20	34
26	64	F	D	35	O	19	43
27	53	F	D	0	O	43	53
28	75	F	D	67	O	34	46

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques des patients TE traités par thalamotomie bilatérale par RGK. O : oui, N : non, NC : non communiqué, M : masculin, F : féminin.

1. Impact de la thalamotomie par Gamma Knife sur le tremblement essentiel

La figure 24 représente les scores de gêne fonctionnelle et les scores d'amplitude du tremblement avant lésion unilatérale du VIM, un an après lésion unilatérale du VIM et un an après lésion bilatérale du VIM, pour le membre traité.

Concernant le score de gêne fonctionnelle, l'analyse révèle une amélioration significative ($p < 0,0001$) de 85 % après lésion unilatérale du VIM et de 83 % après lésion bilatérale ($p < 0,0001$). L'amplitude du tremblement diminue significativement de 74% après lésion unilatérale du VIM ($p < 0,0001$) et de 72% après lésion bilatérale ($p < 0,0001$).

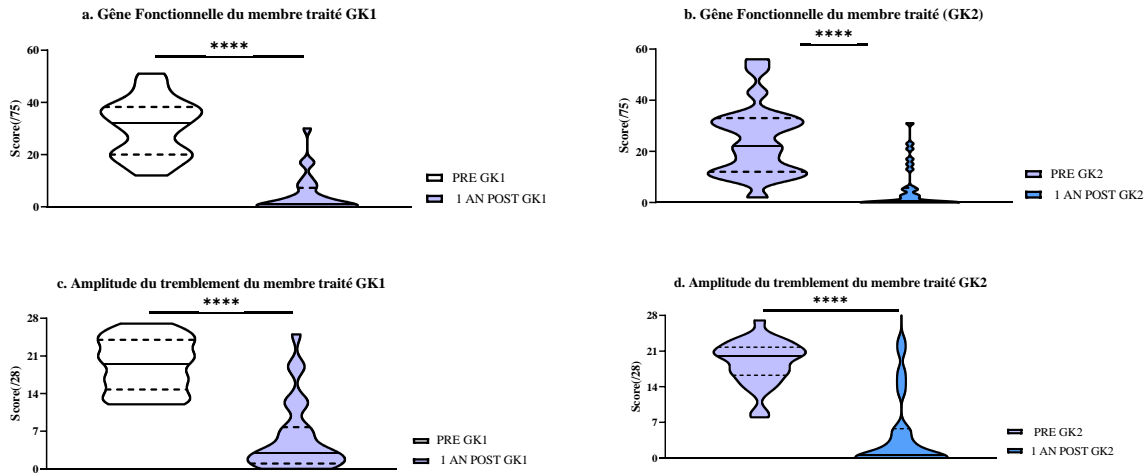


Figure 23 : Diagrammes en violon des données cliniques (gène fonctionnelle (a et b) et amplitude du tremblement (c et d) évaluées avant lésion unilatérale du VIM (En blanc, Pré GK1), un an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1/ Pré GK2) et 1 an après lésion bilatérale du VIM (en bleu, Post GK2). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec **** : $p < 0,0001$.

2. Impact de la thalamotomie par Gamma Knife sur la marche

La figure 25 représente les paramètres de marche de nos sujets avant GK1, après GK1 (Pré GK2) et après GK2. Les analyses statistiques ne révèlent aucun effet du traitement pour aucun de ces paramètres.

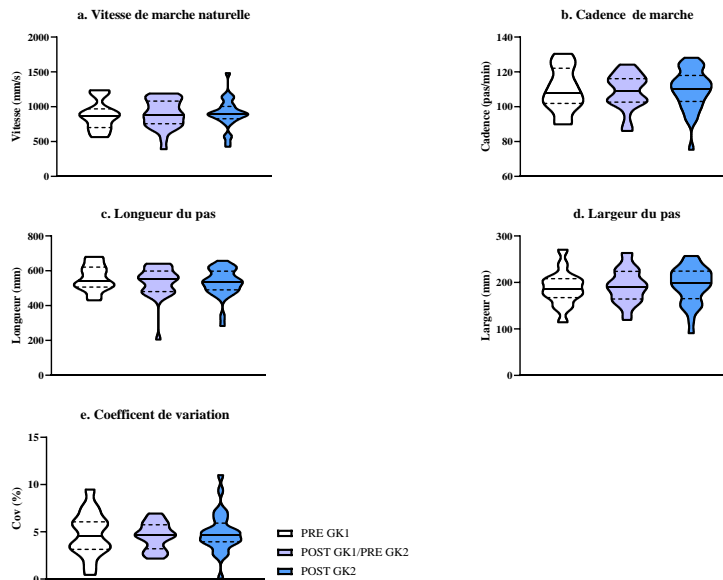


Figure 24 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs enregistrés avant lésion unilatérale du VIM (pré GK1, en blanc), un an après lésion unilatérale du VIM (Post GK1/ Pré GK2, en lavande) et 1 an après lésion bilatérale du VIM (Post GK2, en bleu). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

Les performances individuelles obtenues dans l'épreuve de marche en tandem sont reportées dans la figure 27. L'analyse statistique ne révèle aucun effet du traitement sur ce paramètre.

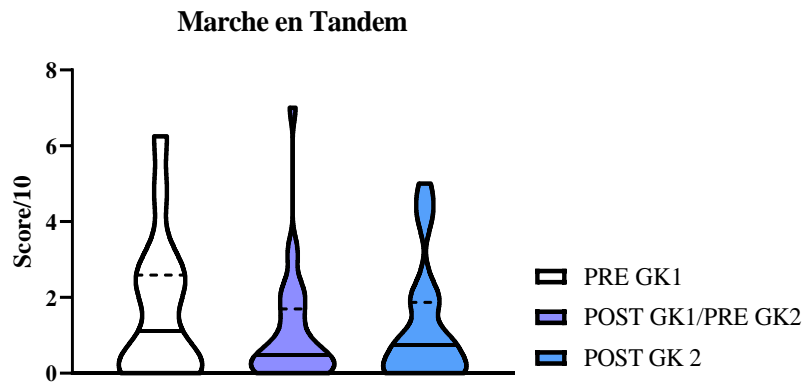


Figure 25 Diagrammes en violon des performances dans l'épreuve de marche en tandem avant lésion unilatérale du VIM par GK (Pré GK1, en blanc), 1 an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1 / Pré GK2) et un an après lésion bilatérale par RGK (en bleu, Post GK2). Les traits pleins représentent les moyennes de ce score. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

3. Impact de la thalamotomie par Gamma Knife sur la posture

La figure 28 représente la longueur du statokinésigramme et la surface de l'ellipse de confiance mesurées avant la lésion unilatérale du VIM par GK (Pré GK1), un an après la lésion unilatérale du VIM par GK (Post GK1/Pré GK2) et un après la lésion unilatérale du VIM par GK (Post GK2). L'analyse statistique ne révèle aucun effet du traitement. Par contre dans les deux comparaisons réalisées, l'analyse statistique révèle un effet significatif de la tâche, plus précisément nos deux paramètres augmentent en l'absence de vision et avec la difficulté d'équilibre, comme cela est classiquement décrit.



Figure 26 : Diagrammes en violon de la longueur du statokinésigramme (A) et de la surface de l'ellipse de confiance avant lésion unilatérale du VIM par GK (Pré GK1, en blanc), 1 an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1 / Pré GK2) et un an après lésion bilatérale par RGK (en bleu, Post GK2). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

La figure 29 représente les scores des patients à l'échelle du PET dans les différentes conditions de traitement. Aucune différence n'est mise en évidence. Notons néanmoins des moins bonnes performances systématiques en l'absence de vision.

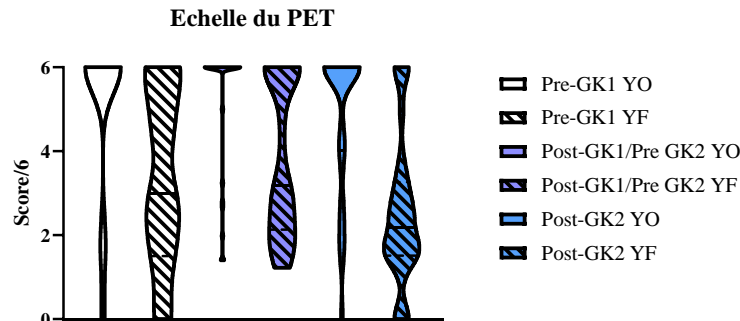


Figure 27 : Diagrammes en violon des scores obtenus à l'échelle du PET avant lésion unilatérale du VIM par GK (Pré GK1, en blanc), 1 an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1 / Pré GK2) et un an après lésion bilatérale par RGK (en bleu, Post GK2). Les violons vides représentent les performances les yeux ouverts (YO), les violons pleins celles obtenues les yeux fermés (YF). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).

4. Effets indésirables rapportés à l'examen clinique

Suite à la thalamotomie unilatérale, aucun patient n'a présenté d'événement indésirable. Après thalamotomie bilatérale, deux patients (7,1%) ont présenté des événements indésirables suite à des hyper-réponses. Un patient a présenté une ataxie du membre supérieur droit dont l'évolution a été favorable avec des séances de caisson hyperbare. L'autre patient a présenté un tableau plus sévère comportant une hémiparésie gauche, des troubles sensitifs hémicorporels à prédominance proprioceptive associés à des douleurs neuropathiques de l'hémicorps gauche et une dysarthrie cérébelleuse.

En résumé, dans un premier temps nos résultats confirment l'efficacité de la thalamotomie unilatérale et bilatérale comme traitement du TE sévère. Dans un second temps, l'analyse des évaluations de marche et de la posture réalisées avant et après RGK ne met en évidence aucune détérioration de la fonction posturo-locomotrice des patients traités.

IV. Discussion

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de deux traitements chirurgicaux -i.e. la thalamotomie bilatérale et la VIM SCP- du TE sévère sur les fonctions posturo-locomotrices.

Le travail expérimental que nous avons réalisé a permis de montrer que ces deux traitements chirurgicaux ont été sûrs et efficaces. Notre discussion s'articulera autour des résultats de nos deux études et de leurs implications sur le plan thérapeutique.

A. SCP bilatérale

Nos résultats montrent une amélioration significative de la qualité de vie des patients après traitement attestée par la diminution drastique du score de gêne fonctionnelle, une diminution significative du tremblement et un maintien des fonctions cognitives. En effet, le score global du tremblement des patients diminuait de 56% et leur qualité de vie était améliorée de 77%. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui rapportent une bonne efficacité de la SCP du VIM sur le tremblement, avec une amélioration du tremblement de 53 à 65 % selon les études (253–258,261). De plus, nous ne mettons pas en évidence chez nos patients de modification significative du bilan neuropsychologique attestant que, comme les autres traitements chirurgicaux du TE, la SCP semble être bien tolérée sur le plan cognitif. 6 patients ont présenté des effets indésirables (31,6%) dont la moitié était considérée comme légers (cicatrice chéloïde, céphalées et paresthésies transitoires lors de la mise en route de la stimulation). L'autre moitié a présenté des effets indésirables plus invalidants, notamment une marche ataxique responsable de chute et une extériorisation du boîtier nécessitant une intervention.

Concernant la marche et la posture, nos résultats globaux ne mettent en avant aucune différence significative des paramètres posturo-locomoteurs enregistrés avant la chirurgie, lorsque la stimulation est active ou inactive. Néanmoins, une augmentation marginale du coefficient de variation de la longueur du pas apparaît après la pose du stimulateur, augmentation qui devient significative lorsque le stimulateur est activé. Une variabilité accrue des paramètres de marche est souvent associée à atteinte cérébelleuse et est classiquement décrite comme un facteur de risque de chute notamment chez les personnes âgées (309–311). Cependant, il faut contrebalancer cette dégradation avec le reste des paramètres de marche et de posture qui n'était pas dégradé par la stimulation. En effet, les patients ne présentaient pas d'autres caractéristiques évoquant une ataxie, comme une altération de la marche en tandem, un élargissement du polygone de sustentation, ou encore une dégradation du contrôle postural les yeux ouverts et fermés. Ces résultats sont en contradiction avec de nombreuses études montrant que des troubles de la marche et de l'équilibre peuvent survenir sous stimulation uni- et bilatérale du VIM (37,39,261). Environ 25% des patients rapportent des difficultés de marche

et 38% des problèmes d'équilibre (261,262). Certaines études décrivent la survenue d'ataxie chronique dans les suites de mise en place de SCP (264,266,270). Cette apparente contradiction de nos résultats avec la littérature pourrait s'expliquer par la durée de la stimulation. En effet, ces résultats concernent des patients stimulés depuis plusieurs années (de 3 à 8 ans en moyenne) (248,261,263,275), alors que dans la durée moyenne post-opératoire était de 2,7 ans avec une variabilité importante (de 1 à 10 ans). Nous avons donc évalué l'efficacité et l'impact de la neurostimulation sur la marche et la posture en fonction de la durée de stimulation. Après avoir vérifié que l'âge des patients était équivalent dans nos deux groupes de patients, nous avons réalisé une analyse de sous-groupes, i.e. patients stimulés récemment et patients stimulés depuis plus de 4 ans. Les patients stimulés depuis plus longtemps présentaient un pourcentage d'amélioration du tremblement inférieur aux patients avec une neurostimulation récente. Il semble donc qu'avec le temps l'efficacité de la VIM DBS décline et que se mettent en place des troubles de la marche et de la posture. Ce résultat confirme les données de la littérature décrivant ce phénomène connu sous le nom de tolérance (275,276). La tolérance apparaît après plusieurs années de traitement et concerne environ 10% des neurostimulés. Son origine est encore très débattue, il pourrait s'agir d'une réapparition de l'activité oscillatoire pathologique sous-tendue par des mécanismes d'adaptation neuronale (phénomènes de plasticité) ou encore d'une progression de la maladie impliquant un volume plus grand que le VIM. Enfin, l'hypothèse d'un souci technique comme un placement sous-optimal de la sonde n'est pas à rejeter (266,270,312,313). Néanmoins, dans notre étude, malgré cette diminution, l'efficacité thérapeutique de la SCP bilatérale restait très satisfaisante (50,0%) et la qualité de vie des patients demeurait fortement améliorée (67,1%).

Concernant les performances de marche, nous montrons que les patients neurostimulés au long cours (> 4 ans) présentent une marche dégradée aussi bien en condition ON qu'en condition OFF : la vitesse, la longueur du pas et la cadence sont diminuées. De plus, chez ces patients stimulés au long cours, l'augmentation du nombre de faux pas dans la condition de marche en tandem, traduisant une diminution de l'équilibre dynamique, et celle du coefficient de variation orientent vers une origine cérébelleuse. La conséquence clinique de ces altérations est confirmée par la présence de 2 patients chuteurs sur les 6 stimulés (10,5% de l'ensemble des patients). Ces résultats sont concordants avec l'étude de Hwyyyn et al. (264). Il est intéressant de noter que les performances de marche ne sont pas améliorées dans la condition OFF (arrêt de la stimulation pendant 30 minutes) et que seul le coefficient de variation diminue sous l'influence de la stimulation, sans toutefois atteindre le niveau des patients stimulés récemment. La physiopathologie de l'ataxie aiguë causée par la stimulation à savoir une atteinte a minima

des structures voisines du VIM pourrait expliquer cette variabilité accrue de la marche (265,266). A l'inverse, la dégradation des autres paramètres locomoteurs partageraient les mécanismes sous-jacents à l'ataxie chronique décrit chez les patients VIM-SCP, c'est-à-dire une stimulation antidromique non voulue du thalamus vers le cervelet (266,270). Ces troubles de la marche semblent non accessibles au réglage des paramètres de la stimulation, du moins à court terme (30 min). Il a été montré que l'arrêt de la stimulation pendant 3 jours permettait une amélioration de cette ataxie pendant au moins 30 jours (274). Diminuer la durée des impulsions de la stimulation permettait également d'améliorer l'ataxie, ce qui pourrait être une alternative ($< 40 \mu\text{s}$). La limite de cette dernière solution est la disponibilité des électrodes permettant un tel réglage.

La question d'une co-occurrence ou d'une corrélation entre l'ataxie chronique et la tolérance n'est pas encore élucidée. Néanmoins la faible prévalence ($< 10\%$) de la présence conjointe de ces deux effets indésirables laisse supposer l'absence de liens (270). Un argument supplémentaire à des mécanismes sous-jacents distincts expliquant ces deux phénomènes repose sur l'absence de facteur de risque commun. En effet, le caractère bilatéral de la stimulation, des troubles de la marche préalables, un âge tardif et une longue durée d'évolution de la maladie seraient les facteurs de risque de survenue d'ataxie chronique (264,266,270). A l'inverse, les paramètres de la stimulation (haute intensité et haute fréquence) seraient les principaux facteurs de risque de la survenue de tolérance.

B. RGK bilatérale

Nos résultats mettent en évidence une amélioration significative du score de tremblement et de la qualité de vie après lésion unilatérale du VIM par RGK. Le score global du tremblement du membre traité diminuait de 74% après une lésion unilatérale et le score de la qualité de vie s'améliorait de 85%. Ces résultats concordent avec ceux des études préalables (286–291). Concernant la thalamotomie bilatérale, nous mettons en évidence une amélioration de 72 % de la qualité de vie et de 63 % du score du tremblement. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui rapportent l'efficacité de la RGK du VIM sur le tremblement (287,295). Sur le plan cognitif, notre étude montre que comme les autres traitements chirurgicaux du TE, la thalamotomie uni et bilatérale par Gamma Knife semble être bien tolérée comme attesté par la constance des performances cognitives de nos sujets après la thalamotomie bilatérale par RGK.

Notre étude posturo-locomotrice ne révèle aucune dégradation de la marche et de la posture après la lésion uni puis bilatérale du VIM. S'agissant de la lésion unilatérale, nos résultats concordent avec notre étude préalable (303). Pourtant, des troubles de la marche et de l'équilibre sont classiquement rapportés comme effets secondaires de thalamotomie uni et bilatérales par RFT et par MRgFUS (243,296,314). Dallapiazza et al. (294) confirment l'efficacité de la RFT mais rapportent des effets secondaires permanents chez 14% à 50% des patients, notamment des troubles de la marche et de l'équilibre (199,294). Nos résultats diffèrent également des anciennes études où une RGK bilatérale en un seul temps était réalisée. Les auteurs décrivaient environ 10% de troubles cognitifs et 30% de trouble de la posture et de la marche (252,259). Néanmoins, ces études sont purement cliniques et aucune d'entre elles n'a étudié la marche et la posture de manière quantitative. D'autre part, dans notre étude, un des critères d'inclusion était une bonne tolérance à la RGK unilatérale, sans hyper-réponse. De plus 14 des 28 patients avaient réalisé une évaluation de la marche et de la posture avant et après la lésion unilatérale. Une dégradation de la marche et de l'équilibre après la première lésion signalait un critère de non-inclusion à cette étude.

La bonne tolérance de la RGK s'explique notamment par les mécanismes d'action de cette technique. En effet, contrairement à la RFT et à la MRgFUS, le mécanisme d'action n'est pas une lésion aiguë. La RGK, lorsqu'elle est effectuée à très haute dose dans un petit volume cible, induit une cascade d'événements biologiques conduisant à une réponse histologique avec un délai moyen de plusieurs mois se traduisant par une efficacité thérapeutique différée de plusieurs mois (287,291,293,315–317). Ce mécanisme lent pourrait permettre la mise en place de mécanismes compensatoires impliquant le thalamus controlatéral intact ou les structures adjacentes au VIM. Groppa et al (265) suggèrent que le tractus rubro-spinal, médial au tractus dentato-thalamique, pourrait se substituer au réseau endommagé. Ces mécanismes se produiraient en même temps que la lésion. A contrario, dans le cas de la MRgFUS, la thalamotomie aiguë entraîne des troubles de la marche et de l'équilibre soudains mais transitoires, car les mécanismes compensatoires entrent en action plus tardivement. La mise en place de ces mécanismes compensatoires permettant la préservation de la marche et de la posture est probablement favorisée par le fait que la thalamotomie bilatérale se fait en deux étapes.

La préservation de la fonction posturo-locomotrice après thalamotomie bilatérale par RGK est probablement le fait de la sélection des patients éligibles. En effet, le bilan préchirurgical comporte un bilan neuropsychologique complet, un examen neurologique réalisé

par un neurologue expert mais aussi une analyse quantitative de la marche et de la posture. La présence de troubles cognitifs, de la marche ou de la posture représentait une contre-indication à la réalisation d'une neurochirurgie. Nos résultats, suggèrent que, comme nous l'avons proposé dans une étude précédente (303,318), l'analyse quantifiée de la marche et de la posture avant thalamotomie uni- et bilatérale devrait devenir à terme un outil diagnostique afin d'aider à sélectionner les patients éligibles.

Dans notre étude, les effets indésirables de la RGK sur la marche et la posture sont exclusivement induits par des hyper-réponses et ne concernent qu'un seul patient. A l'inverse de l'ataxie chronique induite par la stimulation, il ne semble pas y avoir un phénotype particulier de troubles de la marche induits par la RGK. Celui-ci dépend d'avantage des structures voisines du VIM lésées par l'œdème péri lésionnel comme une marche parétique secondaire à une lésion du tractus cortico-bulbaire ou une marche ataxique secondaire à une lésion du tractus cérébello-rubro-spinal (316,319). Un autre patient a présenté un effet indésirable, lui aussi en lien avec une hyper-réponse: dysmétrie du membre supérieur droit d'évolution favorable. Ainsi 7,1% de nos patients ont développé une hyper-réponse et ont présenté des effets indésirables. Ce chiffre se rapproche des données de la littérature, estimant le nombre d'hyper-répondeurs entre 2 et 10% dans le cadre du TE (285,288,291). Les doses délivrées par cette technique étant identiques chez tous les patients, cet effet semble davantage dépendre de la radiosensibilité individuelle. Ce constat pousse les cliniciens à chercher un profil clinique à risque dans la population générale. Malheureusement à ce jour, aucun facteur de risque clair n'a été identifié (mis à part certaines étiologies spécifiques comme dans l'ataxie-télangiectasie). Il semble exister également une variabilité intra-individuelle : la réponse à une première RGK ne prédit pas la réponse de la deuxième. Si l'on prend l'exemple de nos deux hyper-répondeurs, un avait présenté une réponse normale et l'autre une réponse plutôt basse lors de la première thalamotomie. Heureusement une hyper-réponse peut être exclusivement radiologique sans traduction clinique. À ce jour, aucune étude n'a validé de prise en charge contre les hyper-réponses. De manière empirique, certains centres dont l'AP-HM réalisent des séances de caisson hyperbare.

En conclusion, cette étude prospective montre que la RGK bilatérale réalisée en deux temps est un traitement de choix pour les patients présentant un TE sévère réfractaire au traitement pharmacologique. En effet, la thalamotomie par RGK réduit le score de tremblement, améliore la qualité de vie et provoque peu d'effets indésirables. Nous n'avons rapporté aucune dégradation de la marche et de l'équilibre un an après la RGK, à l'opposé de ce qui est rapporté

dans la littérature avec d'autres techniques lésionnelles. Néanmoins, il faut préconiser de réaliser une thalamotomie de manière étagée dans le temps afin de permettre la mise en place de mécanismes compensatoires impliquant les structures voisines et controlatérales. Les très bons résultats des traitements pourraient également provenir de la sélection des patients candidats à la thalamotomie bilatérale, notamment, l'absence de dégradation de la marche et de la posture après thalamotomie unilatérale est probablement un critère majeur à prendre en compte avant de proposer le traitement bilatéral à un patient.

C. Comparaison de la SCP bilatérale et de la thalamotomie bilatérale par RGK.

L'efficacité thérapeutique entre ces deux techniques est très proche : l'amélioration de la qualité de vie est supérieure à 70% dans les deux cas. Ces résultats sont comparables à ceux décrits dans la littérature concernant les autres techniques lésionnelles. Concernant la SCP, nous avons mis en évidence une diminution de cette efficacité au cours du temps, probablement dû à un phénomène de tolérance ; néanmoins après 10 ans de stimulation son efficacité reste satisfaisante.

La principale différence entre ces deux techniques semble la survenue d'effets indésirables dans les suites opératoires. Il est connu que la procédure de la RGK a pour avantage d'éviter des risques chirurgicaux engendrés par la mise en place d'électrode (infection du matériel, hémorragies cérébrales, risques cutanés). C'est pourquoi, dans les centres experts, la RGK est souvent proposée à des patients âgés, fragiles ou anticoagulés et à l'inverse la SCP qui est proposée à des patients plus jeunes.

Nos résultats sur la posture et la marche de la SCP soulèvent un élément de réflexion : à long terme, la stimulation semble dégrader la marche de façon significative en perturbant les circuits cérébelleux. Concernant la RGK, aucune étude n'a évalué de manière spécifique l'impact de la thalamotomie bilatérale étagée sur la marche et la posture avec un suivi aussi long afin d'en évaluer sa sécurité. Cependant, les événements biologiques induits par la RGK conduisant à une réponse histologique ont un délai moyen de plusieurs mois (4 en moyenne) mais n'évoluent pas pendant plusieurs années. De ce fait, une dégradation sur le plan locomoteur apparaissant à distance de la lésion serait plus la conséquence du vieillissement du patient ou de l'évolution de la maladie. Cette hypothèse reste néanmoins à confirmer par une étude prospective avec un suivi à plus long terme.

Nos résultats sont à prendre en compte dans la réflexion thérapeutique du TE sévère. Afin de prévenir l'apparition d'éventuels troubles posturo-locomoteurs, ne faut-il pas envisager de proposer le traitement par RGK à des sujets jeunes ?

D. Perspectives

A moyen terme, afin de comparer les effets à long terme de la thalamotomie par RGK et la SCP nous envisageons de poursuivre le suivi des patients bithalamotomisés de notre cohorte d'une part, et augmenter les inclusions de patients stimulés au long cours dans l'étude SCP d'autre part. De cette façon nous serions en mesure de conforter nos résultats et de réaliser une comparaison directe de ces deux approches chirurgicales. Le suivi prolongé des patients neurostimulés permettra d'évaluer la cinétique d'apparition de des effets indésirables, notamment la tolérance et les troubles de la marche et de la posture. Les analyses quantitatives de la marche et de la posture, réalisées tous les ans, pourront permettre le dépistage précoce d'une ataxie. Dans ce cas, un arrêt prolongé de la stimulation sur plusieurs jours pourra être proposé au patient.

Les candidats à la thalamotomie controlatérale par RGK sont légion mais tous ne sont pas éligibles. En effet, dans cette étude RGK, les patients pouvant prétendre au traitement devaient présenter un bilan clinique et neuropsychologique sans anomalie et la mise en évidence de trouble de la marche ou de la posture était une contre-indication à la réalisation d'une neurochirurgie. Il est probable que la rigueur dans la sélection des patients ait été un facteur à la bonne tolérance mise en évidence ici. Comme nous l'avons déjà proposé dans une étude précédente (303,318), l'analyse quantifiée de la marche et de la posture avant thalamotomie uni-et bilatérale devrait devenir à terme un outil diagnostique afin d'aider à sélectionner les patients éligibles. Mais, les évaluations quantifiées de la marche et de la posture sont coûteuses et chronophages, nécessitent du matériel spécifique et sont donc peu compatibles avec la pratique clinique. Dans ce contexte, nous avons mis en place une échelle clinique, l'échelle du PET, ainsi qu'une cotation de l'épreuve en tandem, afin de pouvoir dépister au mieux des troubles posturo-locomoteurs préexistants. Afin de les valider, il faut augmenter le nombre de sujets et corrélérer ces résultats avec les données quantitatives de marche et de posture. Ainsi si ces échelles sont suffisamment sensibles, elles pourront être utilisées en routine clinique et améliorer la sélection des patients.

Par ailleurs afin de maximiser la bonne tolérance des patients à la RGK, il semble indispensable d'identifier des facteurs prédisposant à une hyper-réponse à l'aide d'une étude épidémiologique et en imagerie cérébrale. Par exemple, des imageries pré-chirurgicales telles que l'IRM de diffusion ou l'IRM 7T pourraient mettre en avant des anomalies morphologiques favorisant une réponse excessive.

V. Conclusion

La SCP bilatérale et la RGK bilatérale ont une grande efficacité thérapeutique sur le TE pharmaco-résistant. Bien qu'elle diminue légèrement avec la durée d'évolution, elle se maintient chez les patients neurostimulés au long cours. Les données de la marche et de la posture sont rassurantes à court terme dans le cadre de la SCP bilatérale et de la RGK bilatérale. En revanche, à long terme, la neurostimulation a un effet délétère sur la marche et la posture probablement dû à l'émergence d'une ataxie cérébelleuse. Bien que sa sévérité varie entre les patients et donc altérer la qualité de vie des patients. Enfin, ces études renforcent l'idée que la marche et la posture doivent être évaluées avant les chirurgies mais aussi tout au long du suivi des patients. La présence de troubles posturo-locomoteurs devra alors être considérée comme un élément en défaveur de la chirurgie mais aussi pris en compte pour prévenir de l'apparition d'une ataxie éventuelle dans le cas de la SCP.

Bibliographie

1. Louis ED, Marder K, Cote L, Pullman S, Ford B, Wilder D, et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. *Arch Neurol.* déc 1995;52(12):1201-5.
2. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 15 avr 2010;25(5):534-41.
3. Louis ED. The Roles of Age and Aging in Essential Tremor: An Epidemiological Perspective. *Neuroepidemiology.* 2019;52(1-2):111-8.
4. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ.* 5 août 2019;l4485.
5. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol.* févr 2005;4(2):100-10.
6. Louis ED, Dogu O. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(3-4):208-12.
7. Rana AQ, Chou KL. Essential Tremor in Clinical Practice [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 23 mars 2021]. (In Clinical Practice). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-14598-3>
8. Boutin E, Vaugoyeau M, Eusebio A, Azulay J-P, Witjas T. News and controversies regarding essential tremor. *Revue Neurologique.* mai 2015;171(5):415-25.
9. Gövert F, Becktepe JS, Deuschl G. Current concepts of essential tremor. *Revue Neurologique.* août 2016;172(8-9):416-22.
10. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23.
11. Jankovic J. Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord.* juill 2002;17(4):638-44.
12. Benito-León J. Essential tremor: from a monosymptomatic disorder to a more complex entity. *Neuroepidemiology.* 2008;31(3):191-2.
13. Apartis E. Clinical neurophysiology in movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:87-92.
14. Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, Pullman SL, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord.* mars 2002;17(2):313-6.
15. Louis ED. The primary type of tremor in essential tremor is kinetic rather than postural:

cross-sectional observation of tremor phenomenology in 369 cases. *European Journal of Neurology*. avr 2013;20(4):725-7.

16. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol*. déc 1998;55(12):1553-9.

17. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*. mars 2003;60(3):405-10.

18. Dotchin CL, Walker RW. The prevalence of essential tremor in rural northern Tanzania. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2008;79(10):1107-9.

19. Louis ED, Asabere N, Agnew A, Moskowitz CB, Lawton A, Cortes E, et al. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2011;82(3):261-5.

20. Louis ED, Hernandez N, Michalec M. Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *Eur J Neurol*. juin 2015;22(6):927-32.

21. Louis ED, Frucht SJ, Rios E. Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. *Mov Disord*. 15 mars 2009;24(4):626-7.

22. Louis ED. When Do Essential Tremor Patients Develop Head Tremor? Influences of Age and Duration and Evidence of a Biological Clock. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):110-5.

23. Louis ED, Badejo FM, Cristal AD, Meyers J, Hernandez N, Chen KP, et al. Early Head Tremor in Essential Tremor: A Case Series and Commentary. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 25 mars 2017;7(0):453.

24. Louis ED, Fernandez-Alvarez E, Dure LS, Frucht S, Ford B. Association between male gender and pediatric essential tremor. *Mov Disord*. juill 2005;20(7):904-6.

25. Hardesty DE, Maraganore DM, Matsumoto JY, Louis ED. Increased risk of head tremor in women with essential tremor: Longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. *Mov Disord*. mai 2004;19(5):529-33.

26. Agnew A, Frucht SJ, Louis ED. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2012;83(2):179-81.

27. Leegwater-Kim J, Louis ED, Pullman SL, Floyd AG, Borden S, Moskowitz CB, et al. Intention tremor of the head in patients with essential tremor. *Mov Disord*. nov 2006;21(11):2001-5.

28. Sulica L, Louis ED. Clinical characteristics of essential voice tremor: a study of 34 cases. *Laryngoscope*. mars 2010;120(3):516-28.

29. de Moraes BT, de Biase NG. Laryngoscopy evaluation protocol for the differentiation

of essential and dystonic voice tremor. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. janv 2016;82(1):88-96.

30. Louis ED, Rios E, Applegate LM, Hernandez NC, Andrews HF. Jaw tremor: prevalence and clinical correlates in three essential tremor case samples. *Mov Disord*. nov 2006;21(11):1872-8.

31. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord*. mars 1994;9(2):193-6.

32. Cinar N, Sahin S, Okluoglu Onay T, Karsidag S. Balance in essential tremor during tandem gait: Is the first mis-step an important finding? *Journal of Clinical Neuroscience*. oct 2013;20(10):1433-7.

33. Lim E-S, Seo M-W, Woo S-R, Jeong S-Y, Jeong S-K. Relationship between essential tremor and cerebellar dysfunction according to age. *J Clin Neurol*. avr 2005;1(1):76-80.

34. Louis ED, Rao AK, Gerbin M. Functional correlates of gait and balance difficulty in essential tremor: balance confidence, near misses and falls. *Gait Posture*. janv 2012;35(1):43-7.

35. Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age. *Mov Disord*. nov 1997;12(6):969-72.

36. Louis ED, Rao AK. Functional Aspects of Gait in Essential Tremor: A Comparison with Age-Matched Parkinson's Disease Cases, Dystonia Cases, and Controls. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015;5:tre-5-308.

37. Earhart GM, Clark BR, Tabbal SD, Perlmutter JS. Gait and balance in essential tremor: Variable effects of bilateral thalamic stimulation: Gait and Balance in ET. *Mov Disord*. 15 févr 2009;24(3):386-91.

38. Parisi SL, Héroux ME, Culham EG, Norman KE. Functional Mobility and Postural Control in Essential Tremor. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006;87(10):1357-64.

39. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FEM, Muthuraman M, Volkmann J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*. déc 2010;133(12):3635-48.

40. Hoskovicová M, Ulmanová O, Sprdlík O, Sieger T, Nováková J, Jech R, et al. Disorders of balance and gait in essential tremor are associated with midline tremor and age. *Cerebellum*. 2013;12(1):27-34.

41. Kronenbuerger M, Konczak J, Ziegler W, Buderath P, Frank B, Coenen VA, et al. Balance and Motor Speech Impairment in Essential Tremor. *Cerebellum*. sept 2009;8(3):389-98.

42. Ondo WG, Almaguer M, Cohen H. Computerized posturography balance assessment of patients with bilateral ventralis intermedius nuclei deep brain stimulation. *Mov Disord*. déc 2006;21(12):2243-7.

43. Rao AK, Gillman A, Louis ED. Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age. *Gait Posture*. mai 2011;34(1):65-70.
44. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*. nov 2001;124(Pt 11):2278-86.
45. Bove M, Marinelli L, Avanzino L, Marchese R, Abbruzzese G. Posturographic analysis of balance control in patients with essential tremor. *Mov Disord*. févr 2006;21(2):192-8.
46. Wójcik-Pędziwiatr M, Plinta K, Krzak-Kubica A, Zajdel K, Falkiewicz M, Dylak J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor. *Journal of Human Kinetics*. 1 sept 2016;52(1):53-64.
47. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol*. juin 1994;35(6):717-23.
48. Tan E-K, Lee S-S, S. F-C, Lum S-Y. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease: Increased Odds of Essential Tremor in PD. *Mov Disord*. 15 mai 2008;23(7):993-7.
49. Sengul Y, Sengul HS, Yucekaya SK, Yucel S, Bakim B, Pazarcı NK, et al. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurol Belg*. sept 2015;115(3):281-7.
50. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol*. mai 2001;248(5):399-402.
51. Şahin HA, Terzi M, Uçak S, Yapıcı O, Başoğlu T, Onar M. Frontal Functions in Young Patients With Essential Tremor: A Case Comparison Study. *JNP*. févr 2006;18(1):64-72.
52. Bermejo-Pareja F, Puertas-Martín V. Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2:02-74-541-1.
53. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*. 11 sept 2001;57(5):785-90.
54. Tröster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Higginson CI, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol*. mars 2002;9(2):143-51.
55. Benito-León J. « When did my tremor start? »: can essential tremor patients pinpoint their disease onset? *Neuroepidemiology*. 2013;40(2):99-100.
56. Sinoff G, Badarny S. Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: a prospective study. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014;4:227.
57. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology*. 25 août 2009;73(8):621-5.

58. Benito-León J, Louis ED, Mitchell AJ, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor and mild cognitive impairment: a population-based study (NEDICES). *J Alzheimers Dis.* 2011;23(4):727-35.
59. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology.* 10 janv 2006;66(1):69-74.
60. Janicki SC, Cosentino S, Louis ED. The cognitive side of essential tremor: what are the therapeutic implications? *Ther Adv Neurol Disord.* nov 2013;6(6):353-68.
61. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* avr 1998;121 (Pt 4):561-79.
62. Collins K, Rohl B, Morgan S, Huey ED, Louis ED, Cosentino S. Mild Cognitive Impairment Subtypes in a Cohort of Elderly Essential Tremor Cases. *J Int Neuropsychol Soc.* mai 2017;23(5):390-9.
63. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2008;29(1):151-3.
64. Benito-León J, Mato-Abad V, Louis ED, Hernández-Tamames JA, Álvarez-Linera J, Bermejo-Pareja F, et al. White matter microstructural changes are related to cognitive dysfunction in essential tremor. *Sci Rep.* 7 juin 2017;7(1):2978.
65. Pan JJ, Lee M, Honig LS, Vonsattel J-PG, Faust PL, Louis ED. Alzheimer's-related changes in non-demented essential tremor patients vs. controls: Links between tau and tremor? *Parkinsonism & Related Disorders.* juin 2014;20(6):655-8.
66. Chatterjee A. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 juill 2004;75(7):958-61.
67. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord.* 15 avr 2007;22(5):666-72.
68. Puertas-Martín V, Villarejo-Galende A, Fernández-Guinea S, Romero JP, Louis ED, Benito-León J. A Comparison Study of Cognitive and Neuropsychiatric Features of Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2016;6:431.
69. Smeltzer L, Kuzņecovs V, Ertz R. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease. *Brain Behav.* sept 2017;7(9):e00781.
70. Chandran V, Pal PK. Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2012;18(5):407-13.
71. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(3-4):213-7.

72. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*. 28 oct 2003;61(8):1093-7.
73. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*. 26 nov 2002;59(10):1631-3.
74. Louis ED, Jurewicz EC. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor. *Mov Disord*. nov 2003;18(11):1387-9.
75. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EMAB, Simis S. Olfaction and essential tremor. *Arq Neuropsiquiatr*. mars 2009;67(1):21-4.
76. Louis ED, Gerbin M, Galecki M. Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *Eur J Neurol*. juin 2013;20(6):949-54.
77. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society: IPMDS Task Force on Tremor Consensus Statement. *Mov Disord*. janv 2018;33(1):75-87.
78. Louis ED. Essential tremor: « Plus » or « Minus ». Perhaps now is the time to adopt the term « the essential tremors ». *Parkinsonism Relat Disord*. nov 2018;56:111-2.
79. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, Fahn S, Frucht SJ, Jankovic J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol*. mars 2020;19(3):266-70.
80. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology*. 28 nov 2000;55(10):1547-51.
81. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1802-10.
82. Saifee TA. Tremor. *Br Med Bull*. 19 juin 2019;130(1):51-63.
83. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. juin 2001;24(6):716-35.
84. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*. déc 2005;4(12):866-76.
85. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 1999;67(5):646-50.
86. Mailankody P, Thennarasu K, Nagaraju BC, Yadav R, Pal PK. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: A clinical and electromyographic study. *J Neurol Sci*. 15 juill 2016;366:33-6.
87. Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Essential tremor. Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Neurologist*. sept 2004;10(5):250-8.

88. Louis ED. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov Disord.* sept 2001;16(5):822-9.
89. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, Aston DA, Tetrud JW, Welsh MD, et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology.* 23 oct 2001;57(8):1389-91.
90. Deng H, Wu S, Jankovic J. [Essential tremor: genetic update]. *Expert Rev Mol Med.* 10 déc 2019;21:e8.
91. Gulcher JR, Jónsson Þ, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Kárason A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet.* sept 1997;17(1):84-7.
92. Diaz J, Lévesque D, Lammers CH, Griffon N, Martres MP, Schwartz JC, et al. Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain. *Neuroscience.* avr 1995;65(3):731-45.
93. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde J-P, Lucotte G, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 juill 2006;103(28):10753-8.
94. Ryoo HL, Pierrotti D, Joyce JN. Dopamine D3 receptor is decreased and D2 receptor is elevated in the striatum of Parkinson's disease. *Mov Disord.* sept 1998;13(5):788-97.
95. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord.* nov 1997;12(6):859-64.
96. Shatunov A. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain.* 1 sept 2006;129(9):2318-31.
97. Merner ND, Girard SL, Catoire H, Bourassa CV, Belzil VV, Rivière J-B, et al. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet.* 10 août 2012;91(2):313-9.
98. Deng H, Gao K, Jankovic J. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol.* juin 2014;10(6):337-48.
99. Schmouh J-F, Dion PA, Rouleau GA. Genetics of essential tremor: From phenotype to genes, insights from both human and mouse studies. *Progress in Neurobiology.* août 2014;119-120:1-19.
100. Hor H, Francescato L, Bartesaghi L, Ortega-Cubero S, Kousi M, Lorenzo-Betancor O, et al. Missense mutations in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor. *Hum Mol Genet.* 15 oct 2015;24(20):5677-86.
101. Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de Vega S, Yoshizaki K, et al. Teneurin-4 Is a Novel Regulator of Oligodendrocyte Differentiation and Myelination of Small-Diameter Axons in the CNS. *Journal of Neuroscience.* 22 août 2012;32(34):11586-99.

102. Zhou X-H, Brandau O, Feng K, Oohashi T, Ninomiya Y, Rauch U, et al. The murine Ten-m/Odz genes show distinct but overlapping expression patterns during development and in adult brain. *Gene Expr Patterns*. août 2003;3(4):397-405.
103. Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, Onat OE, Walsh T, Shahin H, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 déc 2014;111(51):18285-90.
104. Dagda RK, Chu CT. Mitochondrial quality control: insights on how Parkinson's disease related genes PINK1, parkin, and Omi/HtrA2 interact to maintain mitochondrial homeostasis. *J Bioenerg Biomembr*. déc 2009;41(6):473-9.
105. Bergareche A, Bednarz M, Sánchez E, Krebs CE, Ruiz-Martinez J, De La Riva P, et al. SCN4A pore mutation pathogenetically contributes to autosomal dominant essential tremor and may increase susceptibility to epilepsy. *Hum Mol Genet*. 15 déc 2015;24(24):7111-20.
106. Nicole S, Fontaine B. Skeletal muscle sodium channelopathies. *Curr Opin Neurol*. oct 2015;28(5):508-14.
107. Sánchez E, Bergareche A, Krebs CE, Gorostidi A, Makarov V, Ruiz-Martinez J, et al. SORT1 Mutation Resulting in Sortilin Deficiency and p75(NTR) Upregulation in a Family With Essential Tremor. *ASN Neuro*. août 2015;7(4):1759091415598290.
108. Nykjaer A, Lee R, Teng KK, Jansen P, Madsen P, Nielsen MS, et al. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature*. 26 févr 2004;427(6977):843-8.
109. Leng X-R, Qi X-H, Zhou Y-T, Wang Y-P. Gain-of-function mutation p.Arg225Cys in SCN11A causes familial episodic pain and contributes to essential tremor. *J Hum Genet*. juin 2017;62(6):641-6.
110. Baker MD, Chandra SY, Ding Y, Waxman SG, Wood JN. GTP-induced tetrodotoxin-resistant Na⁺ current regulates excitability in mouse and rat small diameter sensory neurones. *J Physiol*. 15 avr 2003;548(Pt 2):373-82.
111. Liu X, Hernandez N, Kisselev S, Floratos A, Sawle A, Ionita-Laza I, et al. Identification of candidate genes for familial early-onset essential tremor. *Eur J Hum Genet*. juill 2016;24(7):1009-15.
112. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*. mars 2009;41(3):277-9.
113. Llorens F, Gil V, Iraola S, Carim-Todd L, Martí E, Estivill X, et al. Developmental analysis of Lingo-1/Lern1 protein expression in the mouse brain: interaction of its intracellular domain with Myt11. *Dev Neurobiol*. mars 2008;68(4):521-41.
114. Wu Y-W, Prakash KM, Rong T-Y, Li H-H, Xiao Q, Tan LC, et al. Lingo2 variants associated with essential tremor and Parkinson's disease. *Hum Genet*. juin 2011;129(6):611-5.
115. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, Jasinska-Myga B, Kachergus J, Cobb SA, et al.

LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics*. oct 2010;11(4):401-8.

116. Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, Poremba C, Papengut F, Appenzeller S, et al. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology*. 17 juill 2012;79(3):243-8.

117. Lee M, Cheng MM, Lin C-Y, Louis ED, Faust PL, Kuo S-H. Decreased EAAT2 protein expression in the essential tremor cerebellar cortex. *Acta Neuropathol Commun*. 13 nov 2014;2:157.

118. Lorenz D, Klebe S, Stevanin G, Thier S, Nebel A, Feingold J, et al. Dopamine receptor D3 gene and essential tremor in large series of German, Danish and French patients. *Eur J Hum Genet*. juin 2009;17(6):766-73.

119. Novelletto A, Gulli R, Ciotti P, Vitale C, Malaspina P, Blasi P, et al. Linkage exclusion in Italian families with hereditary essential tremor. *Eur J Neurol*. sept 2011;18(9):e118-120.

120. Inashkina I, Radovica I, Smeltere L, Vitols E, Jankevics E. Case-control study of patients with essential tremor in Latvia. *Eur J Neurol*. sept 2008;15(9):988-90.

121. Tan E-K, Prakash KM, Fook-Chong S, Yih Y, Chua E, Lum SY, et al. DRD3 variant and risk of essential tremor. *Neurology*. 6 mars 2007;68(10):790-1.

122. Louis ED, Jiang W, Gerbin M, Mullaney MM, Zheng W. Relationship between blood harmaline and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. *NeuroToxicology*. déc 2010;31(6):674-9.

123. Louis ED, Factor-Litvak P, Liu X, Vonsattel J-PG, Galecki M, Jiang W, et al. Elevated brain harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) in essential tremor cases vs. controls. *Neurotoxicology*. sept 2013;38:131-5.

124. Louis ED, Zheng W. Beta-carboline alkaloids and essential tremor: exploring the environmental determinants of one of the most prevalent neurological diseases. *ScientificWorldJournal*. 1 sept 2010;10:1783-94.

125. Fuentes JA, Longo VG. An investigation on the central effects of harmine, harmaline and related β -carbolines. *Neuropharmacology*. janv 1971;10(1):15-23.

126. De Montigny C, Lamarre Y. Rhythmic activity induced by harmaline in the olivocerebellar system of the cat. *Brain Research*. avr 1973;53(1):81-95.

127. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kalegasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect*. nov 2007;115(11):1564-8.

128. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*. nov 2003;111(14):1707-11.

129. Ibrahim MF, Beevis JC, Empson RM. Essential Tremor – A Cerebellar Driven Disorder? *Neuroscience*. mai 2021;462:262-73.
130. Hua SE, Lenz FA. Posture-Related Oscillations in Human Cerebellar Thalamus in Essential Tremor Are Enabled by Voluntary Motor Circuits. *Journal of Neurophysiology*. janv 2005;93(1):117-27.
131. Tanaka R, Ansari A, Kajita Y, Yamada Y, Kawase T, Kato Y. Staged deep brain stimulation of ventral intermediate nucleus of the thalamus for suppression of essential tremors. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(3):1030.
132. Pedrosa DJ, Reck C, Florin E, Pauls KAM, Maarouf M, Wojtecki L, et al. Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct « tremor clusters » in the ventral thalamus. *Exp Neurol*. oct 2012;237(2):435-43.
133. Schnitzler A, Münks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord*. 15 août 2009;24(11):1629-35.
134. Ichikawa R, Miyazaki T, Kano M, Hashikawa T, Tatsumi H, Sakimura K, et al. Distal extension of climbing fiber territory and multiple innervation caused by aberrant wiring to adjacent spiny branchlets in cerebellar Purkinje cells lacking glutamate receptor delta 2. *J Neurosci*. 1 oct 2002;22(19):8487-503.
135. Lin C-Y, Louis ED, Faust PL, Koeppen AH, Vonsattel J-PG, Kuo S-H. Abnormal climbing fibre-Purkinje cell synaptic connections in the essential tremor cerebellum. *Brain*. déc 2014;137(Pt 12):3149-59.
136. Lee D, Gan S-R, Faust PL, Louis ED, Kuo S-H. Climbing fiber-Purkinje cell synaptic pathology across essential tremor subtypes. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2018;51:24-9.
137. Pan M-K, Li Y-S, Wong S-B, Ni C-L, Wang Y-M, Liu W-C, et al. Cerebellar oscillations driven by synaptic pruning deficits of cerebellar climbing fibers contribute to tremor pathophysiology. *Sci Transl Med*. 15 janv 2020;12(526):eaay1769.
138. Louis RJ, Lin C-Y, Faust PL, Koeppen AH, Kuo S-H. Climbing fiber synaptic changes correlate with clinical features in essential tremor. *Neurology*. 2 juin 2015;84(22):2284-6.
139. Otsu Y, Marcaggi P, Feltz A, Isope P, Kollo M, Nusser Z, et al. Activity-Dependent Gating of Calcium Spikes by A-type K⁺ Channels Controls Climbing Fiber Signaling in Purkinje Cell Dendrites. *Neuron*. oct 2014;84(1):137-51.
140. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol*. janv 2008;65(1):101-7.
141. Louis ED, Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel J-PG. Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls. *Mov Disord*. nov 2013;28(13):1854-9.
142. Choe M, Cortés E, Vonsattel J-PG, Kuo S-H, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell loss in

essential tremor: Random sampling quantification and nearest neighbor analysis. *Mov Disord.* mars 2016;31(3):393-401.

143. Kuo S-H, Lin C-Y, Wang J, Sims PA, Pan M-K, Liou J-Y, et al. Climbing fiber-Purkinje cell synaptic pathology in tremor and cerebellar degenerative diseases. *Acta Neuropathol.* janv 2017;133(1):121-38.

144. Hashizume M, Miyazaki T, Sakimura K, Watanabe M, Kitamura K, Kano M. Disruption of cerebellar microzonal organization in GluD2 (GluR δ 2) knockout mouse. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013 [cité 30 juill 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2013.00130/abstract>

145. Mann DM, Stamp JE, Yates PO, Bannister CM. The fine structure of the axonal torpedo in Purkinje cells of the human cerebellum. *Neurol Res.* 1980;1(4):369-78.

146. Louis ED, Yi H, Erickson-Davis C, Vonsattel J-PG, Faust PL. Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor. *Neurosci Lett.* 6 févr 2009;450(3):287-91.

147. Kuo S-H, Erickson-Davis C, Gillman A, Faust PL, Vonsattel J-PG, Louis ED. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2011;82(9):1038-40.

148. Louis ED, Lee M, Babij R, Ma K, Cortés E, Vonsattel J-PG, et al. Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor. *Brain.* déc 2014;137(12):3142-8.

149. Erickson-Davis CR, Faust PL, Vonsattel J-PG, Gupta S, Honig LS, Louis ED. « Hairy baskets » associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol.* mars 2010;69(3):262-71.

150. Edamakanti CR, Do J, Didonna A, Martina M, Opal P. Mutant ataxin1 disrupts cerebellar development in spinocerebellar ataxia type 1. *Journal of Clinical Investigation.* 1 juin 2018;128(6):2252-65.

151. Louis ED, Faust PL. Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections. *Nat Rev Neurol.* févr 2020;16(2):69-83.

152. Empson RM, Huang H, Nagaraja RY, Roome CJ, Knöpfel T. Enhanced Synaptic Inhibition in the Cerebellar Cortex of the Ataxic PMCA2 $^{-/-}$ Knockout Mouse. *Cerebellum.* oct 2013;12(5):667-75.

153. Takayasu Y, Iino M, Takatsuru Y, Tanaka K, Ozawa S. Functions of glutamate transporters in cerebellar Purkinje cell synapses. *Acta Physiologica.* sept 2009;197(1):1-12.

154. Wang J, Kelly GC, Tate WJ, Li Y-S, Lee M, Gutierrez J, et al. Excitatory Amino acid transporter expression in the essential tremor dentate nucleus and cerebellar cortex: A postmortem study. *Parkinsonism Relat Disord.* nov 2016;32:87-93.

155. Kuo S-H, Tang G, Louis ED, Ma K, Babji R, Balatbat M, et al. Lingo-1 expression is increased in essential tremor cerebellum and is present in the basket cell pinceau. *Acta*

Neuropathol. juin 2013;125(6):879-89.

156. Delay C, Tremblay C, Brochu E, Paris-Robidas S, Emond V, Rajput AH, et al. Increased LINGO1 in the cerebellum of essential tremor patients. *Mov Disord.* nov 2014;29(13):1637-47.

157. Dudem S, Large RJ, Kulkarni S, McClafferty H, Tikhonova IG, Sergeant GP, et al. LINGO1 is a regulatory subunit of large conductance, Ca²⁺-activated potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA.* 28 janv 2020;117(4):2194-200.

158. Clark BA, Monsivais P, Branco T, London M, Häusser M. The site of action potential initiation in cerebellar Purkinje neurons. *Nat Neurosci.* févr 2005;8(2):137-9.

159. Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel J-PG, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain.* oct 2013;136(Pt 10):3051-61.

160. Hosoi N, Shibasaki K, Hosono M, Konno A, Shinoda Y, Kiyonari H, et al. Deletion of Class II ADP-Ribosylation Factors in Mice Causes Tremor by the Nav1.6 Loss in Cerebellar Purkinje Cell Axon Initial Segments. *J Neurosci.* 7 août 2019;39(32):6339-53.

161. Matsuda K, Miura E, Miyazaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, et al. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor delta2, a bidirectional synapse organizer. *Science.* 16 avr 2010;328(5976):363-8.

162. Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, et al. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med.* juill 2010;51(7):1030-5.

163. Hopfner F, Erhart T, Knudsen K, Lorenz D, Schneider SA, Zeuner KE, et al. Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* août 2015;21(8):848-51.

164. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain.* janv 2012;135(1):105-16.

165. Kralic JE, Korpi ER, O'Buckley TK, Homanics GE, Morrow AL. Molecular and pharmacological characterization of GABA(A) receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2002;302(3):1037-45.

166. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, et al. Essential Head Tremor Is Associated with Cerebellar Vermis Atrophy: A Volumetric and Voxel-Based Morphometry MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* oct 2008;29(9):1692-7.

167. Shin H, Lee D-K, Lee J-M, Huh Y-E, Youn J, Louis ED, et al. Atrophy of the Cerebellar Vermis in Essential Tremor: Segmental Volumetric MRI Analysis. *Cerebellum.* avr 2016;15(2):174-81.

168. Klein JC, Lorenz B, Kang J-S, Baudrexel S, Seifried C, van de Loo S, et al. Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Hum Brain Mapp.* juin 2011;32(6):896-904.

169. Nicoletti G, Manners D, Novellino F, Condino F, Malucelli E, Barbiroli B, et al. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology*. 23 mars 2010;74(12):988-94.
170. Saini J, Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Bharath RD, Prasad C, et al. Diffusion tensor imaging: tract based spatial statistics study in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2012;18(5):477-82.
171. Martinelli P, Rizzo G, Manners D, Tonon C, Pizza F, Testa C, et al. Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Mov Disord*. 15 juin 2007;22(8):1182-5.
172. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol*. oct 1994;36(4):636-42.
173. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol*. juill 1993;34(1):82-90.
174. Dupuis MJ-M, Evrard FLA, Jacquerye PG, Picard GR, Lermen OG. Disappearance of essential tremor after stroke. *Mov Disord*. 15 déc 2010;25(16):2884-7.
175. Colebatch J. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *The Lancet*. oct 1990;336(8722):1028-30.
176. Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *Journal of the Neurological Sciences*. janv 1993;114(1):45-8.
177. Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*. 22 avr 2003;60(8):1344-7.
178. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett*. 15 nov 2002;333(1):17-20.
179. Nietz A, Krook-Magnuson C, Gutierrez H, Klein J, Sauve C, Hoff I, et al. Selective loss of the GABAA α 1 subunit from Purkinje cells is sufficient to induce a tremor phenotype. *J Neurophysiol*. 1 oct 2020;124(4):1183-97.
180. Sugihara I, Fujita H, Na J, Quy PN, Li B-Y, Ikeda D. Projection of reconstructed single Purkinje cell axons in relation to the cortical and nuclear aldolase C compartments of the rat cerebellum. *J Comp Neurol*. 10 janv 2009;512(2):282-304.
181. Person AL, Raman IM. Purkinje neuron synchrony elicits time-locked spiking in the cerebellar nuclei. *Nature*. 25 déc 2011;481(7382):502-5.
182. Häusser M, Clark BA. Tonic synaptic inhibition modulates neuronal output pattern and spatiotemporal synaptic integration. *Neuron*. sept 1997;19(3):665-78.
183. Zhang X, Santaniello S. Role of cerebellar GABAergic dysfunctions in the origins of

essential tremor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2 juill 2019;116(27):13592-601.

184. Tsutsumi S, Yamazaki M, Miyazaki T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M, et al. Structure-function relationships between aldolase C/zebrin II expression and complex spike synchrony in the cerebellum. *J Neurosci*. 14 janv 2015;35(2):843-52.

185. Heffley W, Song EY, Xu Z, Taylor BN, Hughes MA, McKinney A, et al. Coordinated cerebellar climbing fiber activity signals learned sensorimotor predictions. *Nat Neurosci*. oct 2018;21(10):1431-41.

186. Park Y-G, Park H-Y, Lee CJ, Choi S, Jo S, Choi H, et al. Ca(V)3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 juin 2010;107(23):10731-6.

187. Louis ED, Babij R, Cortés E, Vonsattel J-PG, Faust PL. The inferior olivary nucleus: a postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Mov Disord*. juin 2013;28(6):779-86.

188. Elkouzi A, Kattah JC, Elble RJ. Hypertrophic Olivary Degeneration Does Not Reduce Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract*. avr 2016;3(2):209-11.

189. Louis ED, Lenka A. The Olivary Hypothesis of Essential Tremor: Time to Lay this Model to Rest? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7:473.

190. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 3 mai 2007;130(12):3297-307.

191. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*. 15 avr 2008;70(16 Pt 2):1452-5.

192. Cao H, Wang R, Luo X, Li X, Hallett M, Thompson-Westra J, et al. A Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Morphometric Study of Cerebral and Cerebellar Gray Matter in Patients Under 65 Years with Essential Tremor. *Med Sci Monit*. 13 mai 2018;24:3127-35.

193. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord*. sept 2015;30(10):1327-34.

194. Daniels C, Peller M, Wolff S, Alfke K, Witt K, Gaser C, et al. Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology*. 24 oct 2006;67(8):1452-6.

195. Archer DB, Coombes SA, Chu WT, Chung JW, Burciu RG, Okun MS, et al. A widespread visually-sensitive functional network relates to symptoms in essential tremor. *Brain*. 1 févr 2018;141(2):472-85.

196. Tuleasca C, Régis J, Najdenovska E, Witjas T, Girard N, Thiran J-P, et al. Visually-sensitive networks in essential tremor: evidence from structural and functional imaging. *Brain*. 1 juin 2018;141(6):e47.

197. Darling WG, Bartelt R, Rizzo M. Unilateral posterior parietal lobe lesions disrupt kinaesthetic representation of forearm orientation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2004;75(3):428-35.
198. Han Q, Hou Y, Shang H. A Voxel-Wise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Essential Tremor. *Front Neurol*. 26 juin 2018;9:495.
199. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 28 juin 2005;64(12):2008-20.
200. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 8 nov 2011;77(19):1752-5.
201. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. The response of essential tremor to propranolol: evaluation of clinical variables governing its efficacy on prolonged administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 1983;46(5):393-8.
202. Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology*. févr 1984;34(2):221-2.
203. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 janv 1986;49(1):64-8.
204. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*. avr 1999;56(4):475-80.
205. Cleeves L, Findley LJ, Koller W. Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. juill 1988;24(1):23-6.
206. Tolosa ES, Loewenson RB. Essential tremor: treatment with propranolol. *Neurology*. nov 1975;25(11):1041-4.
207. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan E, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. juill 2019;34(7):950-8.
208. Koller W, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology*. juill 1986;36(7):1001-4.
209. Baruzzi A, Procaccianti G, Martinelli P, Riva R, Denoth F, Montanaro N, et al. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: A double-blind controlled clinical trial. *Neurology*. 1 mars 1983;33(3):296-296.
210. Findley LJ, Cleeves L. Phenobarbitone in essential tremor. *Neurology*. 1 déc 1985;35(12):1784-1784.
211. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of Essential Tremor. *J Cent Nerv*

Syst Dis. janv 2013;5:JCNSD.S6561.

212. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology*. 1 mai 1988;38(5):808-808.
213. Serrano-Dueñas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism & Related Disorders*. oct 2003;10(1):29-33.
214. O'Suilleabhain P, Dewey RB. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord*. mars 2002;17(2):382-6.
215. Larsen TA, Teräväinen H, Calne DB. Atenolol vs. propranolol in essential tremor A controlled, quantitative study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 29 janv 2009;66(5):547-54.
216. Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 août 1983;46(8):710-5.
217. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. beta-Adrenoreceptor antagonists in essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 oct 1979;42(10):904-9.
218. Neuvonen PJ, Elonen E. The role of concentration-effect relationships in the QT_c interval prolongation: case sotalol: Letter to the Editors. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2015;79(6):1040-1.
219. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate Modulates GABA-Evoked Currents in Murine Cortical Neurons by a Nonbenzodiazepine Mechanism. *Epilepsia*. janv 2000;41(s1):17-20.
220. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*. 9 juill 2002;59(1):132-4.
221. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in Essential Tremor: Findings from Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trials. *Clinical Neuropharmacology*. mars 2008;31(2):97-103.
222. Frima N, Grnewald RA. A Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Trial of Topiramate in Essential Tremor: *Clinical Neuropharmacology*. mars 2006;29(2):94-6.
223. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, et al. Topiramate in essential tremor: A double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 14 mars 2006;66(5):672-7.
224. Gironell A. The GABA Hypothesis in Essential Tremor: Lights and Shadows. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014;4:254.
225. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Dierkes Riennerth J, Pahwa A, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor: GABAPENTIN IN ET. *Mov Disord*. mai 1998;13(3):465-7.

226. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* juill 2000;15(4):678-82.
227. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology.* 1 févr 1988;38(2):241-241.
228. Gunal D?, Af?ar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurological Sciences.* 15 oct 2000;21(5):315-7.
229. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, Dubinsky RM, Hubble JP, Gray C, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology.* 1 avr 1995;45(4):822-4.
230. Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord.* mai 1996;11(3):250-6.
231. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology.* 12 juin 2001;56(11):1523-8.
232. Pacchetti C, Mancini F, Bulgheroni M, Zangaglia R, Cristina S, Sandrini G, et al. Botulinum toxin treatment for functional disability induced by essential tremor. *Neurological Sciences.* 1 déc 2000;21(6):349-53.
233. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum toxin in essential hand tremor - A randomized double-blind placebo-controlled study with customized injection approach. *Parkinsonism Relat Disord.* nov 2018;56:65-9.
234. Warrick P, Dromey C, Irish J, Durkin L. The treatment of essential voice tremor with botulinum toxin A: A longitudinal case report. *Journal of Voice.* sept 2000;14(3):410-21.
235. Hertegård S, Granqvist S, Lindestad P-Å. Botulinum Toxin Injections for Essential Voice Tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* févr 2000;109(2):204-9.
236. Justicz N, Hapner ER, Josephs JS, Boone BC, Jinnah HA, Johns MM. Comparative effectiveness of propranolol and botulinum for the treatment of essential voice tremor. *Laryngoscope.* janv 2016;126(1):113-7.
237. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet Neurology.* févr 2011;10(2):148-61.
238. Lyons KE, Pahwa R, Comella CL, Eisa MS, Elble RJ, Fahn S, et al. Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. *Drug Saf.* 2003;26(7):461-81.
239. Cooper IS. Chemopallidectomy: An Investigative Technique in Geriatric Parkinsonians. *Science.* 11 févr 1955;121(3137):217-8.
240. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams J, Flanagan M, Baird HW. Campotomy in

Various Extrapyrarnidal Disorders. *Journal of Neurosurgery*. oct 1963;20(10):871-84.

241. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*. 1960;83:337-50.

242. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 16 févr 1991;337(8738):403-6.

243. Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T, Kawashima Y, Hirato M, Wada H, et al. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg*. sept 1986;65(3):296-302.

244. Mohadjer M, Goerke H, Milios E, Etou A, Mundinger F. Long-Term Results of Stereotaxy in the Treatment of Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1990;54(1-8):125-9.

245. Goldman MS, Ahlskog JE, Kelly PJ. The symptomatic and functional outcome of stereotactic thalamotomy for medically intractable essential tremor. *Journal of Neurosurgery*. juin 1992;76(6):924-8.

246. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery*. oct 1995;37(4):680-6; discussion 686-687.

247. Shahzadi S, Tasker RR, Lozano A. Thalamotomy for Essential and Cerebellar Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995;65(1-4):11-7.

248. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Tröster AI, Overman J, Kieltyka J, et al. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord*. janv 2001;16(1):140-3.

249. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol*. févr 1998;49(2):145-53; discussion 153-154.

250. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, Pötter M, Pinsker MO, Bartussek J, et al. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain*. juin 2007;130(Pt 6):1608-25.

251. Carron R, Chabardès S, Hammond C. Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale à haute fréquence. *Revue de la littérature et concepts actuels. Neurochirurgie*. août 2012;58(4):209-17.

252. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJW, de Bie RMA, et al. A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor. *N Engl J Med*. 17 févr 2000;342(7):461-8.

253. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K, Koller WC. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology*. avr 1996;46(4):1150-3.

254. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology*. oct 1998;51(4):1063-9.
255. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Pahwa R. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor: DBS in Essential Tremor. *Mov Disord*. mai 2001;16(3):464-8.
256. Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg*. juin 2010;112(6):1271-6.
257. Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. Long-term benefits in quality of life after unilateral thalamic deep brain stimulation for essential tremor: Clinical article. *JNS*. juill 2012;117(1):156-61.
258. Obwegeser AA, Uitti RJ, Witte RJ, Lucas JA, Turk MF, Wharen RE. Quantitative and Qualitative Outcome Measures after Thalamic Deep Brain Stimulation to Treat Disabling Tremors: Neurosurgery. févr 2001;48(2):274-84.
259. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord*. 15 juin 2008;23(8):1146-53.
260. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg*. janv 2014;120(1):132-9.
261. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *JNS*. avr 2006;104(4):506-12.
262. Mitchell KT, Larson P, Starr PA, Okun MS, Wharen RE, Uitti RJ, et al. Benefits and risks of unilateral and bilateral ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for axial essential tremor symptoms. *Parkinsonism & Related Disorders*. mars 2019;60:126-32.
263. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: A systematic review: Deep Brain Stimulation for Essential Tremor. *Mov Disord*. 15 août 2010;25(11):1550-9.
264. Hwynn N, Hass CJ, Zeilman P, Romrell J, Dai Y, Wu SS, et al. Steady or not following thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol*. sept 2011;258(9):1643-8.
265. Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain*. janv 2014;137(1):109-21.
266. Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, Marotta G, Roothans J, Åström M, et al. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain*. nov 2016;139(11):2948-56.
267. Sybirska E, Górska T. Effects of red nucleus lesions on forelimb movements in the cat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1980;40(5):821-41.

268. Soechting JF, Ranish NA, Palminteri R, Terzuolo CA. Changes in a motor pattern following cerebellar and olivary lesions in the squirrel monkey. *Brain Res.* 19 mars 1976;105(1):21-44.
269. Nieuwenhuys R, Nieuwenhuys R, Huijzen C van, Voogd J. *The human central nervous system.* 4th ed. Berlin New York: Springer; 2008.
270. Chiu SY, Nozile-Firth K, Klassen BT, Adams A, Lee K, Van Gompel JJ, et al. Ataxia and tolerance after thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders.* nov 2020;80:47-53.
271. Mai JK, Majtanik M, Paxinos G. *Atlas of the human brain.* 2016.
272. Sprague JM, Chambers WW. Control of Posture by Reticular Formation and Cerebellum in the Intact, Anesthetized and Unanesthetized and in the Decerebrated Cat. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 31 déc 1953;176(1):52-64.
273. Imperato A, Nicoletti F, Diana M, Scapagnini U, Di Chiara G. Fastigial influences on postural tonus as studied by kainate lesions and by local infusion of GABAergic drugs in the rat. *Brain Res.* 12 mars 1984;295(1):51-63.
274. Kroneberg D, Ewert S, Meyer A-C, Kühn AA. Shorter pulse width reduces gait disturbances following deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2019;90(9):1046-50.
275. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* févr 1996;84(2):203-14.
276. Favilla CG, Ullman D, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CE, Okun MS. Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance. *Brain.* 1 mai 2012;135(5):1455-62.
277. Plaha P, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg.* juill 2004;101(1):48-54.
278. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2008;79(5):504-13.
279. Murata J, Kitagawa M, Uesugi H, Saito H, Iwasaki Y, Kikuchi S, et al. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *Journal of Neurosurgery.* oct 2003;99(4):708-15.
280. Fyttagoridis A, Sandvik U, Aström M, Bergenheim T, Blomstedt P. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2012;83(3):258-62.
281. Plaha P, Javed S, Agombar D, O' Farrell G, Khan S, Whone A, et al. Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: outcome and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2011;82(8):899-904.

282. Steiner L, Lindquist C, Steiner M. Radiosurgery. In: Symon L, Calliauw L, Cohadon F, Antunes JL, Loew F, Nornes H, et al., éditeurs. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 1992 [cité 2 août 2021]. p. 19-102. (*Advances and Technical Standards in Neurosurgery*; vol. 19). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-6672-7_2
283. Lindquist C. Gamma knife radiosurgery. *Seminars in Radiation Oncology*. juill 1995;5(3):197-202.
284. Martínez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg*. 1 févr 2018;1-12.
285. Witjas T, Carron R, Boutin E, Eusebio A, Azulay JP, Régis J. Essential tremor: Update of therapeutic strategies (medical treatment and gamma knife thalamotomy). *Revue Neurologique*. août 2016;172(8-9):408-15.
286. Lim S-Y, Hodaie M, Fallis M, Poon Y-Y, Mazzella F, Moro E. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. *Arch Neurol*. mai 2010;67(5):584-8.
287. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results: Clinical article. *JNS*. juin 2010;112(6):1311-7.
288. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma Knife Thalamotomy for Parkinson Disease and Essential Tremor: A Prospective Multicenter Study. *Neurosurgery*. 1 mars 2012;70(3):526-36.
289. Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era: Clinical article. *JNS*. avr 2013;118(4):713-8.
290. Kondziolka D, Ong JG, Lee JYK, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *JNS*. janv 2008;108(1):111-7.
291. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology*. 3 nov 2015;85(18):1562-8.
292. Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2018;174(9):615-20.
293. Niranjana A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco E, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience: Radiosurgery for Essential Tremor. *Mov Disord*. mai 2017;32(5):769-77.
294. Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, Fomenko A, Hamani C, Hodaie M, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2019;90(4):474-82.
295. Niranjana A, Raju SS, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford LD. Is staged bilateral thalamic radiosurgery an option for otherwise surgically ineligible patients with medically

refractory bilateral tremor? *J Neurosurg.* févr 2018;128(2):617-26.

296. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med.* 25 août 2016;375(8):730-9.

297. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* mai 2013;12(5):462-8.

298. Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaroor M, Sprecher E, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *Journal of Neurosurgery.* août 2020;133(2):417-24.

299. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain.* 1 déc 2018;141(12):3405-14.

300. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurgery.* juin 2019;126:e144-52.

301. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology.* 10 déc 2019;93(24):e2284-93.

302. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, Gwinn R, Lipsman N, Schwartz M, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: MRgFUS Thalamotomy Safety For Essential Tremor. *Mov Disord.* mai 2018;33(5):843-7.

303. Mira, Valentin, Zwaard, Babeth, Boutin, Emmanuelle, Guillaud, Etienne, Cretol, Axelle, Régis, Jean, et al. Effects on Gait and Balance of VIM Gamma Knife Radiosurgery in Essential Tremor. *Journal of Neurosurgery.* Submitted;

304. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2014;85(5):567-72.

305. Peng-Chen Z, Morishita T, Vaillancourt D, Favilla C, Foote KD, Okun MS, et al. Unilateral thalamic deep brain stimulation in essential tremor demonstrates long-term ipsilateral effects. *Parkinsonism & Related Disorders.* déc 2013;19(12):1113-7.

306. Fahn S, Tolosa E, Marín C, Jankovic J. Clinical rating scale for tremor. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore Williams&Wilkins. :225-34.

307. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, et al. Assessing tremor severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 août 1993;56(8):868-73.

308. Serrao M, Ranavolo A, Casali C. Neurophysiology of gait. In: *Handbook of Clinical*

Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 3 août 2021]. p. 299-303. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444639561000187>

309. Mari S, Serrao M, Casali C, Conte C, Martino G, Ranavolo A, et al. Lower limb antagonist muscle co-activation and its relationship with gait parameters in cerebellar ataxia. *Cerebellum*. avr 2014;13(2):226-36.

310. Serrao M, Chini G, Casali C, Conte C, Rinaldi M, Ranavolo A, et al. Progression of Gait Ataxia in Patients with Degenerative Cerebellar Disorders: a 4-Year Follow-Up Study. *Cerebellum*. juin 2017;16(3):629-37.

311. Barak Y, Wagenaar RC, Holt KG. Gait Characteristics of Elderly People With a History of Falls: A Dynamic Approach. *Physical Therapy*. 1 nov 2006;86(11):1501-10.

312. Pilitsis JG, Metman LV, Toleikis JR, Hughes LE, Sani SB, Bakay RAE. Factors involved in long-term efficacy of deep brain stimulation of the thalamus for essential tremor. *J Neurosurg*. oct 2008;109(4):640-6.

313. Shih LC, LaFaver K, Lim C, Papavassiliou E, Tarsy D. Loss of benefit in VIM thalamic deep brain stimulation (DBS) for essential tremor (ET): how prevalent is it? *Parkinsonism Relat Disord*. juill 2013;19(7):676-9.

314. Kelly PJ. Stereotactic Surgery: What Is Past Is Prologue. *Neurosurgery*. 1 janv 2000;46(1):16-27.

315. Iorio-Morin C, Hodaie M, Lozano AM. Adoption of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: why so much fuss about FUS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2021;92(5):549-54.

316. Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations: Gamma Knife Radiosurgery in Movement Disorders. *Mov Disord*. janv 2017;32(1):28-35.

317. Régis J. Radiosurgery as neuromodulation therapy! *Acta Neurochir Suppl*. 2013;116:121-6.

318. Boutin, Emmanuelle. Évaluation de la marche et de l'équilibre dans le tremblement essentiel avant et après thalamotomie unilatérale par Gamma Knife. [Marseille]: Aix-Marseille Université; 2014.

319. Lorincz E, Fabre-Thorpe M. Effect of pairing red nucleus and motor thalamic lesions on reaching toward moving targets in cats. *Behavioral Neuroscience*. 1997;111(5):892-907.

Table des illustrations

Tableau 1 : Liste des médicaments et molécules trémogène d'après Morgan et al. 2005.....	15
Tableau 2 : Orientation diagnostique devant un tremblement selon sa fréquence et son mode d'activation (Deuschl et al. 1998).....	17
Figure 1 : Frise résumant les gènes identifiés en lien avec le TE au cours du temps, d'après Deng et al. 2019	21
Figure 2 : D'après Ibrahim et al. (2020). Schéma du réseau cérébello-thalamo-cortical et leur rôle dans la trémogénèse (VIM : noyau ventral intermédiaire médian du thalamus, DCN : noyaux cérébelleux profond, PN : neurones de Purkinje, IO : olive inférieur, RNMC et RNPVC : noyau rouge magno-cellulaire et parvocellulaire).....	23
Figure 3 : Schéma résumant les anomalies anatomopathologiques retrouvées dans le cadre du TE (Ibrahim et al. 2020)	25
Figure 4 : Schéma résumant des arguments moléculaires de l'origine cérébelleuse du TE d'après Ibrahim et al. 2020	27
Figure 5 : Schéma explicatif du rôle des « potentiels d'action complexe » des neurones de Purkinje dans la naissance de l'activité oscillatoire pathologique des noyaux dentelés.	30
Figure 6 : Algorithme thérapeutique du TE proposé par Sharma & Pandey 2019	33
Tableau 3 : Résumé des niveaux de recommandation des traitements médicamenteux proposé par l'ANN (Zesiewicz TA et al. 2005 ; Zesiewicz TA et al. 2011).....	33
Tableau 4 : Résumé des principaux médicaments indiqués dans le TE.....	38
Figure 7 : Schéma du mécanisme sous-tendant l'ataxie aiguë en lien avec une stimulation supratherapeutique selon Groppa et al. 2013.....	42
Figure 8 : IRM cérébrale de suivi à 1 an post-thalamotomie par RGK. IRM cérébrales en séquence FLAIR d'un patient normo-répondeur (A) et d'un patient hyper-répondeur (B) IRM cérébrales séquence T1 avec injection de gadolinium d'un patient normo-répondeur (C), d'un patient hyper-répondeur (D) et d'un patient hypo-répondeur (E). Issu de Witjas et al. 2015.	44
Tableau 5 Caractéristiques démographiques et médicales des patients ayant bénéficiés d'une SCP bilatérale.....	49
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et médicales des patients ayant bénéficiés d'une thalamotomie par RGK bilatérale	49
Figure 9 : Disposition des marqueurs réfléchissants (M) sur le corps. M1 : sacrum ; M2 et M3 : épines iliaques antéro-supérieures ; M4 et M5 : genoux ; M6 et M7 : malléoles externes; M8 et M9 : têtes des premiers métatarsiens.....	51
Figure 10 : Statokinésigramme et ellipse de confiance enregistrés par une plateforme de force.	53

Figure 11 : Diagramme en violon des scores de gêne fonctionnelle évaluée par l'échelle de Bain (/75) avant la neurostimulation (Préchir, en jaune) et après avec la mise en place de la VIM-SCP (ON, en brique). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).55

Figure 13 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs préchirurgicaux (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).56

Figure 14 : Diagrammes en violon du score obtenu dans l'épreuve de marche en tandem avant l'implantation (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Les traits pleins représentent les moyennes de ce score. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).57

Figure 15 : Diagrammes en violon de la longueur du statokinésigramme (A) et de la surface de l'ellipse de confiance mesurés avant la neurostimulation (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).57

Figure 16 : Diagrammes en violon des scores obtenus à l'échelle du PET avant la neurostimulation (Préchir, en jaune), après l'opération dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiel traités par VIM-SCP. Les violons vides représentent les performances les yeux ouverts (YO), les violons pleins celles obtenues les yeux fermés (YF). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).58

Figure 17 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblements essentiels traités par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec * : $p < 0,05$ 59

Figure 18 : Diagrammes en violon des performances dans l'épreuve de marche en tandem dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).59

Figure 19 : Diagrammes en violon de la longueur du statokinésigramme (A) et de la surface de l'ellipse de confiance (B), dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique) des patients atteints de tremblement essentiels traité par VIM-SCP. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).60

Figure 20 : Diagrammes en violon des scores obtenus à l'échelle du PET dans la condition de stimulation éteinte (OFF, en vert) et dans la condition de stimulation active (ON, en brique). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec *** : $< 0,001$60

Tableau 9 : Données cliniques et démographiques de patients avec une stimulation ancienne (> 4ans, Anc) et récente (<4ans, Réc)61

Figure 21 : Diagrammes en violon des scores de gêne fonctionnelle évaluée par l'échelle de Bain (/75) et d'amplitude du tremblement évaluée par la Fahn Tolosa (/80) avant la neurostimulation (Préehir, histogrammes pleins) et après avec la SCP active (ON, histogrammes en nid d'abeilles) chez les patients stimulés récemment (Réc, en caca d'oie) et les patients stimulés depuis plus longtemps (Anc, en marron). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec *** : $p < 0,001$ et ** $p < 0,001$	62
Figure 22 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs enregistrés dans les conditions de stimulation éteinte (OFF) et active (ON) chez les patients ayant été récemment implantés (Réc, en caca d'oie) et chez les patients ayant été implantés depuis plus de 4 an (Anc, en marron). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec *** : $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ et * $p < 0,05$	63
Figure 23 : Diagrammes en violon des performances dans l'épreuve de marche en tandem pour les patients récemment stimulés (Réc, en caca d'oie) et les patients stimulés depuis une plus longue période (Anc, en marron) dans la condition de stimulation éteinte (OFF, histogramme plein) et dans la condition de stimulation active (ON, histogramme hachuré). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).	64
Tableau 10 : Caractéristiques démographiques des patients TE traités par thalamotomie bilatérale par RGK. O : oui, N : non, NC : non communiqué, M : masculin, F : féminin.	66
Figure 24 : Diagrammes en violon des données cliniques (gêne fonctionnelle (a et b) et amplitude du tremblement (c et d) évaluées avant lésion unilatérale du VIM (En blanc, Pré GK1), un an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1/ Pré GK2) et 1 an après lésion bilatérale du VIM (en bleu, Post GK2). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). Avec **** : $p < 0,0001$	67
Figure 26 : Diagrammes en violon des paramètres locomoteurs enregistrés avant lésion unilatérale du VIM (pré GK1, en blanc), un an après lésion unilatérale du VIM (Post GK1/ Pré GK2, en lavande) et 1 an après lésion bilatérale du VIM (Post GK2, en bleu). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).	67
Figure 27 Diagrammes en violon des performances dans l'épreuve de marche en tandem avant lésion unilatérale du VIM par GK (Pré GK1, en blanc), 1 an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1 / Pré GK2) et un an après lésion bilatérale par RGK (en bleu, Post GK2). Les traits pleins représentent les moyennes de ce score. Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).	68
Figure 28 : Diagrammes en violon de la longueur du statokinésigramme (A) et de la surface de l'ellipse de confiance avant lésion unilatérale du VIM par GK (Pré GK1, en blanc), 1 an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1 / Pré GK2) et un an après lésion bilatérale par RGK (en bleu, Post GK2). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%).	68
Figure 29 : Diagrammes en violon des scores obtenus à l'échelle du PET avant lésion unilatérale du VIM par GK (Pré GK1, en blanc), 1 an après lésion unilatérale du VIM (en lavande, Post GK1 / Pré GK2) et un an après lésion bilatérale par RGK (en bleu, Post GK2). Les violons vides représentent les performances les yeux ouverts (YO), les violons pleins celles obtenues les yeux fermés (YF). Le trait plein représente la médiane, les traits en pointillés le premier (25%) et le troisième quartile (75%). ...	69
Annexe 1 : Tableau récapitulatif des données sociodémographiques et cliniques des 19 patients ayant bénéficiés d'une SCP bilatérale du VIM.	140

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des 28 patients ayant bénéficiés d'une thalamotomie bilatérale par RKG	141
Annexe 3 Échelle de tremblement de Fahn-Tolosa-Marin d'après Fahn et al. 1993	142
Annexe 4 Échelle d'évaluation de la gêne fonctionnelle d'après Bain et al. 1993	145

Article

September 9, 2021

Dear Dr. Vaugoyeau:

Your submission entitled "Effects on Gait and Balance of VIM Gamma Knife Radiosurgery in Essential Tremor" has been successfully submitted to the Journal of Neurosurgery.

Your manuscript ID is: JNS21-2161.

While we continue to strive to move papers through peer review as quickly as possible, there may be some delays as a result of the COVID pandemic. You may check on the status of this manuscript by selecting the "Check Manuscript Status" link under the following URL: <https://jns.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A4Bv3gZc6A2BeCz2F6A9ftdTkcxcdh7Q1eRoG1jNgdOgQZ>. We appreciate your understanding during this unprecedented time.

Please note that Dr. Vaugoyeau is the corresponding author listed for this paper. The corresponding author is the person responsible for all manuscript-related contacts with the editorial office, including responses to peer review, submission of a revised manuscript, and review of page proofs if your manuscript is accepted. Any changes you wish to make to the manuscript must be made through the corresponding author.

The author list needs to be final as no changes to the byline can be made should the paper be accepted.

If there are any changes to your contact information, please log on to the JNS submission site and edit your user information with the updated information.

Thank you for your submission to the Journal of Neurosurgery.

Sincerely,

James T. Rutka, M.D., Ph.D.

Editor-in-Chief
Journal of Neurosurgery Publishing Group

Impact de la radiochirurgie par Gamma Knife du VIM sur la marche et l'équilibre dans le cadre du tremblement essentiel

Valentin Mira^{1,2}, Babeth Zwaard¹, Emmanuelle Boutin², Etienne Guillaud, Axelle Cretol⁵, Jean Régis⁵, Jean-Philippe Azulay², Tatiana Witjas², Marianne Vaugoyeau^{1,3}

1. Université Aix Marseille, CNRS, laboratoire de neurosciences Cognitives, Marseille, France
2. Université de l'Hôpital de la Timone, Service de Neurologie, Marseille, France
3. Université Aix Marseille, CNRS, Fédération Cognition, Cerveau et Comportement, Marseille, France
4. Université of Bordeaux, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, Bordeaux, France
5. Service de Neurochirurgie Fonctionnelle et Stéréotaxique, Marseille, France
6. **Auteur correspondant : Marianne Vaugoyeau**, Université Aix Marseille, CNRS, Fédération Cognition, Cerveau et Comportement, Marseille, France
e-mail : marianne.vaugoyeau@univ-amu.fr,
Phone number : +33413550902
Fax number : fax: +33 4 13 55 09 58

Mots clefs : tremblement essentiel, Gamma Knife, marche, posture

Résumé

Objectifs. Le tremblement essentiel (TE) est la première cause de mouvement anormal et est caractérisé par des tremblements des membres supérieurs. Malgré sa forte prévalence, la physiopathologie du TE est encore mal comprise. Il est maintenant bien établi que le réseau cérébello-thalamo-cortical, en particulier le noyau intermédiaire médian ventral (VIM), est impliqué dans la physiopathologie du TE. Les techniques lésionnelles telles que la thalamotomie par radiofréquence (TRF), les ultrasons focalisés (MRgFUS) et la stimulation cérébrale profonde (SCP) ciblent le VIM pour traiter le TE mais entraînent des effets indésirables, notamment des troubles de la marche et de la posture. Une autre chirurgie lésionnelle, la thalamotomie par Gamma Knife (TGK), semble être mieux tolérée sur le plan locomoteur.

Méthode. Pour affirmer ce constat, nous avons mené une étude prospective évaluant de manière quantitative la marche et l'équilibre des patients atteints de TE sévères avant et après une RGK unilatérale. 73 patients ont été inclus dans l'étude.

Résultats. Nos résultats confirment l'efficacité de la TGK unilatérale chez les patients atteints de TE sévère (leur score global de tremblement s'est amélioré de 67%, et les déficiences dans les activités de la vie quotidienne se sont améliorées de 71,7%). Un an après la TGK, le taux de patients présentant des effets indésirables (EI) était de 8,2%. Tous ces EI ont été induits par une hyper-réponse à la radiochirurgie.

Conclusions. Mis à part 3 patients hyper-répondeurs (4,1 %), nos résultats n'ont montré aucune différence avant et 1 an après l'opération en ce qui concerne les paramètres de marche et de la posture. En conclusion, cette étude prospective indique que la TGK est un traitement de choix pour du TE en raison de son efficacité et de sa sécurité.

Déclarations :

- Déclaration de financement : Cette recherche a reçu une subvention d'APTES (Association des personnes concernées par le tremblement essentiel) (pas de numéro de subvention).
- Conflit d'intérêt : Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt potentiel à déclarer en ce qui concerne la recherche, la rédaction et la publication de cet article. Ethics approval statement
- Les auteurs déclarent que cette étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Tous les sujets ont donné leur consentement éclairé avant d'être inclus dans l'étude (Comité d'éthique : CPP Sud Méditerranée V. Référence du CPP : 13.071).
- Partage des données : NA
- Informations sur le financement : APTES

Introduction

En affectant environ 1% de la population générale et environ 5% des personnes de plus de 65 ans, le tremblement essentiel (TE) est la première cause de mouvement anormal (1). Le TE se caractérise par un tremblement cinétique et postural des membres supérieurs, mais il peut également affecter la tête, la voix, le tronc et les membres inférieurs (2,3). Le TE entrave les activités de la vie quotidienne comme écrire, boire ou s'habiller. Ceci impacte inévitablement, de façon négative, la vie sociale des patients (3).

Malgré sa forte prévalence, la physiopathologie du TE reste encore mal comprise. Des études antérieures ont suggéré que le réseau cérébello-thalamo-cortical serait impliqué dans la pathologie (4,5). Au sein de ce réseau, le noyau médian intermédiaire ventral (VIM) est le principal relais entre le cervelet et le cortex moteur. Le VIM reçoit les afférences cérébelleuses du noyau denté (ND) par l'intermédiaire du tractus dentatothalamique puis projette vers le cortex moteur (4). Plusieurs études ont montré que chez les patients atteints de TE, la boucle cérébello-thalamo-corticale présente une oscillation pathologique (2,4). Des auteurs ont montré que le VIM présente une activité oscillatoire lors du tremblement postural, suggérant une hyperactivité du VIM induit par un ND hyperactif, résultant probablement de modifications neuronales et moléculaires cérébelleuses (4,5). Ceci pourrait expliquer comment le VIM propage les oscillations pathologiques vers le cortex moteur et pourquoi le VIM est une cible thérapeutique appropriée pour contrôler le tremblement. Cependant, des études récentes ont démontré un réseau pathologique plus complexe dans le TE impliquant notamment une zone corticale visuelle ipsilatérale (6). Dans les années 1950, la thalamotomie stéréotaxique bilatérale par radiofréquence (TRF) est devenue la méthode neurochirurgicale la plus utilisée pour traiter le TE (7). La stimulation cérébrale profonde (SCP), développée dans les années 1990 est devenue la technique de référence, dans les pays développés, préférée à la TRF en raison de son caractère réversible, adaptable, bilatéral et surtout de sa sûreté (8,9). La TRF et la SCP du VIM conduisent à une nette réduction, voire à la suppression du tremblement en modulant l'hyperactivité des neurones thalamiques. Malgré l'amélioration majeure du tremblement après une TRF bilatérale du VIM ou une SCP du VIM, des effets indésirables moteurs sont traditionnellement rapportés dans la littérature, notamment une dysarthrie, une hémiparésie, une ataxie et des troubles de la marche et de l'équilibre (10,11). La mauvaise tolérance des chirurgies simultanées bilatérales des VIM a conduit de nombreux médecins à privilégier la chirurgie unilatérale. Aujourd'hui, nous assistons à une réévaluation des

techniques dites lésionnelles et principalement de la thalamotomie par Gamma Knife (TGK) et de la chirurgie par ultrasons à haute focalisation guidée par résonance magnétique (MRgFUS) en plus de la TRF (12–15). Bien qu'aujourd'hui les interventions chirurgicales soient généralement unilatérales, plusieurs études font état d'effets indésirables, tels que le déclin cognitif, la dysarthrie, l'ataxie et les troubles de la marche et de l'équilibre (7,12,14,16,17). Bien que ces effets secondaires soient le plus souvent transitoires, ils peuvent persister chez certains patients. En effet, une ataxie ou des troubles de la marche permanents sont rapportés chez environ 5% des patients TE traités par TRF (17) et chez 11% des patients traités par MRgFUS (14,16). A l'inverse, dans le cas d'une TGK unilatérale, les études rapportent peu (par exemple moins de 3% dans l'étude de Young et al. (2000)) ou pas de troubles de la marche et de l'équilibre (15,18). Cependant, jusqu'à présent aucune étude n'a spécifiquement examiné l'impact d'une TGK unilatérale sur la sphère locomotrice.

Nous proposons ici d'évaluer la marche et l'équilibre chez des patients atteints de TE sévère avant et après une TGK. La marche et l'équilibre ont été analysés à l'aide d'un système d'analyse du mouvement et d'une plateforme de posturographie dans une cohorte prospective de 73 patients atteints de TE.

Méthode

Sujets

73 patients (32 femmes, âge moyen : 70,4 ans \pm 11,6 ans) parmi une cohorte de 586 patients atteints de TE sévère ont été traités par une TGK par le même neurochirurgien (JR) au CHU de la Timone à Marseille, France. Le VIM controlatéral au membre le plus affecté a été ciblé. Ceci a été réalisé en utilisant le Gamma Knife de Leksell avec une seule séance à travers un casque collimateur de 4 mm. La dose prescrite était de 130 Gy. La sévérité des tremblements, le score ADL et les performances de marche et d'équilibre ont été évalués avant la TGK et un an après la TGK. Les patients ont servi de témoins ; les données des mesures après la TGK ont été comparées aux données basales des patients avant la TGK. Les données démographiques et les caractéristiques cliniques sont présentées dans le tableau 1.

Nombre de patients	73
Homme / Femme	41 (56.1%) / 32 (43,9%)
Main dominante	66 right, 7 left

VIM lésé	66 left, 7 right
Âge moyen à la TKG, en année (écart type)	70,4 (11,6)
Score de tremblement pour le membre traité / 28 (écart type)	16.3 (4,9)
Score ADL / 75	29.3 (11.0)
Mattis /144	136 (4,0)

Tableau 1: Caractéristiques des patients

Sévérité du tremblement et score ADL

Le score ADL a été évalué avec l'échelle de Bain. Cet auto-questionnaire est composé de 25 items évaluant les difficultés des patients à réaliser certaines activités de la vie quotidienne sur une échelle de 0 à 3, allant de " sans difficulté " à " impossible " (19). Plus le score est élevé, plus les patients éprouvent des difficultés à effectuer ces activités. La sévérité du tremblement a été mesurée à l'aide de l'échelle d'évaluation de Fahn-Tolosa-Marin (FTM). Cette échelle évalue la sévérité du tremblement dans différentes parties du corps et lors de la réalisation d'activités, ainsi que l'incapacité fonctionnelle pour diverses tâches quotidiennes. La sévérité du tremblement est évaluée de 0 (aucun tremblement) à 4 (tremblement sévère) (20).

1.

Marche et équilibre dynamique

Les patients ont effectué quatre tests de marche différents sur une distance de huit mètres par leur marche en condition naturelle et en condition tandem. Lors de la marche en tandem, les patients devaient marcher sur une ligne droite et placer leur pied avant de manière à ce que leur talon touche la pointe de leur pied arrière. Dans chaque condition, deux essais ont été enregistrés. La moyenne des deux essais pour chaque condition a été calculée pour l'analyse statistique.

L'analyse cinématique de la marche a été réalisée avec le système de traitement d'images SMART TV (eMOtion). Le système SMART était équipé de huit caméras TV (100 Hz) avec des diodes électroluminescentes infrarouges agencées en réseaux circulaires concentriques aux axes optiques. Les huit caméras étaient placées autour du sujet. Sur la base de l'acquisition cinématique, les paramètres spatio-temporels de la marche ont été calculés pour chaque essai.

Les paramètres d'intérêt étaient les suivants : vitesse (mm/s), cadence (pas/min), longueur des pas (mm), largeur des pas (mm), variabilité de la longueur des pas, pourcentage de double appui et nombre de faux pas pendant la marche en tandem. Les faux pas ont été comptés en regardant les enregistrements et les courbes des marqueurs sur les pieds. Un faux pas était défini comme un pas dans lequel le pied entier était placé en dehors de la ligne sur laquelle les patients marchaient. Les autres paramètres ont été calculés à l'aide d'un programme Matlab, à savoir m-Bape. Environ 80% des enregistrements a été utilisé afin d'éliminer les phases de démarrage et de ralentissement.

Analyse de la posture

Le contrôle postural a été analysé à l'aide d'une plateforme de force AMTI. Les signaux ont été acquis avec une fréquence d'échantillonnage de 400 Hz. La trajectoire du centre de pression (CoP) correspond au point d'application des forces de réactions au sol.

Les sujets se tiennent sur la plateforme pendant au moins 15 secondes dans différentes positions, notamment 1) une position naturelle (pieds légèrement écartés), 2) la position Romberg (pieds joints) et 3) la position Romberg en tandem (pieds en position talon-pointe), les yeux fermés ou ouverts. On a demandé aux sujets de se tenir aussi immobiles que possible, les bras le long du corps. Huit essais ont été recueillis pour chaque sujet dans un ordre aléatoire.

Les variables suivantes ont été mesurées de manière différée : (1) la surface du CoP : la surface de l'ellipse couvrant 90% des points du CoP, donnant une indication de l'amplitude du balancement du corps, et (2) la trajectoire du CoP : la distance parcourue par les positions successives du CoP, donnant une indication de la vitesse du balancement du corps.

Dans la mesure où de nombreux patients n'ont pas réussi à maintenir leur posture pendant les 15s requises dans la condition tandem, nous avons développé une échelle pour évaluer la qualité du contrôle postural dans cette situation (Postural Evaluation for Tremor, PET). Cette échelle (/6) tenait compte de la durée totale de l'enregistrement (score= durée/15x3). À ce nombre, nous ajoutons le nombre de fois où l'équilibre des sujets était perturbé (0 : incapable d'effectuer la tâche, 1 : au moins 2 perturbations de l'équilibre, 2 : 1 perturbation et 3 : aucune perturbation). Un score de 6/6 indiquait que le patient avait maintenu la position en tandem pendant au moins 15 secondes sans aucun déséquilibre. Un score de 0 indiquait que le patient était incapable d'effectuer la tâche.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de GraphPad-Prism et MiniTab. La normalité de la distribution a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Ce test a confirmé la distribution normale de tous les paramètres, sauf du score de Mattis (avant et après la TGK) et du coefficient de variation (avant et après la TGK). La sévérité du tremblement et les scores ADL ont été analysés à l'aide d'un test t de Student pour des échantillons appariés en cas de distribution normale ou d'un test des rangs signés de Wilcoxon en cas de distribution non normale. Dans le cas où aucune différence significative n'était révélée par l'analyse statistique, afin d'évaluer l'équivalence des performances des patients avant et un an après la TGK, nous avons effectué un test d'équivalence (TOST). Pour chaque paramètre, nous avons défini la limite supérieure et inférieure d'équivalence comme étant +/- 0,5 Sd (21,22). Le TOST a été réalisé quelle que soit la distribution des données (22). Les limites d'équivalence supérieures et inférieures (UEL et LEL) entre lesquelles les différences moyennes sont censées être équivalentes étaient basées sur la plus petite taille d'effet d'intérêt. Dans cette étude, ces limites ont été définies comme $\pm 0,5 \times$ l'écart-type de la différence, étant donné qu'il semble y avoir une différence minimale importante constante d'un demi-écart-type dans les résultats de santé, d'après les résultats de Norman, Sloan et Wyrwich (2003) (23). Deux hypothèses nulles ont été testées : $H01 = \text{différence moyenne} \leq \text{LEL}$ et $H02 = \text{différence moyenne} \geq \text{UEL}$. Lorsque les deux tests unilatéraux peuvent être statistiquement rejetés, nous pouvons conclure que l'IC à 90% (1-2 alpha) de la différence moyenne se situe entre la LEL et la UEL (21,22,24). Dans ce cas, la différence moyenne est suffisamment proche de zéro pour être considérée comme équivalente. Les mesures descriptives des variables ont été rapportées en termes de moyenne et

d'écart-type (ET). Un diagramme de violon a été utilisé pour visualiser et comprendre les caractéristiques fondamentales des données.

Résultats

Effets indésirables

Un an après la TGK, le taux de patients présentant des effets indésirables (EI) était de 8,2% (6/73). Ces événements indésirables étaient concomitants et concernaient des déficits sensitifs, notamment des paresthésies (4), un déclin de la fluence verbale (1), un léger déclin cognitif (2), une hémiparésie (1), une dysarthrie (2), des troubles de la marche (2) et de l'équilibre (1). Tous ces EI ont été induits par une hyper-réponse à la radiochirurgie. Ainsi, parmi les 73 patients, seuls 3 d'entre eux ont présenté des troubles de la marche ou de l'équilibre (4,1%). En particulier, ils ont présenté une marche ataxique caractérisée par une marche plus lente, une longueur de pas plus courte, une largeur de pas plus grande et une plus grande variabilité des pas.

Évaluation clinique : amélioration des scores globaux du tremblement du membre traité et des activités de la vie quotidienne.

Les résultats de l'évaluation clinique, avant et après la TGK, sont présentés dans la figure 1. Des améliorations significatives ont été constatées dans les scores du tremblement et les activités de la vie quotidienne (ADL) : le score du tremblement du membre traité s'est amélioré de 67 % ($t=14,16$, $p<0,0001$) un an après la TGK unilatérale, et les déficiences dans les activités de la vie quotidienne (ADL) se sont améliorées de 71,7 %.

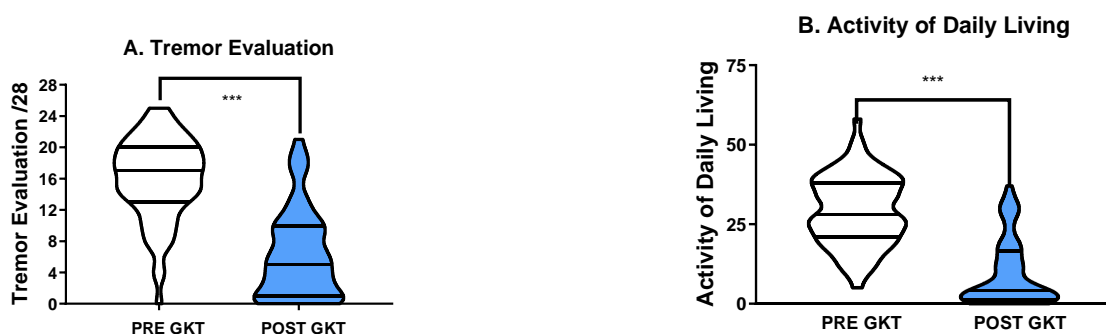


Figure 1: Diagrammes en violon montrant la distribution des résultats des évaluations cliniques avant la TGK (préGKT, en blanc) et un an après la TGK (postGKT, en bleu). Avec *** $<0,001$ et ** $<0,01$.

Evaluation de la marche

La figure 2 représente les paramètres spatio-temporels de la marche avant et un an après la TGK en condition naturelle. Quel que soit le paramètre, l'analyse statistique n'a pas révélé de différence significative entre avant et après la TGK.

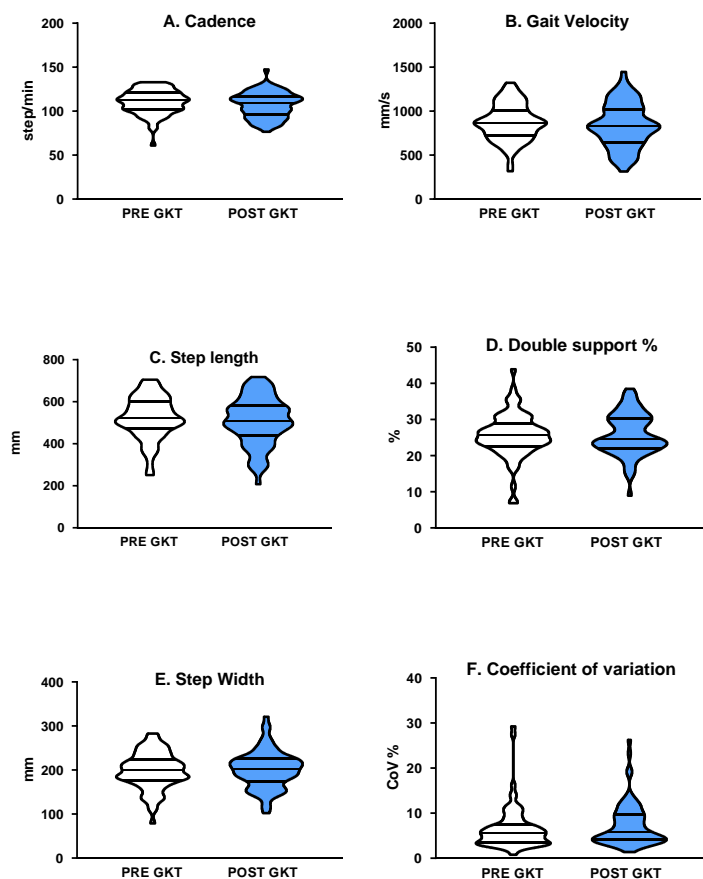


Figure 2: Diagrammes en violon montrant la distribution des paramètres spatio-temporels de la marche avant la TGK (préGKT, en blanc) et un an après la TGK (postGKT, en bleu).

Dans la condition de marche en tandem, aucune différence significative n'a été trouvée dans le nombre de faux pas avant et après la TGK.

Evaluation posturale

Les résultats de l'évaluation posturale avant et un an après la TGK dans les conditions naturelles et de Romberg avec les yeux ouverts et fermés sont rapportés dans les Figures 3. Pour aucun des paramètres, l'analyse statistique n'a pas révélé de différence significative entre avant et après la TGK.

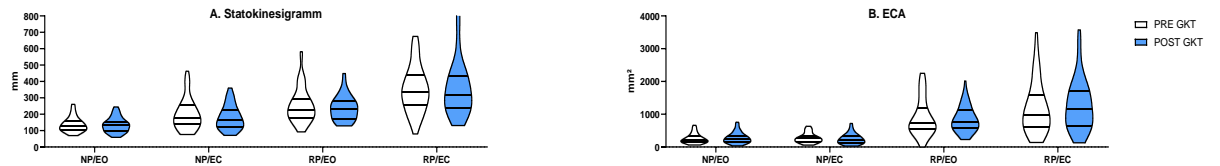


Figure 3 : Diagrammes en violon montrant la distribution des résultats des évaluations posturale (trajectoire et ECA) avant la TGK (préGKT, en blanc) et un an après la TGK (postGKT, en bleu). Avec NP : position naturelle ; RP : Romberg ; EO : yeux ouverts ; EC : yeux fermés.

Les résultats de l'échelle du PET sont présentés dans la figure 4. L'analyse statistique a révélé un effet global de la condition visuelle ($F(1, 71)=45,03$) mais aucun effet du traitement.

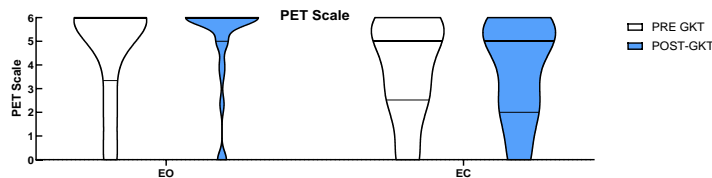


Figure 4 : Diagrammes en violon montrant la distribution des résultats de l'échelle du PET avant la TGK (préGKT, en blanc) et un an après la TGK (postGKT, en bleu). Avec; EO : yeux ouvert ; EC : yeux fermés.

Tests d'équivalence

Les limites d'équivalence, l'intervalle de confiance pour l'équivalence et la décision de savoir si l'on peut prétendre à l'équivalence pour tous les paramètres considérés sont indiqués

dans le tableau 2. L'analyse statistique a montré que, quels que soient les paramètres, les performances avant et après la TGK sont statistiquement équivalentes.

Walking condition	Parameter	Mean difference	SD of difference	df	t	p	Equivalent?	Different?
Natural	Speed	-30.56	187.91	72	2,89	0.003	Yes	No
	Cadence	-3.34	14.48	72	2.31	0.012	Yes	No
	Step length	-14.80	79.32	72	2.71	0.004	Yes	No
	Step width	2.27	42.08	72	4.73	<0.001	Yes	No
	CoV of step length	0.76	5.80	72	-3.15	0.001	Yes	No
	Double support time	0.60	7.00	69	4.91	<0.001	Yes	No
Tandem	Number of missteps	0.16	2.30	72	4.89	<0.001	Yes	No

Table 2 : Résultats statistiques de la performance de marche après le test d'équivalence. Différence moyenne = différence entre avant et après GKR avec la condition préalable comme référence. SD = écart-type. df = degrés de liberté (N-1). CoV = coefficient de variation.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la TGK unilatérale du VIM sur les performances de marche et d'équilibre chez les patients atteints de TE sévère avant et un an après la radiochirurgie.

Tout d'abord, nos résultats confirment l'efficacité de la TGK unilatérale chez les patients atteints de TE sévère. Le score global de tremblement de ces patients s'est amélioré de 67% et le score ADL de 71,7%. Plus précisément, le score ADL s'est amélioré d'au moins 50 % chez 55 patients (73%), et le score global de tremblement chez ces patients s'est amélioré de 69,3 %. Nos résultats sont comparables à ceux de plusieurs études ayant montré que la TGK est une technique peu invasive et efficace dans le traitement des tremblements sévères rencontrés dans le cadre du TE ou de la maladie de Parkinson. (11,15).

À l'exception de 3 patients (4,1%), nos résultats n'ont révélé aucune différence avant et un an après la chirurgie, contrairement à ce qui est rapporté dans les suites de la SCP bilatérale du VIM. Il est important de noter que tous les EI, y compris les troubles de la marche et de l'équilibre, ont été induits par une hyperréponse. Selon plusieurs études, respectivement 25% et 38% des patients traités par une SCP bilatérale du VIM présenteraient des troubles de la marche et de l'équilibre. (25-27). Ces troubles sont souvent transitoires et peuvent parfois s'améliorer grâce à un réglage des paramètres du neurostimulateur (28,29). Il est à noter que ces troubles sont plus fréquents dans le cas d'une stimulation bilatérale (27).

L'absence de troubles de la marche et de l'équilibre dans notre cohorte pourrait être due au caractère unilatéral du traitement. Cependant, des troubles de la marche et de l'équilibre ont également été décrits lors de la MRgFUS unilatérale et de la TRF unilatérale. Par exemple, Elias et ses collègues (2016) rapportent des troubles de la marche chez 36% des patients après une lésion unilatérale du VIM et ces derniers persisteraient à 12 mois chez 9% des patients. Dallapiazza et ses collègues (2018) confirment l'efficacité de la TRF mais rapportent des troubles permanents de la marche et de l'équilibre chez 5% des patients. Dans le cas de la MRgFUS, l'efficacité du traitement est désormais bien établie (14,16,30-32), mais les auteurs rapportent des troubles de la marche et de l'équilibre post-traitement chez environ 20% des patients (14,16,30,32). Dans la plupart des cas, ces effets indésirables sont transitoires et ne durent que quelques mois, mais 4 à 10 % de ces troubles peuvent persister (14,16,32,33).

La cinétique du processus lésionnel pourrait expliquer l'absence de troubles posturaux et locomoteurs. A l'inverse de la TRF et de la MRgFUS, le mécanisme d'action n'est pas une thermocoagulation aiguë. La TGK, lorsqu'elle est réalisée à très haute dose, induit une cascade d'événements biologiques conduisant à une réponse histologique avec un délai moyen de plusieurs mois. (11,34,35). Ceci explique pourquoi l'amélioration de la plupart des patients est retardée de plusieurs mois après la radiochirurgie (généralement quatre mois) (10,15). La lenteur du mécanisme pourrait permettre la mise en place de mécanismes compensatoires impliquant le thalamus controlatéral intact ou les structures adjacentes au VIM. Groppa et ses collègues (2013) suggèrent que le tractus rubro-spinal, médial au tractus dentato-thalamique, pourrait se substituer au réseau lésé. Ces mécanismes se produiraient en même temps que la lésion. Dans le cas de la MRgFUS, la thalamotomie aiguë entraîne des troubles de la marche et de l'équilibre aigus mais transitoires, car les mécanismes compensatoires entrent en action par la suite. Pour la SCP du VIM, la stimulation suprathérapeutique étend le champ électrique et affecte les structures adjacentes du VIM, ce qui peut entraîner une ataxie et des troubles de la marche (36,37). Après la TGK, en l'absence d'hyperréponse, les études d'imagerie décrivent une zone lésionnelle restreinte à l'endroit ciblé (15,35), alors que les structures adjacentes au VIM sont préservées. Cependant, certains auteurs doutent qu'une lésion aussi petite que celle induite puisse expliquer un tel effet thérapeutique. Ces auteurs ont suggéré des changements neuromodulateurs non lésionnels de la matière grise voisine induits par la TGK (38,39). Ainsi, le tractus cortico-bulbaire et le tractus cérébello-rubro-spinal pourraient compenser la lésion du VIM (10,40). Dans le cas de la TGK, les troubles de la marche et de l'équilibre pourraient être

causés par l'extension de la lésion aux structures voisines du VIM. Ce phénomène est exclusif de l'hyper-réponse à la radiochirurgie, alors que la diffusion vers les structures voisines pourrait être d'avantage induite par le processus lésionnel normal de la MgFUS (14,30).

Conclusion

Cette étude prospective rapporte que la TGK est un traitement de choix pour les patients présentant un tTE médicalement réfractaire, car ce traitement réduit le score de tremblement, améliore les activités quotidiennes et provoque peu d'effets indésirables. Nous n'avons rapporté aucune dégradation de la marche et de l'équilibre un an après la TGK, à l'opposé de ce qui est rapporté dans la littérature après la TRF, le HIFU et la SCP du VIM. Cette étude montre que la TGK peut s'avérer être une alternative sûre pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de TE sévère.

Acknowledgements:

Cette étude a été soutenue par une subvention de l'Association française des personnes atteintes de tremblement essentiel (APTES) et par une bourse d'excellence AORC. Les auteurs tiennent à remercier Axelle Cretol pour la gestion des visites des patients et Oriana Collins pour la révision de l'anglais.

REFERENCES

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders*. 2010;25(5):534-41.
2. Boutin E, Vaugoyeau M, Eusebio A, Azulay J-P, Witjas T. News and controverses regarding essential tremor. *Revue Neurologique*. 2015;171(5):415-25.
3. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. 5 août 2019;14485.
4. Ibrahim MF, Beevis JC, Empson RM. Essential Tremor – A Cerebellar Driven Disorder? *Neuroscience*. mai 2021;462:262-73.
5. Hua SE, Lenz FA. Posture-Related Oscillations in Human Cerebellar Thalamus in Essential Tremor Are Enabled by Voluntary Motor Circuits. *Journal of Neurophysiology*. janv 2005;93(1):117-27.

6. Archer DB, Coombes SA, Chu WT, Chung JW, Burciu RG, Okun MS, et al. A widespread visually-sensitive functional network relates to symptoms in essential tremor. *Brain*. 1 févr 2018;141(2):472-85.
7. Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2018;174(9):615-20.
8. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJW, de Bie RMA, et al. A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor. *N Engl J Med*. 17 févr 2000;342(7):461-8.
9. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord*. 15 juin 2008;23(8):1146-53.
10. Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations: Gamma Knife Radiosurgery in Movement Disorders. *Mov Disord*. janv 2017;32(1):28-35.
11. Niranjana A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco E, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience: Radiosurgery for Essential Tremor. *Mov Disord*. mai 2017;32(5):769-77.
12. Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, Fomenko A, Hamani C, Hodaie M, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2019;90(4):474-82.
13. Beisteiner R, Lozano AM. Transcranial Ultrasound Innovations Ready for Broad Clinical Application. *Adv Sci*. déc 2020;7(23):2002026.
14. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):730-9.
15. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology*. 3 nov 2015;85(18):1562-8.
16. Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaroor M, Sprecher E, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *Journal of Neurosurgery*. août 2020;133(2):417-24.
17. Mohadjer M, Goerke H, Milios E, Etou A, Munding F. Long-Term Results of Stereotaxy in the Treatment of Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1990;54(1-8):125-9.
18. Young RF, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J Neurosurg*. déc 2000;93 Suppl 3:128-35.
19. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, et al. Assessing tremor severity. *T Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(8):868-73.

20. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical Rating Scale for Tremor. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 1993;2:225-34.
21. Lakens D. Equivalence Tests: A Practical Primer for t Tests, Correlations, and Meta-Analyses. *Social Psychological and Personality Science*. 2017;8(4):355-62.
22. Meyners M. Equivalence tests - A review. *Food Quality and Preference*. 2012;26(2):231-45.
23. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life the remarkable universality of half a standard deviation. *Medical Care*. 2003;41(5):582-92.
24. Lakens D, Scheel AM, Isager PM. Equivalence Testing for Psychological Research: A Tutorial. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 2018;1(2):259-69.
25. Earhart GM, Clark BR, Tabbal SD, Perlmutter JS. Gait and balance in essential tremor: Variable effects of bilateral thalamic stimulation: Gait and Balance in ET. *Mov Disord*. 15 févr 2009;24(3):386-91.
26. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FEM, Muthuraman M, Volkmann J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*. déc 2010;133(12):3635-48.
27. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *JNS*. avr 2006;104(4):506-12.
28. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: A systematic review: Deep Brain Stimulation for Essential Tremor. *Mov Disord*. 15 août 2010;25(11):1550-9.
29. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Pahwa R. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor: DBS in Essential Tremor. *Mov Disord*. mai 2001;16(3):464-8.
30. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain*. 1 déc 2018;141(12):3405-14.
31. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 10 déc 2019;93(24):e2284-93.
32. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurgery*. juin 2019;126:e144-52.
33. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, Gwinn R, Lipsman N, Schwartz M, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: MRgFUS Thalamotomy Safety For Essential Tremor. *Mov Disord*. mai 2018;33(5):843-7.

34. Iorio-Morin C, Hodaie M, Lozano AM. Adoption of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: why so much fuss about FUS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2021;92(5):549-54.
35. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results: Clinical article. *JNS*. juin 2010;112(6):1311-7.
36. Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain*. janv 2014;137(1):109-21.
37. Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, Marotta G, Roothans J, Åström M, et al. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain*. nov 2016;139(11):2948-56.
38. Régis J. Radiosurgery as neuromodulation therapy! *Acta Neurochir Suppl*. 2013;116:121-6.
39. Ohye C, Shibasaki T, Ishihara J, Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonian and other tremors: survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. *J Neurosurg*. déc 2000;93 Suppl 3:120-7.
40. Lorincz E, Fabre-Thorpe M. Effect of pairing red nucleus and motor thalamic lesions on reaching toward moving targets in cats. *Behavioral Neuroscience*. 1997;111(5):892-907.

Effects on Gait and Balance of VIM Gamma Knife Radiosurgery in Essential Tremor

Valentin Mira^{1,2}, Babeth Zwaard¹, Emmanuelle Boutin², Etienne GUILLAUD⁴, Axelle Cretol⁵, Jean Régis⁵, Jean-Philippe AZULAY^{1,2}, Tatiana Witjas², Marianne Vaugoyeau^{1,3}

7. Aix Marseille Univ, CNRS, laboratoire de neurosciences Cognitives, Marseille, France, Marseille

8. University Hospital Timone, Department of Neurology, Marseille, France

9. Aix Marseille Univ, CNRS, Fédération Cognition, Cerveau et Comportement, Marseille, France

10. University of Bordeaux, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, Bordeaux, France

11. Department of Functional and Stereotactic Neurosurgery, Marseille, France

Corresponding author: Marianne Vaugoyeau, Aix Marseille Univ, CNRS, LNC, Marseille, France, Marseille.

e-mail : marianne.vaugoyeau@univ-amu.fr,

Phone number : [+33413550902](tel:+33413550902)

Fax number : [fax: +33 4 13 55 09 58](tel:+33413550958)

Keywords: essential tremor, gamma knife radiosurgery, gait, posture

Word count: 2754

Number of references: 40

Abstract

Objectives. Essential tremor (ET) is the most common movement disorder, characterized by tremor in the upper limbs. Despite its high prevalence, the underlying pathophysiology of essential tremor is still poorly understood. It is now well established that the cerebello-thalamo-cortical network is involved in the pathophysiology of essential tremor, particularly the ventral medial intermediate nucleus (VIM). Ablative techniques such as radiofrequency thalamotomy (RFT), focused ultrasound (MRgFUS), and deep brain stimulation (DBS) target the VIM to treat ET but result in adverse effects, including gait and postural problems. Another ablative surgery, gamma knife radiosurgery (GKR), appears to result in fewer gait and postural disturbances.

Methods. To ascertain this, we conducted a prospective study that quantitatively assessed gait and balance in patients with severe ET before and after unilateral GKR. 73 patients were included in the study.

Results. Our results confirm the efficiency of unilateral GKR in severe ET patients (their global tremor score improved by 67%, and impairments in activities of daily living improved by 71.7%). One year after GKR, the rate of patients with adverse events (AE) was 8.2%. All of these AE were induced by a hyper-response to radiosurgery.

Conclusions. With the exception of the 3 hyperresponsive patients (4.1%), our results showed no difference before and 1 year after surgery in gait and posture parameters. In conclusion, this prospective study indicates that GKR is a treatment of choice for ET due to its efficacy and safety.

Statements:

- Funding Statement : This research received specific grant from APTES (Association des personnes concernées par le tremblement essentiel) (no grant number)
- Conflict of interest disclosure : The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.
- Ethics approval statement
- The authors declare that this Study has been conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects have provided informed consent prior to being included in the study (Ethics Commitees : CPP Sud Méditerranée V. Référence du CPP : 13.071)
- Data sharing : NA
- Funding Information : APTES (No grant number)

Introduction

Essential tremor (ET) is the most common movement disorder affecting approximately 1% of the general population and about 5% of the population over 65 years old ¹. ET is characterised by a postural and kinetic tremor of the upper limbs, but the disorder may also affect the head, voice, trunk and legs ^{2,3}. ET impairs daily activities such as writing, drinking, or dressing and may also have a negative social impact ³.

Despite its high prevalence, the underlying pathophysiology of ET is still poorly understood. Previous studies have suggested that the cerebello-thalamo-cortical network is involved in the pathophysiology of ET ^{4,5}. Within this network, the ventral intermediate medial nucleus (VIM) is the main relay between the cerebellum and the motor cortex. The VIM receives cerebellar input from the dentate nucleus (DN) by way of the dentatothalamic tract and projects toward the motor cortex ⁴. Several studies suggest that the cerebello-thalamo-cortical loop abnormally oscillates in ET patients^{2,4}. Some authors have shown oscillatory activity in the VIM during postural tremor in ET patients, suggesting an overactive VIM driven by an overactive DN, probably induced by cerebellar neuronal and molecular modifications ^{4,5}. This may explain how the VIM propagates the pathological oscillations to the motor cortex and why the VIM is a suitable therapeutic target to control tremor. However, recent studies have demonstrated a more complex pathological network in ET involving an ipsilateral visual cortical area ⁶. In the 1950s, stereotactic radiofrequency bilateral thalamotomy (RFT) became the neurosurgical method of choice for treating essential tremor and tremor-predominant Parkinson's disease ⁷. Deep brain stimulation (DBS), developed in the 1990s, has begun the preferred technic, in developed countries, over the radiofrequency thermocoagulation (RFT) because of its reversibility, adaptability and especially its safety when performed bilaterally as compared with bilateral RFT ^{8,9}. RFT and DBS of the VIM lead to a clear reduction or even abolition of tremor by modulating the hyperactivity of the thalamic neurons. Despite the major improvement of tremor after bilateral VIM RFT or VIM-DBS, motor side effects are traditionally reported in the literature, including dysarthria, hemiparesis, ataxia, and gait and balance impairments ^{10,11}. The risk of simultaneous bilateral surgery in the VIM have led numerous authors to favour unilateral surgery. Nowadays we are witnessing a reappraisal of so called ablative technics and mainly Gamma Knife radiosurgery (GKR) and focused ultrasound (MRgFUS) additionally to classical RFT ¹²⁻¹⁵. Despite the fact that nowadays surgical interventions are usually unilateral, several studies report adverse events, e.g. cognitive decline, dysarthria, ataxia and gait and balance

impairments^{7,12,14,16,17}. Although these side effects are mostly transient, they may persist in some patients. Indeed, permanent ataxia or gait impairment are reported in approximately 5% of ET patients treated with RFT¹⁷ and 11% for MrgFUs^{14,16}. Conversely, in the case of unilateral GKR, studies report few (e.g. less than 3% in the study of Young et al. (2000)) to no gait and balance impairments^{15,18}. To date, however, no study has specifically investigated gait and balance after unilateral GKR. Here we propose to assess gait and balance in patients with severe ET before and after GKR. Gait and balance were analysed using a motion analysis system and a posturography platform in a prospective cohort of 73 ET patients.

Method

Subjects

73 patients (32 female, mean age: 70,4 years \pm 11,6 years) among a cohort of 586 with severe ET underwent GKR by the same neurosurgeon (JR) at the Timone University Hospital in Marseille, France. The VIM contralateral to the most affected or the more disabling limb was targeted. This was achieved by using Leksell Gamma Knife with a single shot through a 4-mm collimator helmet. The prescription dose was 130 Gy. Tremor severity, ADL score and gait and balance performances were assessed before GKR and one year after GKR. Patients acted as their own controls; data from the measurements after GKR were compared with the baseline data from before GKR. Demographic data and clinical characteristics are shown in Table 1.

Number of patients	73
Male / Female	41 (56.1%) / 32 (43,9%)
Handedness	66 right, 7 left
Treated VIM	66 left, 7 right
Mean age at GKRTreatment, years	70,4 (11,6)
(SD)	
Tremor score for the Tx UL / 28	16.3 (4,9)
(SD)	
ADL Score / 75	29.3 (11.0)
Mattis /144	136 (4,0)

Table 1: Patient characteristics

Tremor severity and ADL score

The ADL score was assessed with the Bain scale. This self-questionnaire consists of 25 items assessing patients' difficulties in performing certain daily activities on a scale of 0 to 3, ranging from 'without difficulty' to 'impossible' ¹⁹. The higher the score, the more difficulties patients experienced in performing the tasks. Tremor severity was measured with the Fahn-Tolosa-Marin (FTM) rating scale. This scale rates tremor severity in different body parts and while performing activities, and functional disability for various daily tasks. The tremor severity is rated from 0 (no tremor) to 4 (severe tremor) ²⁰.

Gait and dynamic balance

Patients performed four different walk tests of a distance of eight metres at their natural speed and using tandem gait. During the tandem walk, patients were instructed to walk on a taped line and place their front foot such that their heel touched the toe of their back foot. In each condition, two trials were recorded. The mean of the two trials for each condition were used for the statistical analysis.

Kinematic gait analysis was performed with the SMART TV image processing system (eMOtion). The SMART system was equipped with eight TV cameras (100 Hz) with infrared light emitting diodes arranged in circular arrays concentric with the optical axes. The eight cameras were placed around the subject. Based on kinematic acquisition, spatiotemporal gait parameters were calculated for each trial. The parameters of interest were: speed (mm/s), cadence, (step/min), step length (mm), step width (mm), step length variability, double support percentage and number of missteps during the tandem walk. The missteps were counted by looking at the recordings and curves of the markers on the feet. A misstep was defined as a step in which the whole foot was placed outside the tape the patients walked on. The other parameters were calculated using a Matlab program, i.e. m-Bape. The middle 80% of the recordings was used in order to eliminate the start-up and slow-down phases.

Postural analysis

Postural control was analysed using an AMTI force platform. The signals were acquired with a sampling frequency of 400 Hz. Centre of pressure displacements (CoP) were calculated on the basis of these force recordings.

Subjects stood on the platform for at least 15s in different stances, including 1) a natural position (feet slightly apart), 2) the Romberg position (feet together) and 3) the Tandem Romberg position (feet in a heel-to-toe position) with their eyes closed or open. Subjects were asked to stand as still as possible with their arms by their sides for at least 15s. Eight trials were collected for each subject in a random order.

The following variables were measured off-line: (1) CoP area: the surface of the ellipse covering 90% of the computed CoP points, giving an indication of the amplitude of body sway, and (2) CoP path: the distance covered by the successive positions of the CoP, giving an indication of the body sway velocity.

Because many patients failed to maintain their posture for the required 15s in the tandem condition, we developed a scale to assess the quality of postural control in this situation (Postural Evaluation for Tremor, PET). This scale (/6) took into account the total duration of the recording (score= duration/15x3) plus the number of times that subjects' balance was disturbed (0: unable to perform the task, 1: at least 2 disturbances of balance, 2: 1 disturbance and 3: no disturbances). A score of 6/6 indicated that the patient had maintained the tandem position for at least 15 seconds without any imbalance. A score of 0 indicated that the patient was unable to perform the task.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad-Prism and MiniTab. The normality of the distribution was assessed using Kolmogorov-Smirnov. The normality test passed for all parameters except for the Mattis score (before and after GKR) and for the coefficient of variation (before and after GKR). Tremor severity and ADL scores were analysed with a paired samples student's t-test in the case of normal distribution or a paired Wilcoxon test when not normally distributed. In the case where no significant differences were revealed with statistical analysis, in order to assess the equivalence of the patients' performances before and one year after GKR, we performed a two one-sided tests (TOST) procedure. For each parameter, we defined the upper and lower equivalence bound as $\pm 0.5 Sd$ ^{21,22}. The two one-sided test (TOST) was carried out regardless of the distribution of the data²². The upper and lower equivalence limits (UEL and LEL) between which the mean differences are expected to be

equivalent were based on the smallest effect size of interest. In this study these limits were defined as $\pm 0.5 \times$ standard deviation of the difference, since there appears to be a consistent minimally important difference of half a standard deviation in health outcomes based on the findings of Norman, Sloan and Wyrwich (2003) ²³. Two null hypotheses were tested: $H_{01} = \text{mean difference} \leq \text{LEL}$ and $H_{02} = \text{mean difference} \geq \text{UEL}$. When both one-sided tests can be statistically rejected, we can conclude that the 90% CI (1-2 alpha) of the mean difference falls between the LEL and UEL ^{21,22,24}. In that case the mean difference is close enough to zero to be considered equivalent. The descriptive measures for variables were reported in terms of mean and standard deviation (SD). A violin plot was used to visualise and understand the fundamental characteristics of the data.

RESULTS

Adverse events

One year after GKR, the rate of patients with adverse events (AE) was 8.2 % (6/73). These adverse events were co-occurring and involved sensory deficits including paresthesia (4), verbal fluency decline (1), mild cognitive decline (2), hemiparesis (1), dysarthria (2), gait (2) and balance impairments (1). All of these AE were induced by a hyper-response to radiosurgery. Thus, among the 73 patients, only 3 of them have presented gait or balance disorders (4,1%). Specially, they developed an ataxic gait characterized by slower walking, shorter step length, wider step width and increased step variability.

Clinical evaluation: improvements in global tremor scores of the treated limb and activities of daily living.

The results of the clinical evaluation, pre and post GKR, are presented in Figure 1. Significant improvements were found in tremor scores and activities of daily living (ADL): the tremor score of the treated limb improved by 67 % ($t=14.16$, $p<0.0001$) one year after unilateral GKR, and impairments in activities of daily living (ADL) improved by 71.7%.

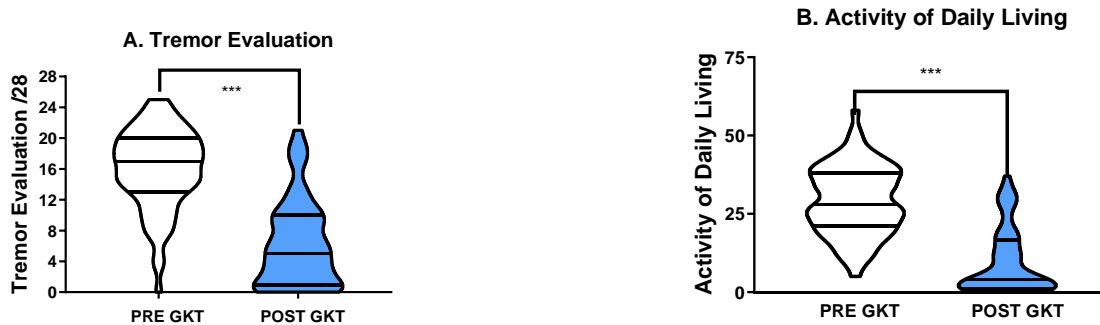


Figure 1: Violin plots displaying the distribution of clinical evaluation results before GKR (in white) and one year after GKR (in blue). With *** <0.001 and ** <0.01 .

Gait evaluation

Figures 2 represent spatio-temporal gait parameters before and one year after GKR in the natural condition. Regardless of the parameter, the statistical analysis did not reveal any significant differences between pre and post GKR.

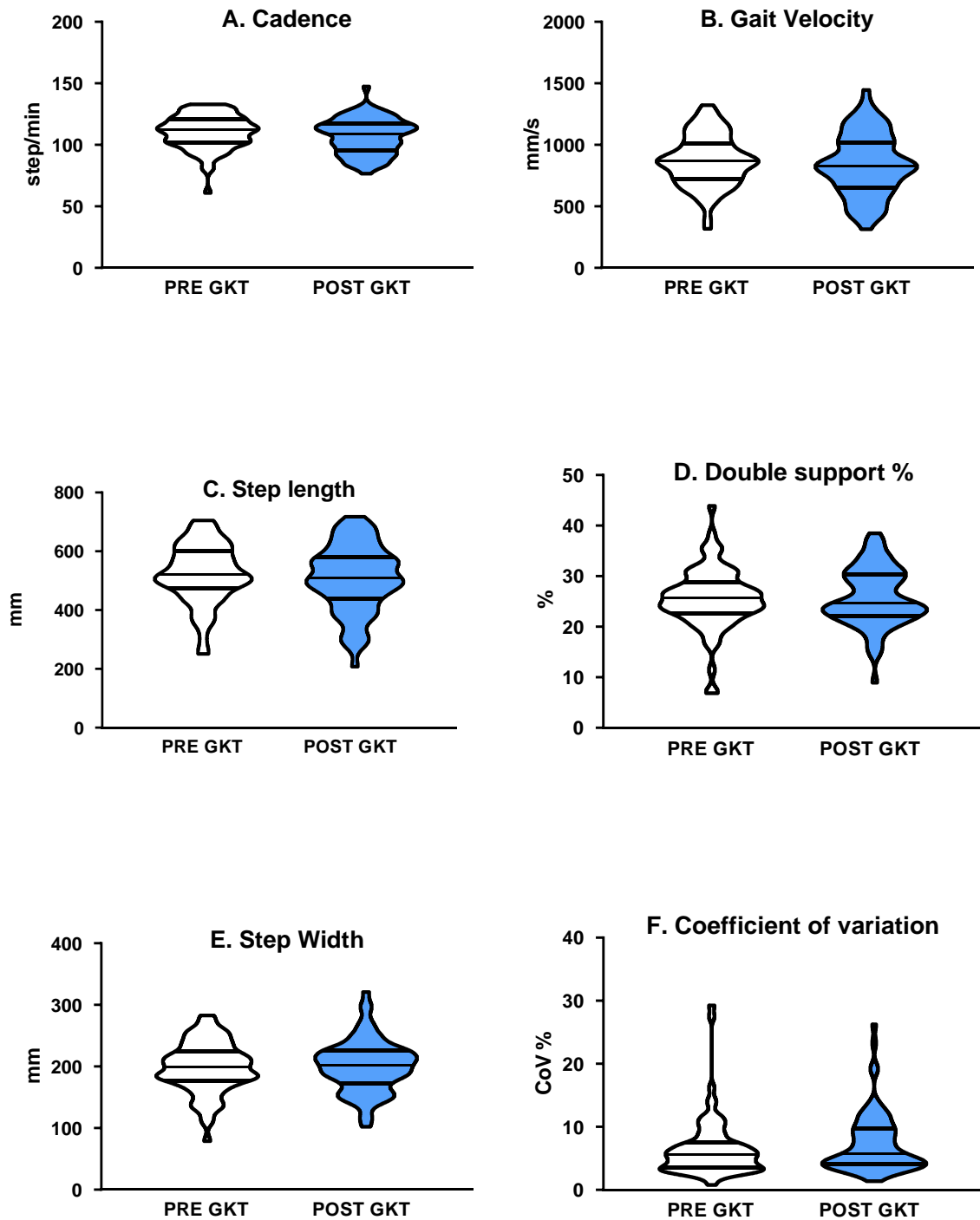


Figure 2: Violin plots displaying the distribution of spatio-temporal characteristics of the gait parameters before GKR (in white) and one year after GKR (in blue).

In the tandem walk condition, no significant differences were found when comparing the number of missteps before and after GKR.

Postural evaluation

The results of the postural evaluation before and one year after GKR in the natural and Romberg conditions with eyes open and closed are reported in Figures 3. The statistical analysis did not reveal any significant differences between pre and post GKR for any of the parameters.

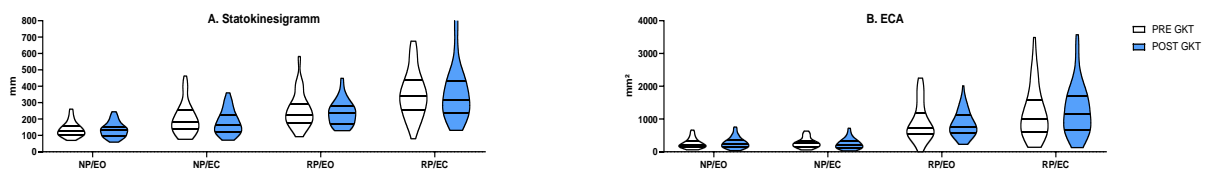


Figure 3 : Violin plots displaying the distribution of postural evaluation data results (path and ECA) before GKR (in white) and one year after GKR (in blue). With NP: natural position, RP: Romberg, EO: eyes open and EC: eyes closed.

The results of the PET scales are presented in Figure 4. The statistical analysis revealed a global effect of the visual condition ($F(1, 71) = 45.03$) but no effect of treatment.

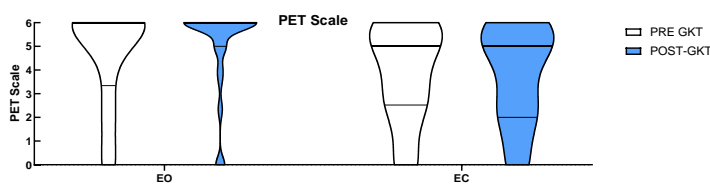


Figure 4 : Violin plots displaying the distribution of PET Scale results before GKR (in white) and one year after GKR (in blue). With EO: eyes open and EC: eyes closed.

Equivalence tests

The equivalence limits, the confidence interval for equivalence, and the decision about whether one can claim equivalence for all considered parameters are given in Table 2. The statistical analysis showed that, regardless of the parameters, the performances before and after GKR are statistically equivalent.

Walking condition	Parameter	Mean difference	SD of difference	df	t	p	Equivalent?	Different?
Natural	Speed	-30.56	187.91	72	2,89	0.003	Yes	No
	Cadence	-3.34	14.48	72	2.31	0.012	Yes	No
	Step length	-14.80	79.32	72	2.71	0.004	Yes	No
	Step width	2.27	42.08	72	4.73	<0.001	Yes	No
	CoV of step length	0.76	5.80	72	-3.15	0.001	Yes	No
	Double support time	0.60	7.00	69	4.91	<0.001	Yes	No
Tandem	Number of missteps	0.16	2.30	72	4.89	<0.001	Yes	No

Table 2 : Statistical results of gait performance after equivalence testing. Mean difference = difference between pre and post GKR with the pre-condition as reference. SD = standard deviation. df = degrees of freedom (N-1). CoV = coefficient of variance.

DISCUSSION

The aim of this study was to evaluate the effect of unilateral VIM GKR on gait and balance performances in patients with severe ET before and one year after unilateral GKR.

First and foremost, our results confirm the efficiency of unilateral GKR in severe ET patients. These patients' global tremor score improved by 67% and 71.7%. More precisely, the ADL improved by at least 50% in 55 patients (73%), and the global tremor score in these patients improved by 69.3 %. Our results are comparable with several studies establishing that GKR is a minimally invasive technique effective in treating severe ET or Parkinsonian tremor^{11,15}.

Excepting 3 hyper-responder patients (4.1 %), our results revealed no differences before and one year after surgery, contrary to what is reported in some cases of bilateral VIM DBS. It is important to note that all AE, including gait and balance impairment was induced by the hyper-response. Several studies report after VIM DBS gait impairment in 25% of the cases and balance problems in 38%²⁵⁻²⁷. These disorders are often transient and can sometime improve thanks to parameters fine tuning^{28,29}. It is noteworthy that these disorders worsened in the case of a bilateral stimulation²⁷.

The absence of gait and balance impairments in our cohort could be due to the unilateral nature of the treatment. However, gait and balance disturbances have also been described in unilateral MRgFUS and RFT. For instance, Elias and colleagues (2016) report gait disturbances in 36% of patients after unilateral lesion of VIM, persisting in 9% of the patients 12 months later. Dallapiazza and colleagues (2018) confirm RFT efficiency but report permanent gait and balance impairment in 5% of patients. In the case of MRgFUS, the efficiency of the treatment is now well established^{14,16,30-32}, but authors report gait and balance impairments post-treatment in about 20% of patients^{14,16,30,32}. In most cases these adverse events are reversible in the few months following the intervention, but 4% to 10% of them were persistent^{14,16,32,33}.

The kinetics of the lesion process could provide an explanation for the absence of postural-locomotor impairment. At the contrary of RFT & MRgFUS the mechanism of action is not an acute thermocoagulation. GKR, when performed at very high dosage in a small target volume, is inducing a cascade of biological events leading to an histological response with a delay in average of several months.^{11,34,35} This explains why most patients' improvement is delayed by several months after their GKR treatment (generally four months)^{10,15}. This slow mechanism could allow for the implementation of compensatory mechanisms involving the intact controlateral thalamus or VIM-adjacent structures. Groppa and colleagues (2013) suggest that the rubro-spinal tract, medial to the dentato-thalamic tract, may substitute the damaged network. These mechanisms would occur concurrently with the lesion. In the case of MRgFUS, the acute thalamotomy leads to sudden but transitory gait and balance impairments, as the compensatory mechanisms come into effect afterwards. For the VIM-DBS, suprathreshold stimulation expands the electric field and involves adjacent structures, potentially resulting in ataxia and gait disturbances^{36,37}. After GKR, in the absence of a hyper-response, imaging studies depict a tiny lesional area exactly in the targeted location^{15,35}, whereas the VIM-adjacent structures are preserved. However, some authors have doubt such a lesion much smaller than the one induced by thermocoagulation technic can account for such a therapeutic effect. These authors have suggested non lesional neuromodulatory changes of the surrounding grey matter induced by GKR^{38,39}. Thus, the cortico-bulbar tract and the cerebello-rubro-spinal tract involved in gait and goal-directed movement may compensate the VIM lesion^{10,40}. In the case of GKR, the gait and balance impairments could be caused by the extension of the lesion to these structures. This phenomenon is exclusive of the hyper-response to radiosurgery, whereas the diffusion to the neighbouring structures may be more likely to be induced by the normal lesion process of the MRgFUS^{14,30}.

Conclusion

In conclusion, this prospective study reports that GKR is a treatment of choice for patients with medically refractory upper limb tremor, as this treatment reduces the tremor score, improves daily activities and causes few adverse events. We reported no gait and balance degradation one year after GKR at the opposite of what is reported in the literature after RFT, HIFU and DBS of the VIM. This study shows that GKR may prove to be a safe alternative to improve ADL in a population patients with severe tremor.

Acknowledgements:

This study was supported by a grant from the French Association of People Affected by Essential Tremor (APTES) and by a AORC excellence Grant. The authors would like to thank Axelle Cretol for managing the patients' visits and Oriana Collins for revising the English.

REFERENCES

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders*. 2010;25(5):534-541. doi:10.1002/mds.22838
2. Boutin E, Vaugoyeau M, Eusebio A, Azulay J-P, Witjas T. News and controversies regarding essential tremor. *Revue Neurologique*. 2015;171(5):415-425. doi:10.1016/j.neurol.2015.02.007
3. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. Published online August 5, 2019;14485. doi:10.1136/bmj.14485
4. Ibrahim MF, Beevis JC, Empson RM. Essential Tremor – A Cerebellar Driven Disorder? *Neuroscience*. 2021;462:262-273. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.11.002
5. Hua SE, Lenz FA. Posture-Related Oscillations in Human Cerebellar Thalamus in Essential Tremor Are Enabled by Voluntary Motor Circuits. *Journal of Neurophysiology*. 2005;93(1):117-127. doi:10.1152/jn.00527.2004
6. Archer DB, Coombes SA, Chu WT, et al. A widespread visually-sensitive functional network relates to symptoms in essential tremor. *Brain*. 2018;141(2):472-485. doi:10.1093/brain/awx338
7. Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(9):615-620. doi:10.1016/j.neurol.2018.07.004
8. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, et al. A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor. *N Engl J Med*. 2000;342(7):461-468. doi:10.1056/NEJM200002173420703

9. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord.* 2008;23(8):1146-1153. doi:10.1002/mds.22059
10. Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations: Gamma Knife Radiosurgery in Movement Disorders. *Mov Disord.* 2017;32(1):28-35. doi:10.1002/mds.26625
11. Niranjan A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco E, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience: Radiosurgery for Essential Tremor. *Mov Disord.* 2017;32(5):769-777. doi:10.1002/mds.26925
12. Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(4):474-482. doi:10.1136/jnnp-2018-318240
13. Beisteiner R, Lozano AM. Transcranial Ultrasound Innovations Ready for Broad Clinical Application. *Adv Sci.* 2020;7(23):2002026. doi:10.1002/advs.202002026
14. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2016;375(8):730-739. doi:10.1056/NEJMoa1600159
15. Witjas T, Carron R, Krack P, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology.* 2015;85(18):1562-1568. doi:10.1212/WNL.0000000000002087
16. Sinai A, Nassar M, Eran A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *Journal of Neurosurgery.* 2020;133(2):417-424. doi:10.3171/2019.3.JNS19466
17. Mohadjer M, Goerke H, Milios E, Etou A, Munding F. Long-Term Results of Stereotaxy in the Treatment of Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1990;54(1-8):125-129. doi:10.1159/000100201
18. Young RF, Jacques S, Mark R, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J Neurosurg.* 2000;93 Suppl 3:128-135. doi:10.3171/jns.2000.93.supplement
19. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, et al. Assessing tremor severity. *T Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(8):868-873.
20. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical Rating Scale for Tremor. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 1993;2:225-234.
21. Lakens D. Equivalence Tests: A Practical Primer for t Tests, Correlations, and Meta-Analyses. *Social Psychological and Personality Science.* 2017;8(4):355-362. doi:10.1177/1948550617697177
22. Meyners M. Equivalence tests - A review. *Food Quality and Preference.* 2012;26(2):231-245. doi:10.1016/j.foodqual.2012.05.003

23. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life the remarkable universality of half a standard deviation. *Medical Care*. 2003;41(5):582-592. doi:10.1097/00005650-200305000-00004
24. Lakens D, Scheel AM, Isager PM. Equivalence Testing for Psychological Research: A Tutorial. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 2018;1(2):259-269. doi:10.1177/2515245918770963
25. Earhart GM, Clark BR, Tabbal SD, Perlmutter JS. Gait and balance in essential tremor: Variable effects of bilateral thalamic stimulation: Gait and Balance in ET. *Mov Disord*. 2009;24(3):386-391. doi:10.1002/mds.22356
26. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*. 2010;133(12):3635-3648. doi:10.1093/brain/awq267
27. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *JNS*. 2006;104(4):506-512. doi:10.3171/jns.2006.104.4.506
28. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: A systematic review: Deep Brain Stimulation for Essential Tremor. *Mov Disord*. 2010;25(11):1550-1559. doi:10.1002/mds.23195
29. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, Pahwa R. Long-term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor: DBS in Essential Tremor. *Mov Disord*. 2001;16(3):464-468. doi:10.1002/mds.1089
30. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain*. 2018;141(12):3405-3414. doi:10.1093/brain/awy278
31. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019;93(24):e2284-e2293. doi:10.1212/WNL.00000000000008561
32. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurgery*. 2019;126:e144-e152. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.281
33. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: MRgFUS Thalamotomy Safety For Essential Tremor. *Mov Disord*. 2018;33(5):843-847. doi:10.1002/mds.27401
34. Iorio-Morin C, Hodaie M, Lozano AM. Adoption of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: why so much fuss about FUS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):549-554. doi:10.1136/jnnp-2020-324061
35. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results: Clinical article. *JNS*. 2010;112(6):1311-1317. doi:10.3171/2009.10.JNS09332

36. Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain*. 2014;137(1):109-121. doi:10.1093/brain/awt304
37. Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, et al. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain*. 2016;139(11):2948-2956. doi:10.1093/brain/aww223
38. Régis J. Radiosurgery as neuromodulation therapy! *Acta Neurochir Suppl*. 2013;116:121-126. doi:10.1007/978-3-7091-1376-9_19
39. Ohye C, Shibasaki T, Ishihara J, Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonian and other tremors: survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. *J Neurosurg*. 2000;93 Suppl 3:120-127. doi:10.3171/jns.2000.93.supplement
40. Lorincz E, Fabre-Thorpe M. Effect of pairing red nucleus and motor thalamic lesions on reaching toward moving targets in cats. *Behavioral Neuroscience*. 1997;111(5):892-907. doi:10.1037/0735-7044.111.5.892

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des données sociodémographiques et cliniques des 19 patients ayant bénéficiés d'une SCP bilatérale du VIM

ID	Âge	Sexe	Latéralité	Durée évolution maladie (années)	Tremblement du Chef	Durée stimulation (années)	BAIN préSCP (/75)	Score tremblement total/80 préSCP	MATTIS préSCP (/144)	Fluences catégorielles préSCP	Fluences phonémiques préSCP	BAIN SCP-ON / 75	TOT PREF ON	Score tremblement total/80 SCP-ON	MATTIS SCP-ON (/144)	Fluences catégorielles SCP-ON	Fluences phonémiques SCP-ON	Evaluation marche pré- chirurgicale
1	68	M	D	21	O	1	45	40	119	18	10	33	21	35	128	14	10	O
2	68	M	D	43	NC	1	19	37	142	24	20	0	0	0	135	20	18	O
3	28	F	D	12	O	1	44	58	125	20	15	5	NC	22	125	26	17	O
4	36	M	D	24	O	2	26	31	144	NC	NC	3	10	13	NC	NC	O	
5	57	F	D	22	O	1	36	52	131	27	10	0	2	2	NC	NC	O	
6	67	M	D	10	O	1,5	24	28	142	28	12	19	11	22	NC	NC	O	
7	43	M	D	40	O	1	43	40	141	32	24	5	10	18	144	40	18	O
8	60	F	D	7	N	1	31	25	142	34	16	8	6	13	NC	NC	O	
9	40	M	D	28	O	1	18	43	128	25	10	5	7	14	NC	NC	N	
10	86	M	D	18	NC	10	NC	38	NC	NC	NC	NC	3	9	NC	NC	N	
11	69	M	D	17	NC	4	NC	34	134	NC	NC	NC	4	18	NC	NC	N	
12	75	F	D	10	O	5	36	39	137	NC	NC	34	17	34	NC	NC	N	
13	42	F	D	12	NC	1	21	32	139	NC	NC	0	8	16	124	11	21	N
14	74	F	D	60	O	2	56	41	138	23	20	0	0	3	143	35	21	N
15	28	M	G	16	N	5	30	34	137	25	15	0	6	15	NC	NC	N	
16	56	M	G	40	O	1	24	34	143	32	24	8	5	10	143	30	19	N
17	72	M	D	32	O	1	33	39	NC	NC	NC	0	1	2	138	18	16	N
18	75	F	D	28	N	5	23	38	134	26	19	1	9	16	135	20	16	N
19	40	F	D	12	N	6	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	20	NC	NC	NC	N

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des 28 patients ayant bénéficiés d'une thalamotomie bilatérale par RKG

ID	Âge au GK1	Sexe	Latéralité	Durée évolution maladie (années)	Tremblement du chef	BAIN main pré GK1 (/75)	Score tremblement total préGK1 (/80)	BAIN main traité postGK1/ préGK2 (75)	Type de réponse au GK1	BAIN main contrôlatérale postGK1/pré GK2 (/75)	Score tremblement total postGK1/pré GK2 (80)	SCORE MMSSE postGK1/pré GK2	Âge au GK2	BAIN main contrôlatérale postGK2 (/75)	Score tremblement total postGK2(/80)	SCORE MMSSE postGK2	Type de réponse au GK2
1	67	F	D	20	0	20	31	0	NORMO	16	26	30	69	0	2	29	NORMO
2	67	H	D	20	0	15	48	0	NORMO	18	23	27	68	0	12	ND	NORMO
3	73	F	D	59	N	45	49	0	NORMO	20	22	25	75	0	0	24	NORMO
4	64	H	D	46	N	19	30	0	NORMO	17	16	29	66	5	13	27	HYPER
5	68	F	D	28	0	37	33	20	HYPO	17	32	30	70	3	10	28	HYPER
6	70	F	D	0	N	38	39	3	NORMO	16	51	29	72	21	25	25	HYPO
7	63	F	D	57	0	39	54	30	HYPO	19	21	25	65	31	35	23	HYPO
8	51	F	D	23	N	23	23	0	NORMO	18	27	30	55	0	0	26	NORMO
9	76	H	D	16	N	30	43	11	NORMO	18	21	28	77	1	0	26	NORMO
10	72	F	D	15	0	34	37	1	NORMO	17	32	30	75	17	10	28	HYPO
11	68	F	D	31	0	51	49	17	HYPO	18	27	30	69	0	6	ND	NORMO
12	76	H	D	26	N	12	35	4	NORMO	12	38	26	78	0	1	29	NORMO
13	65	H	D	35	0	34	44	1	NORMO	17	17	28	67	23	28	30	HYPO
14	72	F	G	16	0	28	52	2	NORMO	18	37	26	75	0	5	30	NORMO
15	72	H	D	52	N	ND	ND	ND	NORMO	18	17	30	74	0	4	30	NORMO
16	72	H	D	58	0	36	56	0	NORMO	20	34	29	74	0	1	29	NORMO
17	73	H	D	12	N	38	38	0	NORMO	16	23	28	77	0	5	25	NORMO
18	73	F	D	8	N	ND	ND	1	NORMO	17	28	27	76	13	5	26	NORMO
19	65	H	D	35	0	30	44	0	NORMO	15	24	27	67	0	0	28	NORMO
20	69	H	D	50	0	21	34	1	NORMO	20	22	28	71	ND	5	29	NORMO
21	65	H	D	39	0	39	35	7	NORMO	16	26	28	67	6	10	27	NORMO
22	66	H	D	41	N	15	28	0	NORMO	17	9	29	68	2	4	26	NORMO
23	65	H	D	30	0	30	45	2	HYPO	18	36	29	67	0	7	29	NORMO
24	71	F	D	26	0	49	45	17	NORMO	16	21	25	73	3	10	26	NORMO
25	64	H	D	3	N	20	34	3	NORMO	16	25	25	70	5	8	29	NORMO
26	64	F	D	35	0	19	43	9	NORMO	16	32	28	66	0	0	25	NORMO
27	53	F	D	0	0	43	53	1	NORMO	14	23	26	55	15	29	26	HYPO
28	75	F	D	67	0	34	46	8	NORMO	16	24	27	79	0	5	29	NORMO

1-9 Tremor (rate tremor)

- 1) At rest (in repose). For head and trunk, when lying down
- 2) With posture holding
 UE: arms outstretched, wrists mildly extended, fingers spread apart
 LE: legs flexed at hips and knees; foot dorsi-flexed

 Tongue: when protruded
 Head and trunk: when sitting or standing
- 3) With Action (ACT) and Intention (INT):
 UE: finger to nose and other actions
 LE: toe to finger in flexed posture

Definitions for 1-9

- 0 = None
- 1 = Slight. May be intermittent
- 2 = Moderate amplitude. May be intermittent
- 3 = Marked amplitude
- 4 = Severe amplitude

1. Face tremor	REST _____
2. Tongue tremor	REST _____ POST _____
3. Voice tremor	ACT/INT _____
4. Head tremor	REST _____ POST _____
5. Right upper extremity tremor	REST _____ POST _____ ACT/INT _____
6. Left upper extremity tremor	REST _____ POST _____ ACT/INT _____

7. Trunk tremor	REST _____ POST _____
8. Right lower extremity tremor	REST _____ POST _____ ACT/INT _____
9. Left lower extremity tremor	REST _____ POST _____ ACT/INT _____
10. Handwriting	_____

Have patient write the standard sentence: "This is a sample of my best handwriting", sign his or her name and write the date.

- 0 = Normal
- 1 = Mildly abnormal. Slightly untidy, tremulous
- 2 = Moderately abnormal. Legible, but with considerable tremor
- 3 = Marked abnormal. Illegible
- 4 = Severely abnormal. Unable to keep pencil or pen on paper without holding hand down with other hand

11-13. Ask the patient to join both points of the various drawings without crossing the lines. Test each hand, beginning with the lesser, without leaning the hand or the arm on the table.

Definitions for 11-13

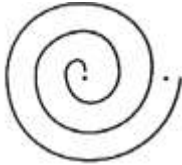
- 0 = Normal
- 1 = Slightly tremulous. May cross lines occasionally
- 2 = Moderately tremulous or crosses lines frequently
- 3 = Accomplishes the task with great difficulty. Many errors
- 4 = Unable to complete drawing

11. Drawing A	Right _____ Left _____
12. Drawing B	Right _____ Left _____
13. Drawing C	Right _____ Left _____
14. Pouring <i>Use firm plastic cups, about 8 cm tall, filled with water to 1 cm from top. Ask patient to pour water from one cup to another. Test each hand separately.</i> 0 = Normal 1 = More careful than a person without tremor, but no water is spilled. 2 = Spills a small amount of water (up to 10% of the total amount). 3 = Spills a considerable amount of water (> 10–50%). 4 = Unable to pour water without spilling most of the water.	Right _____ Left _____
15. Speaking <i>This includes spastic dysphonia if present</i> 0 = Normal 1 = Mild voice tremulousness when “nervous” only. 2 = Mild voice tremor, constant. 3 = Moderate voice tremor. 4 = Severe voice tremor. Some words difficult to understand.	_____
16. Feeding other than liquids 0 = Normal 1 = Mildly normal. Can bring all solids to mouth, spilling only rarely. 2 = Moderately abnormal. Frequent spills of peas and similar foods. May bring head at least halfway to meet food. 3 = Markedly abnormal. Unable to cut or uses hands to feed. 4 = Severely abnormal. Needs help to feed.	_____
17. Bringing liquids to mouth 0 = Normal 1 = Mildly abnormal. Can still use a spoon, but not if it is completely full. 2 = Moderately abnormal. Unable to use spoon; uses cup or glass. 3 = Markedly abnormal. Can drink from cup or glass, but needs two hands. 4 = Severely abnormal. Must use a straw.	_____
18. Hygiene 0 = Normal 1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person. 2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors; uses electric razor because of tremor. 3 = Markedly abnormal. Unable to do most fine tasks, such as putting on lipstick or shaving (even with electric razor), unless using two hands. 4 = Severely abnormal. Unable to do any fine-movement tasks.	_____
19. Dressing 0 = Normal 1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person. 2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors. 3 = Markedly abnormal. Needs some help with buttoning or other activities, such as tying shoelaces. 4 = Severely abnormal. Requires assistance even for gross motor activities.	_____
20. Writing 0 = Normal 1 = Mildly abnormal. Legible. Continues to write letters. 2 = Moderately abnormal. Legible, but no longer writes letters. 3 = Markedly abnormal. Illegible. 4 = Severely abnormal. Unable to sign checks or other documents requiring a signature.	_____
21. Working 0 = Tremor does not interfere with job 1 = Able to work, but needs to be more careful than the average person. 2 = Able to do everything, but with errors. Poorer than usual performance because of tremor. 3 = Unable to do regular job. May have changed to a different job because of tremor. Tremor limits housework, such as ironing. 4 = Unable to do any outside job; housework is very limited.	_____

Non-Dominant Hand

Drawings A, B, and C are made with the _____ Left Hand
_____ Right Hand

DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



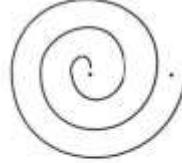
Dominant Hand

Handwriting: This is a sample of my best handwriting

Signature: _____
Date: _____

Drawings A, B, and C are made with the _____ Left Hand
_____ Right Hand

DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



EVALUATION DE LA GÊNE FONCTIONNELLE				
<p><i>Clé :</i> 0 = Capable d'effectuer l'activité sans difficulté 1 = Capable d'effectuer l'activité avec 1 peu d'efforts 2 = Capable d'effectuer l'activité avec beaucoup d'efforts 3 = Incapable d'effectuer l'activité seul</p>				
1. Couper de la nourriture avec 1 couteau et 1 fourchette ?	0	1	2	3
2. Utiliser 1 cuillère pour manger de la soupe ?	0	1	2	3
3. Tenir 1 tasse de thé ?	0	1	2	3
4. Verser une boisson d'un récipient ?	0	1	2	3
5. Laver et essuyer la vaisselle ?	0	1	2	3
6. Se laver les dents ?	0	1	2	3
7. Se moucher ?	0	1	2	3
8. Prendre un bain ?	0	1	2	3
9. Aller aux toilettes ?	0	1	2	3
10. Se laver le visage et les mains ?	0	1	2	3
11. Lacer ses chaussures ?	0	1	2	3
12. Se boutonner ?	0	1	2	3
13. Ouvrir/fermer une fermeture éclair ?	0	1	2	3
14. Ecrire une lettre ?	0	1	2	3
15. Mettre une lettre dans une enveloppe ?	0	1	2	3
16. Tenir et lire un journal ?	0	1	2	3
17. Composer un numéro de téléphone ?	0	1	2	3
18. Se faire comprendre au téléphone ?	0	1	2	3
19. Regarder la télévision ?	0	1	2	3
20. Ramasser sa monnaie dans un magasin ?	0	1	2	3
21. Insérer une prise électrique ?	0	1	2	3
22. Ouvrir la serrure de la porte d'entrée ?	0	1	2	3
23. Monter et descendre les escaliers ?	0	1	2	3
24. Se relever d'un fauteuil ?	0	1	2	3
25. Porter un gros sac de courses ?	0	1	2	3
TOTAL [] / 75				

Abbreviations

ANN : American Academy of Neurology

CP : Centre de pression

DN : noyau dentelé

EMG : électromyogramme

FG : Fibres grimpantes

HIFU : Ondes ultrasonores focalisées de haute intensité

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MCI : Mild cognitive impairment

MRgFUS : Ultrason guidée par résonance magnétique

NP : Neurone de Purkinke

OI : Olive inférieur

PET : Postural Evaluation for Tremor

RGK : Radiochirurgie par Gamma Knife

SCP : stimulation cérébrale profonde

TE : tremblement essentiel

TRF : thalamotomie par radiofréquence

TRS : Fahn-Tolosa-Marin tremor rating scale (TRS)

VIM : noyau ventral intermédiaire médian

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

Résumé

Contexte et objectif : Le tremblement essentiel (TE) se caractérise par un tremblement d'action bilatéral. Les formes sévères nécessitent une approche neurochirurgicale ciblant le noyau ventral intermédiaire médian du thalamus (VIM). Diverses techniques sont proposées comme la stimulation cérébrale profonde (SCP) ou la thalamotomie par radiochirurgie Gamma-Knife (RGK). Si les interventions unilatérales sont bien tolérées, la bilatéralisation de la lésion fait craindre des effets secondaires notamment sur la marche et la posture. L'objectif des deux études prospectives présentées ici est d'évaluer l'efficacité sur le tremblement et l'impact de la SCP bilatérale et de la thalamotomie bilatérale étagée par RGK sur la marche et la posture.

Méthodes : Dans la première étude, 19 patients traités par SCP ont passé une évaluation clinique et un enregistrement quantitatif de la marche et de la posture avant l'intervention puis après celle-ci à court terme (<4ans) ou à long terme (>4ans) avec la stimulation active (ON) et éteinte (OFF). Dans la seconde étude, 28 patients traités par RGK bilatérale ont été inclus. Le même bilan a été réalisé avant la première lésion et un an après et avant la thalamotomie controlatérale et un an après.

Résultats : La SCP et la RGK ont diminué le score de tremblement, respectivement de 56% et 72%. La diminution du score de tremblement était accompagnée d'une diminution du score de la qualité de vie de 77% et de 83% pour la SCP et la RGK respectivement. Concernant la SCP, à long terme nous observons une diminution modérée mais significative de son efficacité (de 56 à 50%) dès 4 ans après la chirurgie. A court terme, la SCP n'engendre aucune modification des performances posturo-locomotrices chez les patients, par contre la comparaison des patients stimulés depuis moins de 4 ans à ceux stimulés à plus long terme révèle une dégradation significative de la marche et de la posture en ON comme en OFF. Deux patients (10,5%) sont devenus chuteurs. Hormis un patient hyper-répondeur (3,6%), la RGK bilatérale n'a entraîné aucune dégradation de la marche ou de la posture à un an.

Conclusion : Ces deux approches présentent une efficacité notable dans le traitement du TE pharmaco-résistant. Les données de la marche et de la posture sont rassurantes à court terme pour les deux interventions. En revanche, la neurostimulation à long terme engendre une ataxie et un phénomène de tolérance. Une future étude explorant l'efficacité thérapeutique de la RGK bilatérale et sa sécurité à long terme serait intéressante. Enfin, ces études renforcent l'idée que la marche et la posture doivent être évaluées avant les chirurgies mais aussi tout au long du suivi des patients. La présence de troubles posturo-locomoteurs devra alors être considérée comme un élément en défaveur de la chirurgie mais aussi pris en compte pour prévenir de l'apparition d'une ataxie éventuelle dans le cas de la SCP.

Mots clés : Tremblement essentiel ; stimulation cérébrale profonde ; radiochirurgie par Gamma-Knife ; thalamotomie ; marche ; posture.