



HAL
open science

Possibilités d'utilisation de la thermothérapie laser (LITT) guidée par IRM pour la réalisation de thalamotomies dans la prise en charge de tremblements pharmacorésistants

Mickaël Aubignat

► **To cite this version:**

Mickaël Aubignat. Possibilités d'utilisation de la thermothérapie laser (LITT) guidée par IRM pour la réalisation de thalamotomies dans la prise en charge de tremblements pharmacorésistants. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03474718

HAL Id: dumas-03474718

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03474718v1>

Submitted on 9 Nov 2022

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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2021

Thèse n°132

**POSSIBILITÉS D'UTILISATION DE LA THERMOTHÉRAPIE LASER
(LITT) GUIDÉE PAR IRM POUR LA RÉALISATION DE
THALAMOTOMIES DANS LA PRISE EN CHARGE DE
TREMBLEMENTS PHARMACORÉSISTANTS**

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ NEUROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le lundi 27 septembre 2021

Par Mickaël AUBIGNAT

Président du Jury : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC

Monsieur le Docteur Martial OUENDO

Madame le Docteur Mélissa TIR

Directeur : Madame le Docteur Mélissa TIR

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE MÉDECINE D'AMIENS**

Année 2021

Thèse n°132

**POSSIBILITÉS D'UTILISATION DE LA THERMOTHÉRAPIE LASER
(LITT) GUIDÉE PAR IRM POUR LA RÉALISATION DE
THALAMOTOMIES DANS LA PRISE EN CHARGE DE
TREMBLEMENTS PHARMACORÉSISTANTS**

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ NEUROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le lundi 27 septembre 2021

Par Mickaël AUBIGNAT

Président du Jury : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC

Monsieur le Docteur Martial OUENDO

Madame le Docteur Mélissa TIR

Directeur : Madame le Docteur Mélissa TIR

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Neurologie
Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies - UPJV
Chef du Service de Neurologie
Pôle « Autonomie »
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Monsieur le professeur,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour votre enseignement et votre expérience dont j'ai pu bénéficier au cours de ces années. Je vous remercie également pour votre confiance pour le post-internat à venir dans le service de neurologie. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Radiologie et Imagerie médicale
Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie
Coresponsable de l'équipe CHirurgie, IMagerie et REgénération tissulaire de l'extrémité
céphalique - Caractérisation morphologique et fonctionnelle - UPJV
Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale
Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face
Pôle « Imagerie »

Monsieur le professeur,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité quotidienne pour ce projet ainsi que pour les autres, pour vos explications passionnantes sur l'IRM et la spectroscopie ainsi que pour toutes vos idées de recherche. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Neurochirurgie

Pôle « Autonomie »

Directeur du Groupement de Recherche et d'Études en Chirurgie rObotisée - UPJV

Monsieur le professeur,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de participer à tant de beaux projets innovants et précurseurs comme la thérapie. Merci pour votre soutien, votre disponibilité quotidienne, vos idées de recherche et vos enseignements qui m'ont tant appris. Je suis très heureux de pouvoir continuer l'aventure à vos côtés. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Martial OUENDO
Praticien Hospitalier
Anesthésie réanimation
Pôle « Anesthésie-Réanimations »

Monsieur le docteur,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour vos explications sur les différents protocoles d'anesthésie. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Mélissa TIR
Praticien Hospitalier
Neurologie
Pôle « Autonomie »
Directrice du Centre Expert Parkinson
Directrice du centre de compétence Huntington

Madame le docteur,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité quotidienne, votre bienveillance et pour m'avoir fait partager vos connaissances infinies en neurologie et mouvements anormaux. Je suis très heureux de continuer l'aventure et de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Remerciements

Je remercie,

Le professeur Pierre KRYSTKOWIAK pour son enseignement, ses conseils et sa confiance de la première heure bien avant l'internat.

Le professeur Daniel LE GARS pour ses cours d'anatomie et de neuro-anatomie inoubliables m'ayant précipité vers la neurologie.

Le professeur Pierre DUHAUT, le professeur Jean SCHMIDT, le docteur Amar SMAIL, le docteur Valery SALLE et toute la grande famille de médecine interne. J'ai passé une année inoubliable parmi vous. Merci pour vos enseignements, votre bonne humeur et votre confiance. Mon cœur restera toujours interniste...

Le docteur Patrick JEANJEAN, le docteur Benoit LECAT, le docteur Fanny DELANGHE, le docteur Alexis SALOMON et toute l'équipe du service de réanimation neurochirurgicale. Merci pour ce semestre passé parmi vous.

Le professeur Vincent GOEB et le professeur Claire ANREJAK pour ces années passées à mettre en place et à gérer les conférences IPSPS.

Le professeur Gabriel CHOUKROUN, le professeur Hervé DUPONT, le professeur Éric HAVET, le professeur Henri COPIN, le professeur Catherine LOK, le professeur Maxime GIGNON et tous les membres des différents conseils de gestion de l'UFR de médecine et des différentes CME du CHU. Merci pour toutes ces années passées à vos côtés, j'ai appris beaucoup tant sur le plan médical qu'administratif. À bientôt.

Tanguy ROHAUT pour sa disponibilité et pour avoir réalisé tous les bilans neuropsychologiques de cette thèse.

Béatrice, Lydie, Constance, Davina, Audrey, Stéphanie et toute l'équipe du Centre Expert Parkinson pour leur disponibilité et bonne humeur quotidienne.

Toutes les équipes soignantes et administratives du service de neurologie pour toutes ces années passées dans la bonne humeur et toutes les années à venir.

Mes chers co-internes sans qui l'internat et certaines soirées auraient été beaucoup moins drôles ;). Mention particulière pour Éva avec nôtres année (et demi) passée au BIP et nos séances potins.

Le trio infernal Émilie, Sébastien et Antoine nous aurons tout fait ensemble depuis le début des études de médecine. Vous avez été d'un soutien infallible.

Amandine et François pour tous ces repas et toutes ces soirées passées à refaire le monde.

Ma famille, mes parents et mes grands-parents pour leur soutien sans qui je n'y serais jamais arrivé.

Je dédie cette thèse et ces études de médecine à mon grand-père parti trop tôt...

Table des matières

Table des figures	20
Table des tableaux	20
Abréviations	21
1 Introduction	23
2 Matériel et méthodes	27
3 Résultats	34
4 Discussion	43
5 Conclusion	46
6 Références	46
Annexe 1 : Échelle de Fahn-Tolosa-Marin	51
Annexe 2 : Échelle PDQ-39	53
Annexe 3 : Échelle QUEST	55

Table des figures

Figure 1 - Représentation simplifiée des principales structures cérébrales impliquées dans le tremblement	24
Figure 2 – Représentation des nomenclatures du thalamus	25
Figure 3 – Étapes de la prise en charge thérapeutique d’un tremblement	26
Figure 4 – Photographie de l’interface Visualase durant une procédure	31
Figure 5 –Exemples d’imageries obtenues en perprocédure durant la création de la lésion par le system Visualase.	32
Figure 6 – Exemples d’imageries « métaboliques » en spectroscopie	32
Figure 7 – Résumé du parcours patient durant l’étude	33
Figure 8 – Diagramme de flux de l’étude	35
Figure 9 – Scores FTM globaux	37
Figure 10 – Sous scores FTM	38
Figure 11 - QUEST Summary Index	39
Figure 12 – PDQ-39 Summary Index	40

Table des tableaux

Tableau 1 – Caractéristiques des patients	36
Tableau 2 – Scores QUEST chez les 11 patients traités	39
Tableau 3 - Scores QUEST chez les 7 patients tremblement essentiel	39
Tableau 4 - Scores PDQ-39 chez les 11 patients traités	40
Tableau 5 - Scores PDQ-39 chez les patients tremblement essentiel	41
Tableau 6 – Effets indésirables	41

Abréviations

BIS : Indice bispectral

CA-CP : Commissure Antérieure – Commissure Postérieure

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DRT : Faisceau dentato-rubro-thalamique

FTM : Échelle de Fahn-Tolosa-Marin

FUS : Ultrasons focalisés

FXTAS : Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LITT : Laser Interstitial Thermal Therapy

MDS : Movement Disorder Society

MoCA : Échelle de la Montreal Cognitive Assessment

MP : Maladie de Parkinson

MS : Membre(s) Supérieur(s)

PDQ-39 : Échelle Parkinson's Disease Questionnaire 39

QUEST : Échelle Quality of Life in Essential Tremor

RAAC : Réhabilitation améliorée après chirurgie

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique

TE : Tremblement Essentiel

TH : Tremblement de Holmes

TN : Tremblement neuropathique

VIM : Noyau Ventral Intermédiaire et Médian du thalamus

VTA : Volume of tissue activated

1 Introduction

Le tremblement se définit comme un mouvement oscillatoire rythmique et involontaire d'une ou plusieurs parties du corps. Il est caractérisé sur le plan clinique par sa fréquence, ses composantes (de repos, d'action posturale, d'action cinétique ou d'action spécifique d'une tâche) et ses signes cliniques associés(1). L'ensemble de ces caractéristiques cliniques permettent le plus souvent d'évoquer un diagnostic étiologique selon les critères de la *Movement Disorder Society (MDS)* de 1998 révisés en 2018(1,2). Le tremblement essentiel (TE) est le plus fréquent, il affecterait 1% de la population générale et est probablement sous diagnostiqué(3). Il est classiquement décrit comme un tremblement d'action postural de fréquence rapide entre 8 et 12 Hz atteignant principalement les membres supérieurs (MS). Il peut également avoir une composante d'action cinétique et atteindre les membres inférieurs, le chef ou la voix(1). Le tremblement lié à la maladie de Parkinson (MP) est le deuxième tremblement le plus fréquent avec une prévalence estimée à 0.3% de la population générale(4). Il est classiquement décrit comme un tremblement de repos, de fréquence lente entre 4 et 6 Hz pouvant également avoir une composante d'action posturale et/ou cinétique(1). Viennent ensuite des tremblements plus rares d'étiologies variées (neuropathiques, cérébelleux, de Holmes, dystoniques, orthostatiques...) pouvant s'intégrer ou non dans des pathologies génétiques, métaboliques ou des lésions du système nerveux(1,2,5). Le tremblement est donc un symptôme fréquent dans la population générale et peut avoir un impact négatif majeur sur la qualité de vie(6).

Malgré une recherche intensive depuis de nombreuses années, la physiopathologie des tremblements reste mal comprise et est probablement différente en fonction de l'étiologie(7–9). Cinq structures majeures interviennent dans cette physiopathologie : le cortex cérébral (principalement les aires motrices et sensitives), les ganglions de la base (noyau lenticulaire et noyau caudé), le thalamus, le cervelet et certains noyaux du tronc cérébral (substantia nigra, noyau rouge et noyau olivaire inférieur). Toutes ces structures sont reliées entre elles grâce à de multiples boucles de régulations (*Figure 1*). Le tremblement serait la conséquence d'une dérégulation de certaines de ces boucles. Cependant actuellement, le *primum movens* de cette dérégulation et la région précise à l'origine du rythme entraînant le tremblement ne sont pas connus en dehors de rares cas de tremblements secondaires à une lésion cérébrale bien identifiée (ischémique, hémorragique, inflammatoire...). Dans le TE et la MP il existe une hyperactivité des circuits cérébello-thalamo-corticaux. Cependant cette hyperactivité serait en lien avec des mécanismes physiopathologiques différents en fonction de la pathologie. Dans la MP l'hyperactivité serait en lien avec un dysfonctionnement du pallidum secondaire à la déplétion

dopaminergique tandis que dans le TE elle serait en lien avec un dysfonctionnement du noyau dentelé secondaire à une déplétion GABAergique(8,9).

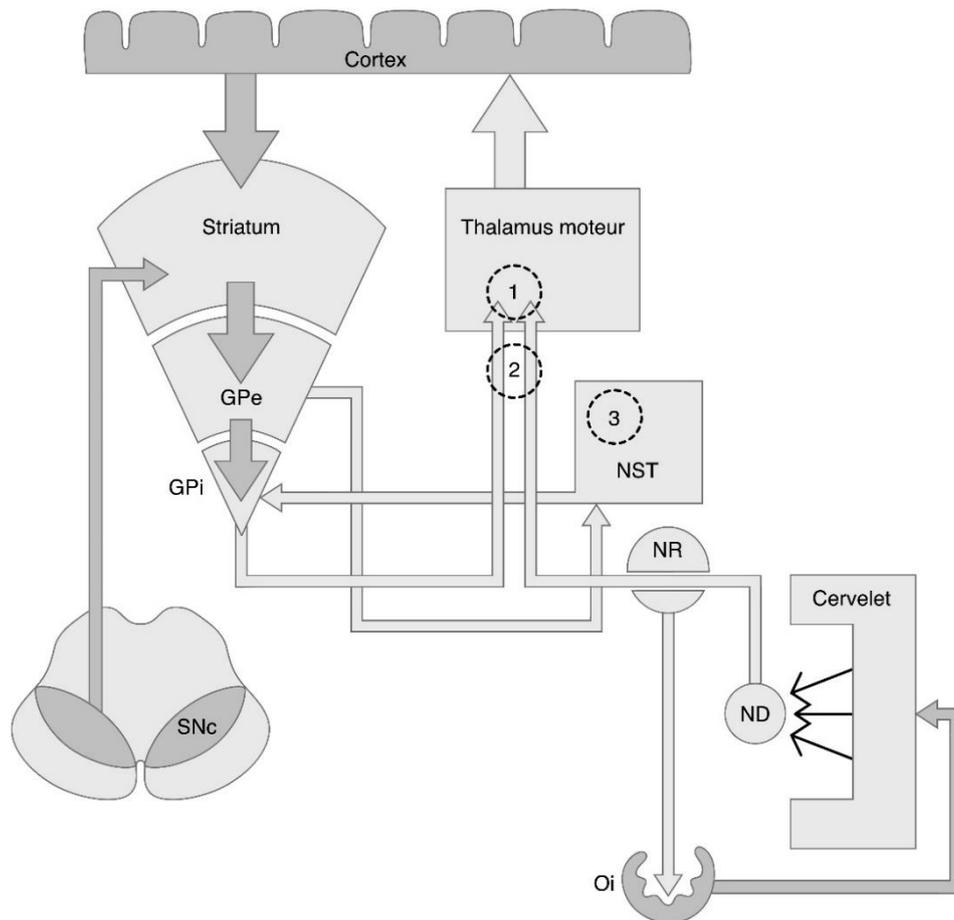


Figure 1 - Représentation simplifiée des principales structures cérébrales impliquées dans le tremblement d'après Apartis et al(10) (ND : noyau dentelé; SNc : substance noire pars compacta; GPi : globus pallidum interne; GPe : globus pallidum externe; NST : noyau sous-thalamique; NR : noyau rouge; Oi : olive inférieure)

L'idée de traiter les tremblements par des lésions cérébrales est finalement ancienne avec des travaux précurseurs chez l'animal et chez l'homme dès les années 1920-1930(11). Cependant l'année marquante est probablement 1951 lorsque le neurochirurgien américain *Irving Cooper* en sectionnant par erreur l'artère choroïdienne antérieure d'un patient durant une intervention se rendit compte de l'effet bénéfique de la lésion occasionnée (dans le thalamus) sur le tremblement controlatéral du patient. Cette découverte ouvrit la voie de la neurochirurgie fonctionnelle des mouvements anormaux qui se développa de manière exponentielle parallèlement au développement de la stéréotaxie et de la radio-chirurgie sous l'impulsion de nombreuses équipes multidisciplinaires à travers le monde (*Ernst Spiegel & Henry Wycis aux États-Unis, Lars Leksell en Suisse, Traugott Riechert & Rolf Hassler en Allemagne, Guillaume Guiot & Jean Talairach en France...*)(11,12). On estime qu'entre 1950 et 1970 plus de 37 000 thalamotomies auraient été pratiquées à travers le monde pour traiter des tremblements ou

d'autres mouvements anormaux. Néanmoins, la morbidité de ces procédures due aux difficultés de ciblage et de contrôle de la taille lésionnelle, la découverte de la L-DOPA en 1961 puis la découverte de la stimulation cérébrale profonde (SCP) en 1987 par *Alim Louis Benabid & Pierre Pollak* furent décroître de manière tout aussi exponentielle leur utilisation jusque récemment(4,11,13).

D'intenses recherches tant sur le plan clinique que physiopathologique ont fait de la SCP le traitement de référence des tremblements pharmaco-résistants(14). Ces recherches avec des enregistrements électro-physiologiques intracérébraux ont notamment mis en évidence dans le noyau Ventral Intermédiaire et Médian (VIM) du thalamus des populations de neurones capables de décharger à la même fréquence que le tremblement(7,8,15,16). Ces neurones désignés par certains auteurs sous le terme de « *cellules tremblantes* » expliqueraient l'effet bénéfique des thalamotomies et des stimulations thalamiques à hautes fréquences sur le tremblement. Cependant, ces « *cellules tremblantes* » du thalamus ne seraient pas le *primum movens* des tremblements mais simplement les vecteurs de signaux transmis par d'autres boucles de contrôle dérégulées en amont. Il est important de noter que la complexité du thalamus tant sur le plan cyto-architectural que sur le plan neuro-fonctionnel et l'absence de visibilité de sa segmentation sur les imageries usuelles ont donné lieu à l'élaboration de nombreuses nomenclatures peu superposables entraînant parfois une confusion dans l'interprétation des données de la littérature(17,18). Les deux nomenclatures les plus utilisées sont celles de *Hassler* et de *Hirai & Jones* (**Figure 2**). Dans ce travail nous utiliserons la nomenclature de *Hassler* et le VIM comme cible principale.

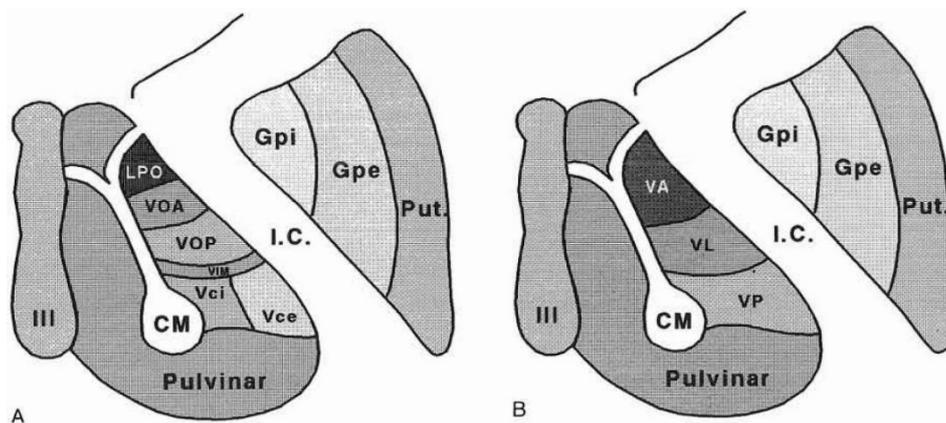


Figure 2 – Représentation des nomenclatures du thalamus d'après Burchiel et al(19).

A) Nomenclature d'Hassler. B) Nomenclature d'Hirai & Jones.

LPO : lateral polaris; *VOa* : ventralis oralis anterior; *Vop* : ventralis oralis posterior; *VIM* : ventralis intermedius; *Vci* : ventralis caudalis internus; *Vce* : ventralis caudalisexternus; *CM* : centrum medianum; *VA* : ventralis anterior; *VL* : ventralis lateralis; *VP* : ventralis posterior; *Gpi* : globus pallidum interne; *Gpe* : globus pallidum externe; *Put* : putamen; *IC* : capsule interne; *III* : 3^{ème} ventricule.

Quelle qu'en soit l'étiologie, la prise en charge d'un tremblement aujourd'hui repose sur trois lignes thérapeutiques (**Figure 3**)(20). Une première ligne comprenant les traitements médicamenteux plus ou moins associés à la toxine botulique. Une deuxième ligne reposant sur la SCP qui reste actuellement le traitement de référence des tremblements pharmaco-résistants, ce d'autant que de nombreuses autres cibles peuvent être stimulées en dehors du VIM en fonction de l'étiologie (pallidum interne, noyau sous-thalamique, zona incerta...)(14). Enfin, une troisième ligne en cas de tremblement pharmaco-résistant non éligible à la SCP qui repose principalement sur des thalamotomies unilatérales ayant pour cible principale le VIM. Les thalamotomies bilatérales du fait de leurs potentiels effets négatifs sur la cognition, le langage, l'équilibre et la marche restent pour le moment déconseillées(21). Ces thalamotomies peuvent être réalisées par radio-chirurgie ou plus récemment par ultrasons focalisés (FUS) guidés par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)(22). Les thalamotomies chirurgicales par électrocoagulation ou lyse chimique ont quasiment été abandonnées du fait des complications liées au manque de contrôle sur la taille lésionnelle. Cependant, la prise en charge d'un patient atteint de tremblement pharmaco-résistant et non éligible à la SCP en pratique reste un vrai challenge pour le clinicien. La radio-chirurgie reste peu précise, a un effet retardé de 3 à 6 mois et un risque d'hyper-répondeur non prévisible pouvant toucher 5 à 15% de patients occasionnant des déficits neurologiques graves parfois persistants(23). Les FUS guidés par IRM sont une technique récente prometteuse désormais validée dans le TE mais restant peu accessible en France et en Europe et ne pouvant être proposée aux patients sous anticoagulants ou ayant une densité osseuse du crâne trop élevée(24).

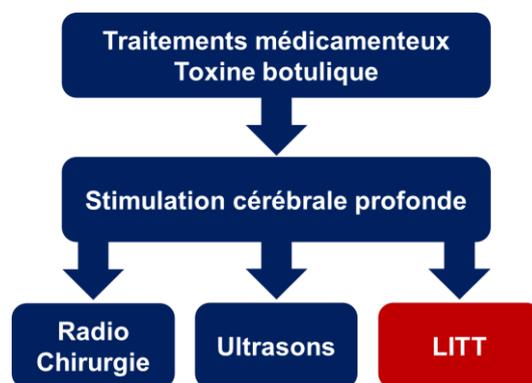


Figure 3 – Étapes de la prise en charge thérapeutique d'un tremblement

Récemment une nouvelle technologie a émergé permettant la réalisation de neurochirurgies lésionnelles mini-invasives par thermothérapie laser guidée par IRM : *Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT)*. La LITT a prouvé son efficacité et sa sécurité dans la prise en charge d'épilepsies lésionnelles pharmaco-résistantes et de tumeurs cérébrales(25,26). Cependant, seul un « case report » et une étude observationnelle sur 13 patients ont rapporté la sécurité et

l'efficacité de thalamotomies unilatérales par LITT dans la prise en charge de tremblements pharmaco-résistants(27,28). Dans cette étude pilote, nous proposons de confirmer l'intérêt et la sécurité des thalamotomies unilatérales par LITT dans la prise en charge de tremblements pharmaco-résistants handicapants non éligibles à la SCP en utilisant des évaluations du tremblement en aveugle, des évaluations de la qualité de vie, des évaluations neuropsychologiques et des évaluations en neuro-imagerie multimodale en pré et post procédure.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population

Les patients présentés dans cette étude ont été recrutés via les consultations de neurochirurgie et de neurologie du CHU Amiens-Picardie sur la période d'avril 2019 à aout 2021. Les critères d'inclusions étaient : un âge ≥ 18 ans et la présence d'un tremblement pharmaco-résistant handicapant avec une contre-indication ou un refus de la chirurgie par SCP. Les critères d'exclusion étaient : la présence de contre-indications à l'IRM, la présence de contre-indications à une anesthésie générale, la présence d'anomalies anatomiques cérébrales ne permettant pas l'intervention, l'impossibilité de donner son consentement libre et éclairé du fait de pathologies cognitives ou psychiatriques, la grossesse et l'allaitement. Les traitements antiagrégants et anticoagulants n'étaient pas une contre-indication si une fenêtre thérapeutique pouvait être réalisée sans risques majeurs en per procédure (la balance bénéfice-risque était laissée à l'appréciation de l'équipe médicale si nécessaire en concertation avec les cardiologues et les médecins vasculaires).

2.2 Évaluations cliniques initiales

Une fois l'étude proposée au patient et la lettre d'information remise lors d'une consultation de neurochirurgie ou de neurologie, celui-ci était convoqué en hôpital de jour pour réalisation d'un bilan initial. En dehors d'enregistrements vidéos et de certaines échelles, ce bilan se résumait principalement à celui réalisé en soins courants pour les SCP. Suite à ce bilan, le dossier du patient était discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) mouvement anormaux pour retenir ou non l'intervention et l'entrée dans l'étude.

Le bilan initial consistait en :

- 1) Une reprise de l'histoire de la maladie, des antécédents personnels et familiaux et de l'historique médicamenteux pour s'assurer du caractère pharmaco-résistant du

tremblement. Le tremblement était considéré comme pharmaco-résistant si le patient avait essayé au moins 3 médicaments sans efficacité ou avec une mauvaise tolérance à des doses efficaces.

- 2) Une évaluation clinique complète et du tremblement par un neurologue expert en mouvements anormaux pour s'assurer du diagnostic étiologique.
- 3) La réalisation de vidéos du tremblement des MS dans différentes circonstances (au repos, à l'action posturale, à l'action cinétique et lors d'épreuves d'écriture et de dessin). Les enregistrements vidéos évaluaient également le tremblement du chef et le tremblement vocal. Ces vidéos permettaient ensuite à un autre neurologue de coter en aveugle l'intensité du tremblement sur une échelle de Fahn–Tolosa–Marin (FTM) modifiée (*Annexe 1*)(29). Chaque composante (repos, action posturale, action cinétique) du tremblement de chaque MS était cotée de 0 à 4 (0 : *aucun* ; 1 : *léger, peut-être intermittent* ; 2 : *amplitude modérée, peut-être intermittent* ; 3 : *amplitude marquée* ; 4 : *amplitude sévère*) et trois dessins réalisés avec chacune des mains sans appui étaient également cotés de 0 à 4 (0 : *normal* ; 1 : *légèrement tremblant, peut traverser des lignes parfois* ; 2 : *modérément tremblant ou croise les lignes fréquemment* ; 3 : *Accomplit la tâche avec beaucoup de difficulté, beaucoup d'erreurs* ; 4 : *Impossible de terminer le dessin*). Ceci permettait d'obtenir un score FTM total de sévérité du tremblement sur les deux MS cotés sur 48 ainsi que des sous-scores pour chaque membre et chaque composante du tremblement.
- 4) La réalisation d'auto-questionnaires concernant la qualité de vie validés dans la MP et le TE : Le Parkinson's Disease Questionnaire 39 (PDQ39) (*Annexe 2*) composé de 39 questions regroupées en 8 dimensions (*mobilité, activités de la vie quotidienne, bien-être affectif, gêne psychologique, soutien social, troubles cognitifs, communication et inconfort physique*)(30). Chaque item était coté de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale) par le patient. Pour chaque dimension, on divisait la somme des scores de chaque item par 4 puis on multipliait par le nombre d'items dans la dimension. En multipliant le tout par 100, on obtenait un score allant de 0% (normal) à 100% (perturbation maximale) pour chaque dimension. On calculait également le score PDQ-39 total en additionnant les 8 sous-scores et en les divisant par 8. Le Quality of Life in Essential Tremor (QUEST) (*Annexe 3*) composé de 30 questions regroupées en 6 dimensions (*communication, travail / finances, loisirs, état physique et état psychique*)(31). Chaque item était coté par le patient de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le principe de calcul des sous-scores et du score QUEST total était le même que celui décrit ci-dessus pour la PDQ-39.

- 5) La réalisation d'un bilan neuropsychologique standardisé(32) avec un neuropsychologue qui comportait :
- a. Une évaluation de l'efficacité cognitive globale par l'échelle de la Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(33)
 - b. Une évaluation des fonctions instrumentales :
 - i. Exploration visuo-spatiale par le test de barrages d'Albert
 - ii. Dénomination orale par l'échelle BNT (ou DO80 selon l'âge)
 - iii. Capacités visuo-constructives par le test de la figure de Rey (ou Benton si le tremblement rendait impossible la copie)
 - c. Une évaluation des capacités mnésiques :
 - i. Mémoire épisodique verbale par les test RL/RI-16
 - ii. Mémoire épisodique visuelle par le test des portes
 - iii. Mémoire à court-terme et de travail par l'évaluation des empan
 - d. Une évaluation des fonctions exécutives :
 - i. Capacités de flexibilité mentale par le TMT B
 - ii. Capacités d'inhibition par le test de Stroop
 - iii. Capacités d'évocation lexicale littérale et catégorielle par lettre "p" et "animaux" à deux minutes.
 - iv. Ralentissement par TMT, subtest des Codes (version orale si tremblement trop important) et Stroop
 - e. Une évaluation de la thymie :
 - i. Apathie par l'échelle de Starkstein(34)
 - ii. Dépression par l'échelle de Montgomery-Asberg Depression Scale(35)
 - iii. Anxiété par l'échelle de Goldberg(36)

2.3 Procédure opératoire

2.3.1 Procédure stéréotaxique

Les premières étapes de la procédure étaient celles d'une neurochirurgie stéréotaxique classique déjà décrites en détail ailleurs(37,38). Brièvement, une ou deux semaines avant l'intervention le patient réalisait un scanner et une IRM cérébrale (3 Tesla) sous anesthésie générale. Grâce à ces examens et au logiciel ROSANA (Zimmer Biomet) une trajectoire était programmée pour que le robot ROSA (Zimmer Biomet) puisse placer une sonde dans le VIM. Les coordonnées du VIM étaient calculées grâce au diagramme de Guiot-Talairach (3/12^{ème} par rapport au plan Commissure Antérieure / Commissure Postérieure (CA-CP), +11 mm par rapport à la paroi

latérale du 3^{ème} ventricule et sur la ligne CA-CP)(39). Le jour de l'intervention, le patient était sous anesthésie générale. Une fois la cadre de Leksell fixé sur la tête du patient et raccordé au bras du robot ROSA, un scanner 3D (O-arm Surgical Imaging System, Medtronic) était réalisé permettant au robot de recalculer la bonne trajectoire en comparant les imageries pré et peropératoire. Un trou de foret de 3.2 mm était réalisé puis le robot descendait le guide selon la trajectoire prédéfinie. Une fois le guide en place, une électrode de stimulodétection (FHC) était descendue dans la cible pour réalisation des enregistrements physiologiques perprocédure. L'anesthésie du patient était alors diminuée et sa profondeur monitorée grâce à l'indice bispectral (BIS)(40).

Des enregistrements étaient réalisés grâce aux différents plots de l'électrode au repos et lors de mouvements passifs du poignet, du coude et de l'épaule controlatéraux par un examinateur. La présence d'oscillations bêtas entre 13 et 30 Hz et la majoration de ces oscillations lors des mouvements passifs controlatéraux permettaient de confirmer le bon positionnement dans le VIM(41,42). Enfin, une stimulation à haute fréquence jusque 5 ou 6 mA en surveillant l'absence de rigidité, de tremblement ou de dystonie permettait de s'assurer de l'absence d'effets indésirables et notamment l'absence d'atteinte de la capsule interne et du faisceau pyramidal. La visualisation du VTA (volume of tissue activated) sur les imageries grâce au logiciel GUIDE XT (BrainLab) en utilisant les valeurs de stimulation maximale sans effets indésirables permettait d'estimer la taille lésionnelle maximale à ne pas dépasser(43). L'électrode était ensuite enlevée puis remplacée jusqu'à la zone définie par une fibre optique de 3 mm de diamètre (Medtronic).

2.3.2 Procédure lésionnelle

Pour le second temps de la procédure, le patient était transporté à l'IRM (1.5 Tesla) toujours sous anesthésie générale. Une fois dans l'IRM la fibre optique était connectée au system Visualase (Medtronic) comportant une source laser Nd-YAG (15 W, 960 nm), un système de refroidissement avec circulation d'eau et une station de contrôle (*Figure 4*). Une fois la station connectée à l'IRM, celle-ci permettait la réalisation d'une cartographie thermique cérébrale en temps réel (*Figure 5*)(44). Une lésion de 5 à 6 mm (en se basant sur les données électrophysiologies per opératoires et le VTA) était alors programmée sur la station à l'endroit de la sonde et la lésion était créée en respectant le protocole Visualase à savoir 1 ou 2 minutes à 10% de la puissance, puis 1 ou 2 minutes à 15% de la puissance et en fonction 1 ou 2 minutes à 20% de la puissance. La cartographie thermique en temps réel permettait de stopper automatiquement la procédure si la température en dehors des contours de la lésion programmée ou au niveau de points de contrôles prédéfinis devenait supérieure à 50°C. Entre chaque étape

d'une ou deux minutes, la source laser et la cartographie thermique étaient stoppées pour permettre la réalisation de séquences IRM de contrôle (diffusion b1000 et T2 FLAIR)(45). En complément des séquences IRM morphologiques, des séquences de spectroscopie par résonance magnétique (SRM) des protons étaient également réalisées permettant une imagerie « métabolique » de la lésion (**Figure 6**). Une fois la procédure terminée, la sonde était enlevée, le patient réveille et extubé puis transporté en réanimation pour surveillance. Le patient restait ensuite quelques jours en neurochirurgie puis regagnait son domicile.



Figure 4 – Photographie de l’interface Visualase durant une procédure (pour plus d’information, voir la vidéo de présentation réalisée par Medtronic <https://youtu.be/8uKZMTnsyR8>)

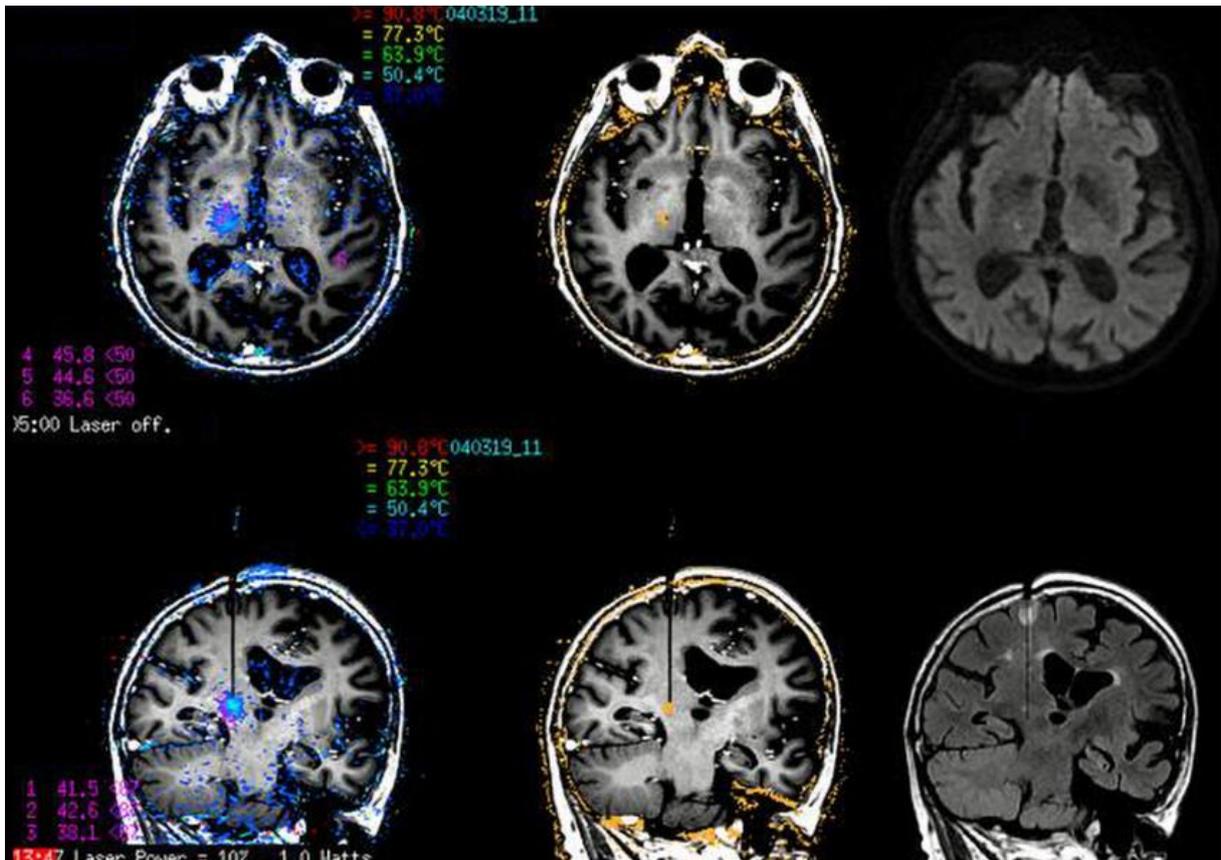


Figure 5 – Exemples d’imageries obtenues en perprocédure durant la création de la lésion par le system Visualase. En haut coupes axiales, en bas coupes frontales obliques dans le plan de la sonde en place dans le VIM du thalamus droit. À gauche cartographie thermique en temps réel. Au milieu taille de la lésion créée estimée par les algorithmes Visualase. À droite séquences IRM morphologiques diffusion b100 (en haut) et T2 FLAIR (en bas)

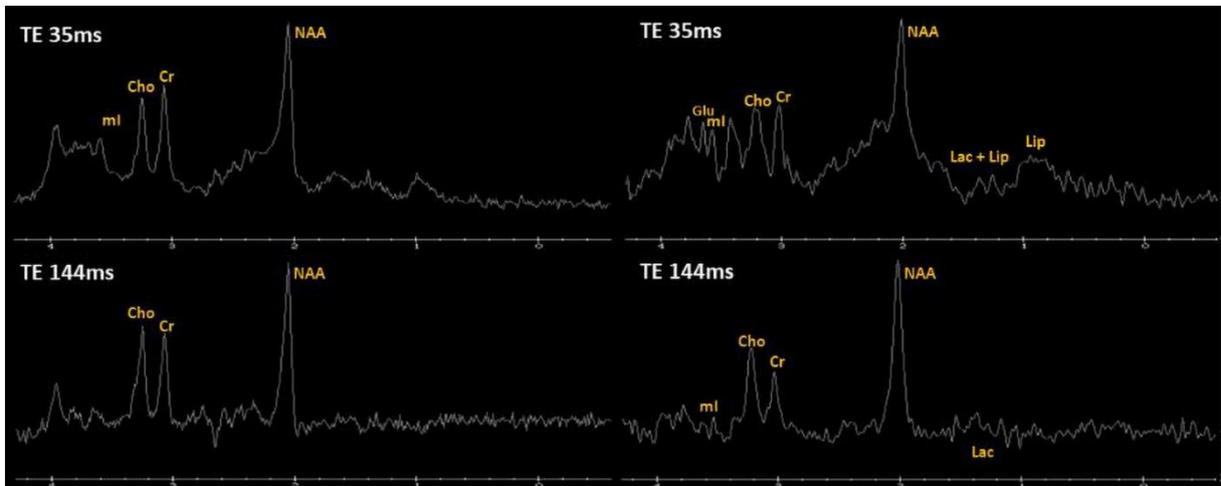


Figure 6 – Exemples d’imageries « métaboliques » en spectroscopie par résonance magnétique (SRM) des protons obtenues en perprocédure au niveau de la lésion. En haut spectres avec temps d’écho de 35 ms, en bas spectres avec temps d’écho de 144 ms. À gauche spectres en début de procédure avant mise en route du laser. À droite spectres en fin de procédure. Glu : Glutamate; Lac : Lactate; ml : Myo-Ionositol; Cho : Choline; Cr : Créatine; Lip : phospholipides.

2.4 Évaluations cliniques secondaires

Les évaluations cliniques secondaires consistaient en une surveillance post opératoire durant 2 ou 3 jours. Une consultation de neurochirurgie à 1 mois et à 6 mois avec examen clinique et recueil des effets indésirables. Une IRM cérébrale multimodale de contrôle à 6 mois pour s'assurer de l'absence d'anomalies et vérifier la taille de la lésion créée sur la séquence T1 + gadolinium. Une consultation de neurologie à 3 mois et à 12 mois avec examen clinique, recueil des effets indésirable, réalisation de vidéos du tremblement pour évaluation de l'échelle FTM en aveugle par un autre neurologue, réalisation des auto-questionnaires de qualité de vie PDQ-39 et QUEST et à 12 mois réalisation d'un nouveau bilan neuropsychologique standardisé pour s'assurer de l'absence de détérioration cognitive. La *Figure 7* résume le parcours du patient durant l'étude. À noter que dans la mesure du possible les traitements médicamenteux interagissant avec le tremblement n'ont pas été modifiés tout au long de l'étude pour ne pas interférer avec les évaluations.



Figure 7 – Résumé du parcours patient durant l'étude.

2.5 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la variation du score FTM global du MS controlatéral à l'intervention à 3 mois comparé au score préopératoire. Ce score était coté sur les vidéos par un neurologue expert en aveugle (le neurologue ne connaissait pas le statut du patient, ni le côté de la procédure).

2.6 Critères de jugements secondaires

Les critères de jugements secondaires étaient : le recueil des effets indésirables, la variation des scores sur les échelles de qualité de vie PDQ-39 et QUEST à 3 mois et à 12 mois comparé aux

scores préopératoires, la variation du score FTM total du MS controlatéral à l'intervention à 12 mois comparé aux scores préopératoire et à 3 mois (évalué en aveugle), l'évaluation cognitive sur le bilan neuropsychologique standardisé et l'échelle de la MoCA à 12 mois comparé aux scores préopératoires et enfin la corrélation entre la taille de la lésion créée en perprocédure et la taille de la lésion effective sur l'IRM cérébrale T1 + gadolinium à 6 mois.

2.7 Éthique

L'étude a été déclarée à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU Amiens-Picardie. Chaque patient participant a reçu une information orale et écrite et a donné son consentement libre et éclairé de manière orale et écrite. Par ailleurs chaque patient a donné son autorisation écrite pour la réalisation des vidéos et leur utilisation dans le cadre de l'étude ainsi que dans le cadre pédagogique. Le system Visualase de Medtronic a obtenu le marquage CE en 2017 et une autorisation de mise sur le marché européenne en 2018 pour « création de toute lésion cérébrale ».

2.8 Statistiques

Les variables quantitatives ont été présentées avec leur moyenne et écart-type. Les variables qualitatives avec leurs effectifs et pourcentages. Le test non-paramétrique des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les variables quantitatives d'intérêt (scores FTM, QUEST et PDQ-39). Le test non paramétrique de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Le test de Spearman a été utilisé pour étudier les corrélations. Le seuil de significativité a été retenu pour $p < 0.05$. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 21 (IBM corporation).

3 Résultats

Le diagramme de flux de l'étude est présenté *Figure 8*. Quarante-neuf bilans préopératoires ont été réalisés et 22 indications de thalamotomies unilatérales par LITT ont été retenues soit un taux de refus de 55.1%. Pour 20 patients (74.1%) l'origine du refus était une pharmacologie résistance du tremblement non prouvée pour laquelle des adaptations thérapeutiques ont été possibles. Sur les 22 patients retenus, 11 ont déjà été opérés et sont inclus dans la présente étude et 11 patients sont en attente de chirurgie.

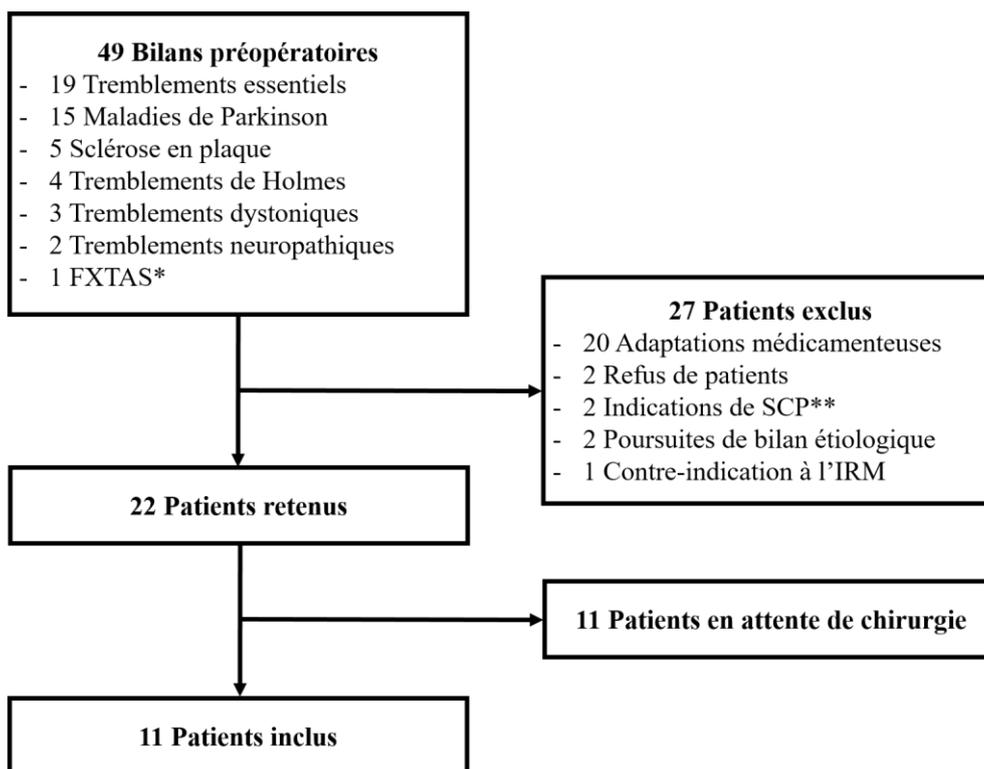


Figure 8 – Diagramme de flux de l'étude. *FXTAS : *Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*), **SCP : *Stimulation cérébrale profonde*.

Le **Tableau 1** résume les caractéristiques des 11 patients traités. Le sex ratio (H/F) était de 0.83, la moyenne d'âge de 65.2 (± 18.3) ans et la durée d'évolution de la maladie de 21.4 (± 21.2) ans. Sept (63.6%) patients présentaient un TE avec dans ce sous-groupe une moyenne d'âge de 67.7 (± 13.3) ans et une durée d'évolution de la maladie de 31.3 (± 20.7) ans. Neuf (81.8%) patients avaient une main dominante droite et la thalamotomie était réalisée du coté controlatérale à la main dominante chez 10 (90.9%) patients. La durée moyenne totale de la procédure (de l'entrée au bloc opératoire à la sortie de la salle d'IRM extubé) était de 6h51 (± 45 min) avec une durée moyenne au bloc opératoire de 3h57 (± 28 min) et une durée moyenne dans la salle d'IRM de 2h53 (± 28 min).

Tableau 1 – Caractéristiques des patients

Sexe	Age	Comorbidités	Diagnostic	Durée d'évolution (années)	Traitements Anti trémorigènes	Latéralité	Procédure
F	86	HTA	MP	6.0	ALPRAZOLAM LORAZEPAM	G	Thal. D
M	64	HTA, diabète, dyslipidémie, SAOS, tabagisme sévère	TE	14.0	PROPRANOLOL PRIMIDONE SIFROL	G	Thal. D
F	82	Tabagisme actif	TE	30.0	PROPRANOLOL PRIMIDONE PREGABALINE	D	Thal. G
M	76	HTA, dyslipidémie	TE	60.0	BISOPROLOL PRIMIDONE PREGABALINE	D	Thal. G
F	23	Sleeve gastrectomy	TH (post encéphalopathie de Gayet-Wernicke)	0.6	LEVOTONINE CLONAZEPAM	D	Thal. G
M	70	Dyslipidémie	TN (PIDC)	2.5	PROPRANOLOL	D	Thal. D
F	64	Dyslipidémie, tabagisme sévère	TH (post hématome mésentérique)	6.8	PIRACETAM OXAZEPAM	D	Thal. G
F	75	Aucune	TE	60.0	-	D	Thal. G
M	68	Méningiome pariétal gauche	TE	20.0	-	D	Thal. G
M	68	HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme sévère, AVC ischémique	TE	10.0	BETAXOLOL	D	Thal. G
F	41	Dyslipidémie, obésité, AVC	TE	25.0	-	D	Thal. G

AVC : Accident vasculaire cérébral ; D : Droite ; G : Gauche ; HTA : Hypertension artérielle ; MP : Maladie de Parkinson ; PIDC : Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; TE : Tremblement essentiel ; Thal : thalamotomie ; TH : Tremblement de Holmes ; TN : Tremblement neuropathique.

La **Figure 9A** présente les scores FTM globaux du membre supérieur controlatéral à la thalamotomie en préopératoire et à 3 mois post opératoire chez les 11 patients traités. Le score FTM global moyen évalué sur vidéos en aveugle était de 16.9 (± 3.3) en préopératoire contre 5.9 (± 3.9) en post opératoire à 3 mois soit une diminution de 65.1% ($p=0.003$). Dans le sous-groupe des patients atteints de TE, le score FTM global moyen était de 15.3 (± 2.6) en préopératoire contre 4.4 (± 2.6) en post opératoire à 3 mois soit une diminution de 71.2% ($p=0.018$) (**Figure 9B**). Les sous-scores FTM concernant les différentes composantes du tremblement et les dessins étaient également diminués de manière significative à 3 mois post opératoire excepté la composante de repos dans le sous-groupe des patients atteints de TE (**Figure 10**).

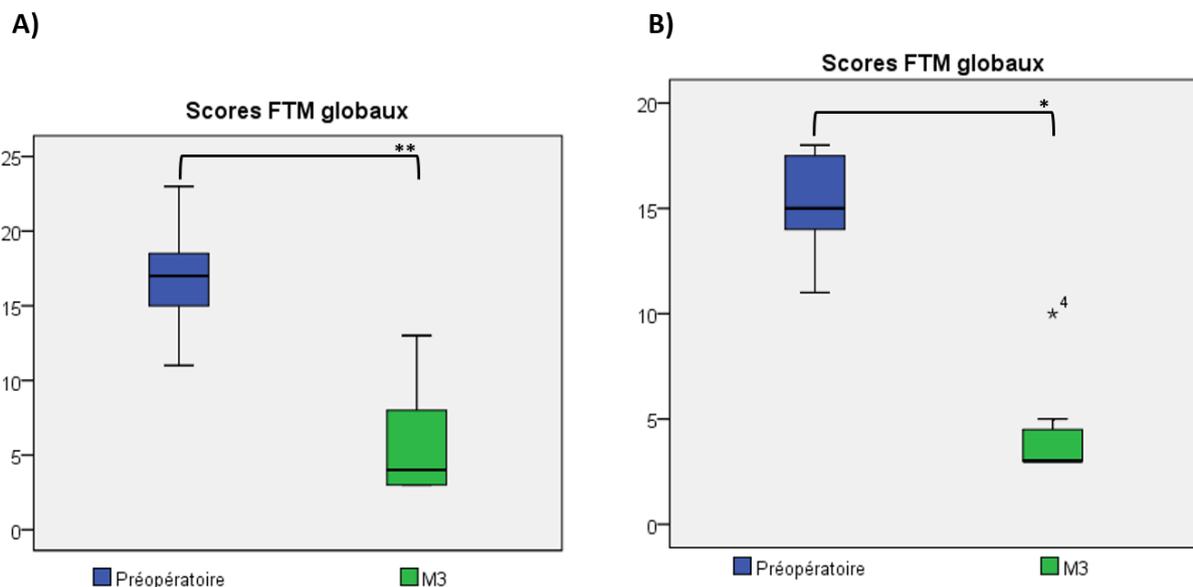


Figure 9 – Scores FTM globaux en préopératoire et à 3 mois post opératoire.

A) Totalité des patients traités. B) Sous-groupe des patients atteints de tremblement essentiel. *Résultat significatif $p < 0.05$. **Résultat significatif $p < 0.01$.

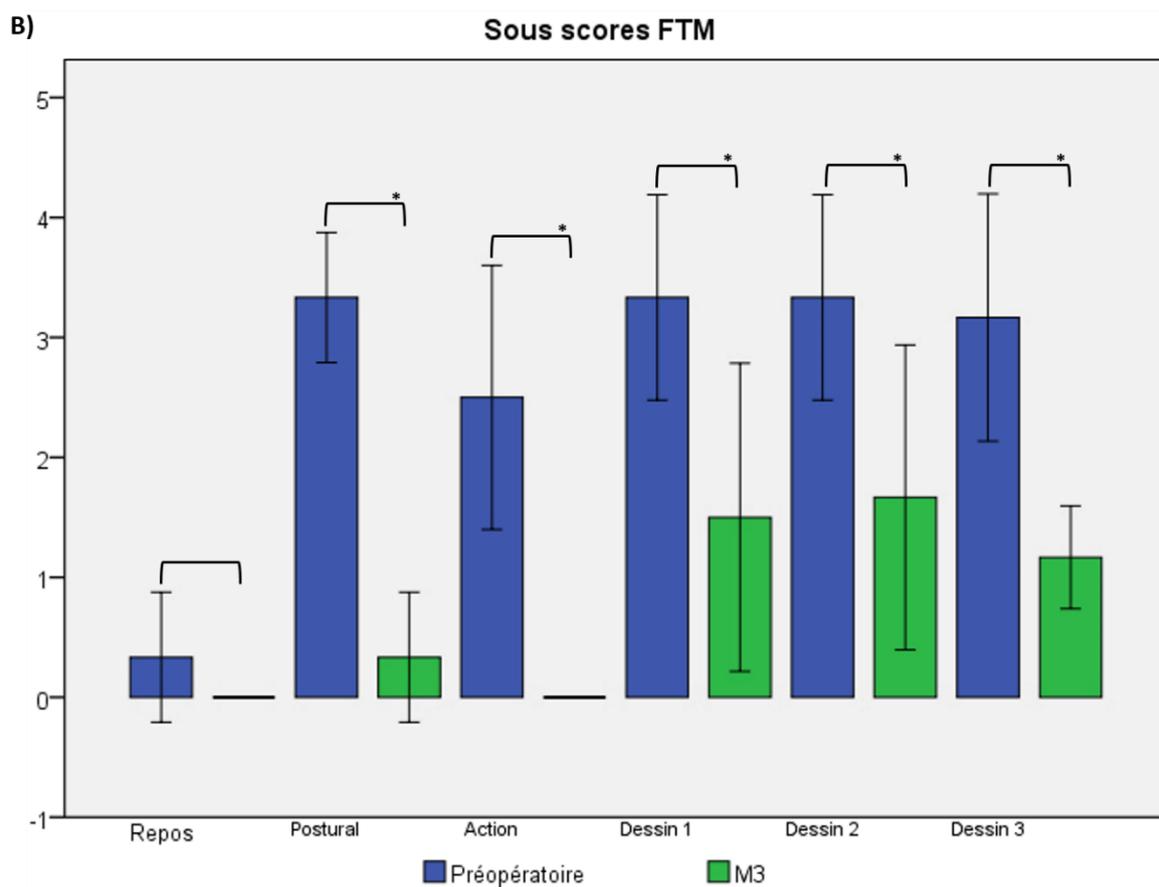
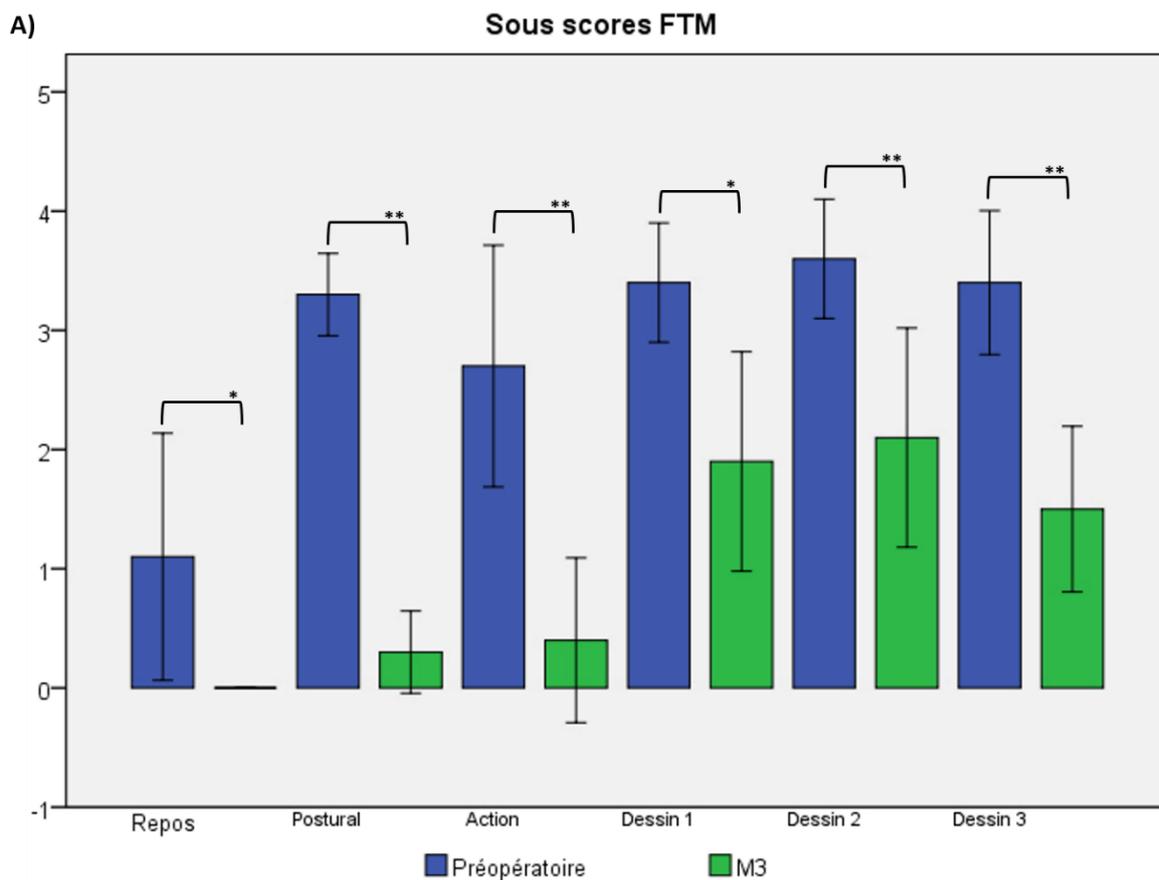


Figure 10 – Sous scores FTM en préopératoire et à 3 mois post opératoire. A) Totalité des patients traités. B) Sous-groupe des patients atteints de tremblement essentiel. *Résultat significatif $p < 0.05$. **Résultat significatif $p < 0.01$.

La **Figure 11A** présente l'évolution du QUEST Summary Index en préopératoire et à 3 mois post opératoire chez les 11 patients traités. Le QUEST Summary Index moyen était de 48.8 (± 13.1) en préopératoire contre 22.5 (± 13.5) en post opératoire à 3 mois soit une diminution de 53.9% ($p=0.012$). Dans le sous-groupe des patients atteints de TE, le QUEST Summary Index moyen était de 47.7 (± 11.8) en préopératoire contre 21.0 (± 13.8) en post opératoire à 3 mois soit une diminution de 56.0% ($p=0.028$) (**Figure 11B**). Le **Tableau 2** résume l'évolution des sous-scores de qualité de vie selon l'échelle QUEST en pré et post opératoire à 3 mois chez les 11 patients traités. Les dimensions physiques et psychiques étaient améliorées de manière significative. Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des patients atteints de TE (**Tableau 3**).

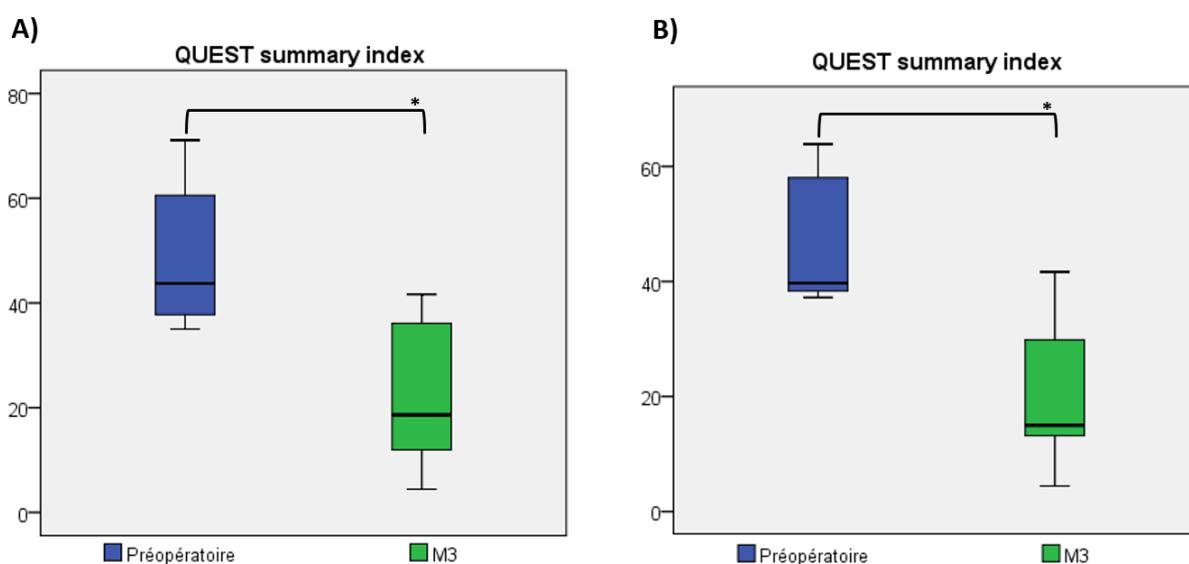


Figure 11 - QUEST Summary Index en préopératoire et à 3 mois post opératoire. A) Totalité des patients traités. B) Sous-groupe des patients tremblement essentiel. *Résultat significatif $p < 0.05$.

Tableau 2 – Scores QUEST pré et post opératoire (M3) chez les 11 patients traités

Items QUEST	Pré opératoire (M0)	Post opératoire (M3)	p-value
Communication	38.3 (± 28.9)	21.6 (± 26.1)	0.147
Travail / Finances	25.4 (± 18.5)	12.9 (± 22.5)	0.138
Loisirs	46.6 (± 29.2)	23.3 (± 27.4)	0.109
Physique	76.4 (± 16.6)	28.3 (± 24.7)	0.005*
Psychique	56.9 (± 17.4)	26.4 (± 18.0)	0.013*

*Résultat significatif avec $p < 0.05$

Tableau 3 - Scores QUEST pré et post opératoire (M3) chez les 7 patients tremblement essentiel

Items QUEST	Pré opératoire (M0)	Post opératoire (M3)	p-value
Communication	44.0 (± 30.3)	25.0 (± 28.1)	0.102
Travail / Finances	24.4 (± 21.8)	16.6 (± 26.2)	0.528
Loisirs	41.7 (± 29.7)	21.4 (± 31.1)	0.207
Physique	69.4 (± 13.0)	21.4 (± 15.6)	0.018*
Psychique	58.7 (± 13.6)	20.6 (± 17.3)	0.018*

*Résultat significatif avec $p < 0.05$

La **Figure 12A** présente l'évolution du PDQ-39 Summary Index en préopératoire et à 3 mois post opératoire chez les 11 patients traités. Le PDQ-39 Summary Index moyen était de 42.2 (± 12.1) en préopératoire contre 31.8 (± 13.1) en post opératoire à 3 mois soit une diminution de 24.6% ($p=0.010$). Dans le sous-groupe des patients atteints de TE, le PDQ-39 Summary Index moyen était de 37.6 (± 7.9) en préopératoire contre 27.5 (± 13.4) en post opératoire à 3 mois soit une diminution de 26.9% ($p=0.028$) (**Figure 12B**). Le **Tableau 4** résume l'évolution des sous-scores de qualité de vie selon l'échelle PDQ-39 en pré et post opératoire à 3 mois chez les 11 patients traités. Les dimensions activité de la vie quotidienne et gêne psychologique étaient améliorées de manière significative. Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des patients atteints de TE (**Tableau 5**).

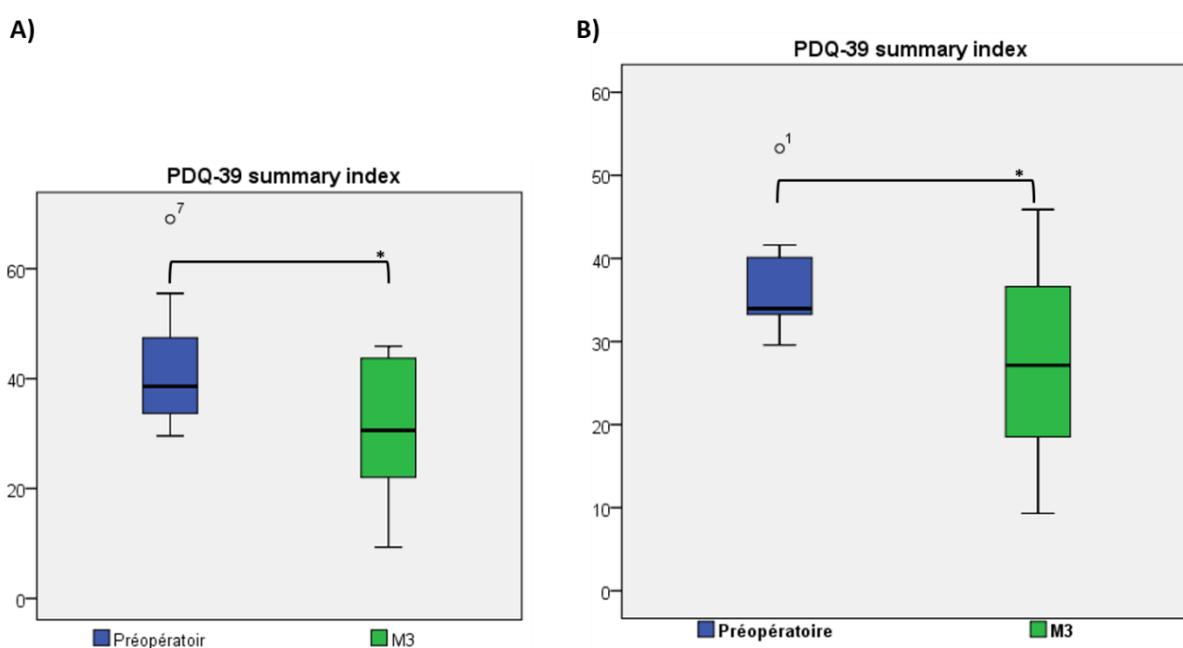


Figure 12 – PDQ-39 Summary Index en préopératoire et à 3 mois post opératoire. A) Totalité des patients traités. B) Sous-groupe des patients tremblement essentiel. *Résultat significatif $p < 0.05$.

Tableau 4 - Scores PDQ-39 pré et post opératoire e (M3) chez les 11 patients traités

Items PDQ-39	Pré opératoire (M0)	Post opératoire (M3)	p-value
Mobilité	51.1 (± 30.5)	40.7 (± 23.5)	0.083
Activités de la vie quotidienne	66.6 (± 22.0)	40.5 (± 28.3)	0.003**
Bien-être affectif	49.2 (± 21.9)	39.4 (± 21.8)	0.284
Gêne psychologique	61.4 (± 16.5)	36.9 (± 22.1)	0.006**
Soutien social	14.4 (± 14.0)	17.4 (± 20.6)	0.796
Troubles cognitifs	23.3 (± 17.7)	22.2 (± 14.1)	0.798
Communication	37.1 (± 29.7)	31.1 (± 22.1)	0.438
Inconfort physique	34.1 (± 21.2)	26.5 (± 17.0)	0.233

*Résultat significatif avec $p < 0.05$

**Résultat significatif avec $p < 0.01$

Tableau 5 - Scores PDQ-39 pré et post procédure (M3) chez les patients tremblement essentiel

Items PDQ-39	Pré opératoire (M0)	Post opératoire (M3)	p-value
Mobilité	33.6 (±18.9)	31.4 (±14.2)	0.400
Activités de la vie quotidienne	58.9 (±10.0)	28.6 (±16.2)	0.017*
Bien-être affectif	37.5 (±11.3)	35.1 (±26.3)	0.865
Gêne psychologique	62.5 (±13.5)	33.9 (±27.0)	0.018*
Soutien social	14.3 (±12.5)	20.2 (±24.9)	0.672
Troubles cognitifs	24.1 (±15.1)	19.6 (±9.8)	0.596
Communication	35.7 (±28.8)	29.8 (±22.5)	0.673
Inconfort physique	34.5 (±26.0)	21.4 (±17.9)	0.109

*Résultat significatif avec $p < 0.05$

**Résultat significatif avec $p < 0.01$

Concernant l'auto évaluation du tremblement du membre supérieur controlatéral à la thalamotomie par le patient, en préopératoire 11 (100%) rapportaient avoir un tremblement marqué ou sévère. A 3 mois post opératoire, 8 (72.7%) rapportaient ne plus avoir de tremblement et 3 (27.3%) avoir un tremblement léger ou modéré ($p < 0.01$). Il n'y avait pas de modifications significatives de l'auto évaluation concernant le tremblement du membre supérieur homolatéral à la thalamotomie, le tremblement du chef ou le tremblement vocal. Les analyses ne retrouvaient pas de corrélation significative entre la diminution du score FTM global et la diminution des QUEST et PDQ-39 summary index.

Les effets indésirables rencontrés sont rapportés **Tableau 6**. Il s'agissait principalement de troubles proprioceptifs au niveau de l'hémicorps controlatéral à l'intervention régressifs spontanément en moins de 2 semaines et n'ayant pas nécessité de prise en charge particulière chez 8 patients (72.7%). Un patient (9.1%) a présenté un déficit moteur du membre inférieur controlatéral à l'intervention régressif mais ayant nécessité une prise en charge en hôpital de jour de médecine physique et réadaptation durant 3 semaines. Aucune complication chirurgicale ou anesthésique n'a été rencontrée. Deux patients (18.2%) ont initialement refusés de continuer le suivi devant l'absence de symptomatologie et la diminution du tremblement suite à l'intervention.

Tableau 6 – Effets indésirables

Type	n (%)
Aucun	2 (18.2%)
Troubles proprioceptifs régressifs (< 15 jours) de l'hémicorps controlatéral à la thalamotomie	5 (45.5%)
Troubles proprioceptifs et moteurs régressifs (< 15 jours) de l'hémicorps controlatéral à la thalamotomie	3 (27.3%)
Dysarthrie transitoire (< 5j)	1 (9.1%)
Monoparésie inférieure controlatérale à la thalamotomie régressive avec rééducation en 1 mois	1 (9.1%)

Les données préliminaires (non présentées) du suivi à 12 mois post procédure uniquement disponibles pour 5 patients actuellement semblent montrer la persistance des effets bénéfiques sur le tremblement et la qualité de vie. Par ailleurs il ne semble pas y avoir d'effets négatifs sur le plan neuropsychologique.

La **Figure 13** rapporte un exemple de résultat obtenu sur les séquences IRM morphologiques diffusion b1000 et T2 FLAIR en fin de procédure et 6 mois après la procédure. En perprocédure l'imagerie diffusion b1000 est la première à se positiver avec apparition d'un hyper signal au niveau de la lésion. L'imagerie T2 FLAIR se positive tardivement voire pas du tout lors de la procédure. A 6 mois post procédure, l'imagerie diffusion b1000 se négative et l'imagerie T2 FLAIR laisse apparaître un hyper signal séquellaire au niveau du thalamus. Enfin l'imagerie T1 avec injection intraveineuse de gadolinium à 6 mois post procédure laisse apparaître un hypo signal généralement sans prise de contraste au niveau de la lésion (**Figure 14**). Des travaux sont en cours pour évaluer la corrélation entre la lésion programmée en perprocédure et la lésion effective à 6 mois ainsi que sa localisation par rapport au VIM et au faisceau dentato-rubro-thalamique (DRT).

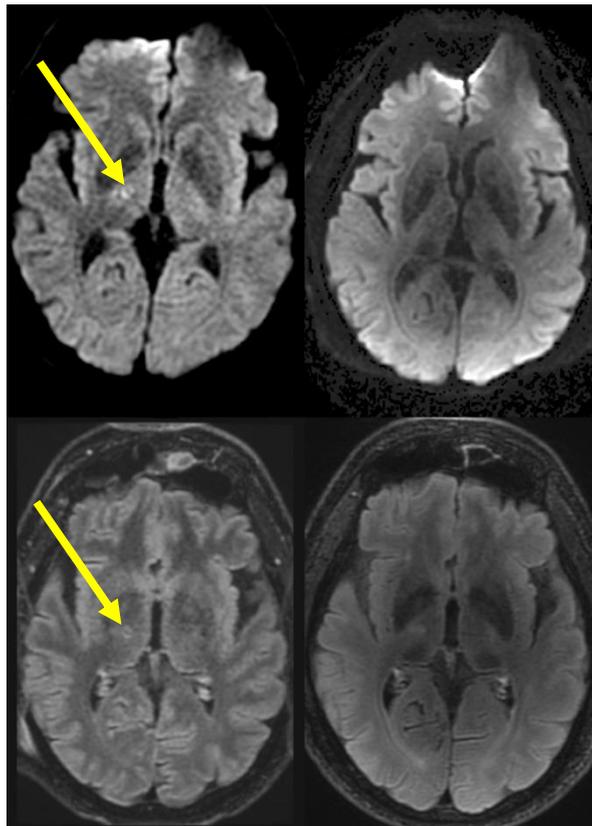


Figure 13 – Exemples d'imageries IRM obtenues en fin de procédure et à 6 mois postprocédure. En haut séquences diffusion b1000, en bas séquences T2 FLAIR. À gauche en post procédure, à droite à 6 mois post procédure. Les flèches jaunes indiquent l'emplacement de la thalamotomie.

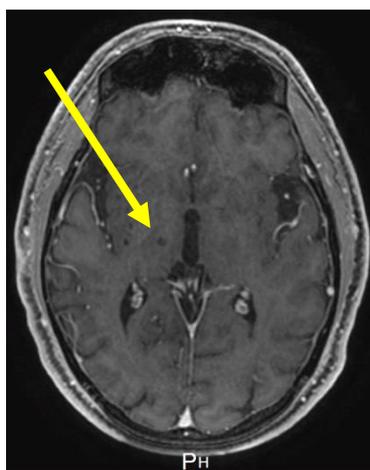


Figure 14 – Exemple d’imagerie IRM T1 + gadolinium obtenue à 6 mois postoprocédure. On note la présence d’un hyposignal de 5.2 mm de grand axe au niveau du thalamus droit (flèche jaune).

4 Discussion

Nos résultats confirment la faisabilité et la sécurité de la LITT pour la réalisation de thalamotomies unilatérales dans le cadre de tremblements pharmaco-résistants handicapants non éligibles à la SCP. Aucune complication grave n’a été rencontrée. Les seuls effets indésirables rapportés ont été des troubles proprioceptifs et/ou moteurs du côté controlatéral à l’intervention tous résolutifs en quelques semaines et n’ayant pas nécessité de prolongation de l’hospitalisation ni de ré-hospitalisation à l’exception d’un patient. Néanmoins, ces troubles proprioceptifs fréquents en post opératoire nous encouragent à mettre en place de manière systématique dans le parcours patient une prise en charge ergothérapique pour améliorer la récupération et le confort du patient les semaines suivant la procédure dans un objectif de réhabilitation amélioré après chirurgie (RAAC). L’autre « *effet indésirable* » rencontré devant l’efficacité et la simplicité de la procédure a été des difficultés de suivi pour deux patients ne comprenant plus l’intérêt des consultations de suivi puisque l’intervention avait fonctionné et qu’ils estimaient les suivis en consultation superflus. Cette simplicité apparente comparée à la SCP qui nécessite de multiples réglages en post opératoire est possiblement un facteur de mauvaise observance voir de rupture du suivi que nous n’avions pas suffisamment anticipé. Ce d’autant que de nombreux patients sont venus de toute la France et de l’étranger pour accéder à la thérapie ce qui a compliqué encore un peu plus le suivi présentiel. Il nous faudra par conséquent développer les évaluations par téléconsultations et les liens avec les neurologues locaux des patients pour améliorer le suivi et la continuité des soins post procédure. À noter également qu’un patient atteint de tremblement neuropathique s’est déclaré mécontent du résultat bien que l’intervention se soit déroulée sans complications et avec un effet positif sur son tremblement. En effet la disparition de son tremblement qui était sa principale plainte en

préopératoire a démasqué les autres symptômes de sa neuropathie sur lesquels la thalamotomie n'a eu aucun effet (pertes de sensibilité des doigts, difficultés dans les gestes fins, pertes d'équilibre...). Ceci incite encore d'avantage à bien préciser les objectifs de la thalamotomie en préopératoire et à bien préciser les attentes des patients pour sélectionner au mieux les « bons » candidats et propose le bon traitement au bon patient au bon moment de sa maladie. Concernant l'efficacité sur le tremblement du membre supérieur controlatéral à l'intervention, celle-ci semble se confirmer de même que l'amélioration de la qualité de vie en postopératoire bien que les échelles de qualité de vie utilisées ne soient pas validées dans le TH ni le TN. Nos résultats semblent concordants avec ceux obtenus par *San Luciano et al*(27) et *Harris et al*(28) avec les thalamotomies par LITT. L'amélioration du tremblement estimé à 65.1% ($p=0.003$) semble également cohérente avec les chiffres rapportés dans la littérature avec la SCP, la radio-chirurgie ou les FUS(23,46,47). Cette amélioration semble plus importante chez les patients atteints de TE (71.2% ($p=0.018$)). Bien que les effectifs soient limités, notre étude montre également les effets bénéfiques des thalamotomies sur le tremblement neuropathique et le tremblement de Holmes tous deux bien souvent en dehors de toute ressource thérapeutique et peu répondeurs à la SCP(48,49). L'intervention semble par ailleurs avoir peu d'effets (positifs ou négatifs) sur le tremblement vocal et le tremblement du chef bien que notre effectif soit faible et que ces composantes n'aient pas été spécifiquement évaluées.

La pandémie de coronavirus nous ayant obligé à déprogrammer de nombreuses interventions et à décaler de nombreux suivis fait que nous ne disposons pour le moment que de peu de données sur le suivi à 12 mois. Néanmoins les quelques données disponibles semblent confirmer les résultats positifs sur le tremblement et la qualité de vie et ne semblent pas montrer de détérioration sur le plan neuropsychologique. Il faudra cependant confirmer ces résultats. De plus nous ne disposons pour le moment d'aucune données concernant l'effet sur les tremblements d'autres étiologies comme la sclérose en plaque ou le FXTAS, les patients retenus n'ayant pas encore été opérés.

Notre étude présente plusieurs forces, premièrement son caractère prospectif avec évaluation du critère de jugement principal en aveugle, deuxièmement l'évaluation de la qualité de vie par le patient, troisièmement une évaluation et un suivi en imagerie IRM multimodale et enfin dernièrement des évaluations neuropsychologiques détaillées et standardisées. Notre étude présente également quelques limites qui sont actuellement le manque de données à long terme (12 mois et plus), le faible nombre de patients, l'hétérogénéité des tremblements traités et le caractère uni-centrique.

La réalisation de thalamotomies par LITT pourrait permettre d'étoffer l'arsenal thérapeutique désertique des indications de troisième ligne en cas de tremblement pharmaco-résistant

handicapant non éligible à la SCP en apportant certaines améliorations par rapport à la radio-chirurgie et aux FUS. Comme les FUS, l'effet de la LITT est présent dès la fin de l'intervention et n'expose pas aux problèmes d'hyper ou hypo répondeurs à la différence de la radio-chirurgie(22,23). A l'inverse des FUS, la LITT n'est pas limitée par la densité osseuse du crâne et ne nécessite pas de rasage total des cheveux(24). L'un des avantages de la LITT est sa précision puisque basée sur l'anatomie réelle du patient et non sur un atlas avec mise en place précise de la sonde par le robot et vérification per procédure par enregistrements électrophysiologiques de sa position. L'autre avantage est la possibilité de traiter des patients sous anticoagulants ou ayant d'autres pathologies encéphaliques (méningiome, sclérose en plaque...). L'inconvénient principal de la LITT par rapport aux deux autres techniques lésionnelles est peut-être la nécessité d'une intervention chirurgicale et d'une anesthésie générale. Cependant, l'anesthésie générale constitue peut-être au contraire un avantage pour le patient (moins stressé, moins douloureux) et pour le chirurgien (moins de risque de mouvements per procédure). L'autre inconvénient est qu'en tant que chirurgie lésionnelle, elle n'est proposée pour le moment que de manière unilatérale(21).

La thalamotomie par LITT semble très prometteuse et les résultats obtenus nécessitent d'être confirmés sur des échantillons plus importants d'une part, à plus long terme d'autre part afin de nous assurer de la persistance des effets bénéfiques sur le long terme et nous assurer de l'absence d'effets indésirables cognitifs. Une fois ceci confirmé, des études de comparaison directes versus radio-chirurgie ou FUS pourront se concevoir. L'amélioration des techniques d'imageries et la précision du robot associés à la précision de la LITT permettront probablement un retour des procédures lésionnelles délaissées du fait de la morbidité des anciennes techniques(19) au profit des techniques conservatrices et modulables que représente la SCP(14). Elles relanceront peut-être également le débat des thalamotomies bilatérales abandonnées suite aux nombreuses complications (troubles cognitifs, troubles phasiques, troubles de l'équilibre et de la marche...) probablement dues pour la plupart au manque de précision des lésions réalisées avec les anciennes techniques(21). Des essais sont d'ores et déjà en cours pour évaluer les thalamotomies bilatérales par FUS(50). Les résultats récents de l'étude BEST-FUS chez 10 patients ayant eu une thalamotomie bilatérale par FUS montrent un effet favorable sur le tremblement et la qualité de vie à 3 mois sans complications graves(51). Les données du suivi à long terme et notamment les données neuropsychologiques ne sont cependant pas disponibles actuellement.

Par ailleurs, la LITT pourrait également avoir un intérêt potentiel dans le traitement d'autre pathologie du mouvement impliquant d'autres réseaux telles la pallidotomie dans la pathologie dystonique ou dans la MP à forte expression dyskinétique pour des patients non éligibles à la

SCP(52,53). Pour terminer, l'amélioration continue des techniques d'imageries et notamment le perfectionnement des techniques de tractographies et d'analyse spectrale pourront peut-être dans un avenir proche encore améliorer la localisation de certaines cibles et le contrôle per procédure de la création lésionnelle pour encore améliorer la qualité et la sécurité des procédures lésionnelles(54).

5 Conclusion

Les résultats préliminaires de notre étude confortent la faisabilité, la sécurité et l'efficacité des thalamotomies unilatérale par LITT pour les tremblements pharmaco-résistants handicapants non éligibles à la SCP. Cependant, l'évaluation sur de plus grands effectifs et un suivi sur le long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

6 Références

1. 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. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018 Jan;33(1):75–87.
2. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1998;13 Suppl 3:2–23.
3. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1802–10.
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2017 Mar 23;3:17013.
5. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Nov;87(11):1191–203.
6. Louis ED, Machado DG. Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jul;21(7):729–35.
7. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve.* 2001 Jun;24(6):716–35.
8. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Sep;13(9):378.
9. Madelein van der Stouwe AM, Nieuwhof F, Helmich RC. Tremor pathophysiology: lessons from neuroimaging. *Curr Opin Neurol.* 2020 Aug;33(4):474–81.

10. Apartis E. Tremblements [Internet]. EM-Consulte. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/821725>
11. Lunsford LD, Niranjan A. The History of Movement Disorder Brain Surgery. *Prog Neurol Surg*. 2018;33:1–12.
12. Gildenberg PL. Evolution of basal ganglia surgery for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(4):131–5.
13. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1–6):344–6.
14. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2019 Dec;34(12):1795–810.
15. Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Popovic MR, Hutchison WD. Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression. *Brain J Neurol*. 2018 Jul 1;141(7):2142–55.
16. Pedrosa DJ, Brown P, Cagnan H, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Timmermann L, et al. A functional micro-electrode mapping of ventral thalamus in essential tremor. *Brain J Neurol*. 2018 Sep 1;141(9):2644–54.
17. Serra C, Guida L, Staartjes VE, Krayenbühl N, Türe U. Historical controversies about the thalamus: from etymology to function. *Neurosurg Focus*. 2019 Sep 1;47(3):E13.
18. Hamani C, Dostrovsky JO, Lozano AM. The motor thalamus in neurosurgery. *Neurosurgery*. 2006 Jan;58(1):146–58; discussion 146-158.
19. Burchiel KJ. Thalamotomy for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 1995 Jan;6(1):55–71.
20. Krystkowiak P, Aubignat M. Les traitements de seconde ligne dans la maladie de Parkinson à un stade avancé : à quel moment ? Pour quels patients ? *Prat Neurol - FMC*. 2019 Apr 1;10(2):55–60.
21. Alshaikh J, Fishman PS. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Jul;158:103–7.
22. Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Nov;174(9):615–20.
23. Martínez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg*. 2018 Feb 1;1–12.
24. Kim MJ, Park SH, Chang KW, Kim Y, Gao J, Kovalevsky M, et al. Technical and operative factors affecting magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: experience from 250 treatments. *J Neurosurg*. 2021 May 21;1–9.

25. Youngerman BE, Save AV, Mckhann GM. Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy: Systematic Review of Technique, Indications, and Outcomes. *Neurosurgery*. 2020 Apr 1;86(4):E366–82.
26. Ashraf O, Patel NV, Hanft S, Danish SF. Laser-Induced Thermal Therapy in Neuro-Oncology: A Review. *World Neurosurg*. 2018 Apr;112:166–77.
27. San Luciano M, Katz M, Ostrem J, Martin A, Starr P, Ziman N, et al. Effective Interventional Magnetic Resonance Image-Guided Laser Ablations in a Parkinson's Disease Patient with Refractory Tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Jun;3(3):312–4.
28. Harris M, Steele J, Williams R, Pinkston J, Zweig R, Wilden JA. MRI-guided laser interstitial thermal thalamotomy for medically intractable tremor disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2019 Jan;34(1):124–9.
29. Fahn S, Tolosa E, Concepcion M. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. 1993. p. 271–80.
30. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353–7.
31. Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep;11(6):367–73.
32. Gil R. *Neuropsychologie*. Masson. Paris; 1996.
33. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
34. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991 Aug;38(2):143–62.
35. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1979 Apr;134:382–9.
36. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988 Oct 8;297(6653):897–9.
37. Lefranc M, Le Gars D. Robotic implantation of deep brain stimulation leads, assisted by intra-operative, flat-panel CT. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Nov;154(11):2069–74.
38. Lefranc M, Capel C, Pruvot AS, Fichten A, Desenclos C, Toussaint P, et al. The impact of the reference imaging modality, registration method and intraoperative flat-panel computed tomography on the accuracy of the ROSA® stereotactic robot. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(4):242–50.

39. Guiot G, Hardy J, Albe-Fessard D. [Precise delimitation of the subcortical structures and identification of thalamic nuclei in man by stereotactic electrophysiology]. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1962 Apr;5:1–18.
40. Conte V, L'Acqua C, Rotelli S, Stocchetti N. Bispectral index during asleep-awake craniotomies. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Jul;25(3):279–84.
41. Campbell BA, Machado AG, Baker KB. Electrophysiologic mapping for deep brain stimulation for movement disorders. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:345–55.
42. King NKK, Krishna V, Basha D, Elias G, Sammartino F, Hodaie M, et al. Microelectrode recording findings within the tractography-defined ventral intermediate nucleus. *J Neurosurg*. 2017 May;126(5):1669–75.
43. Carl B, Bopp M, Saß B, Waldthaler J, Timmermann L, Nimsky C. Visualization of volume of tissue activated modeling in a clinical planning system for deep brain stimulation. *J Neurosurg Sci*. 2020 Feb 4;
44. McNichols RJ, Gowda A, Kangasniemi M, Bankson JA, Price RE, Hazle JD. MR thermometry-based feedback control of laser interstitial thermal therapy at 980 nm. *Lasers Surg Med*. 2004;34(1):48–55.
45. Medvid R, Ruiz A, Komotar RJ, Jagid JR, Ivan ME, Quencer RM, et al. Current Applications of MRI-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy in the Treatment of Brain Neoplasms and Epilepsy: A Radiologic and Neurosurgical Overview. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Nov;36(11):1998–2006.
46. Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A, et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Dec;91(12):1270–8.
47. 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*. 2019 Dec 10;93(24):e2284–93.
48. Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP, et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):931–8.
49. Cabañes-Martínez L, Del Álamo de Pedro M, de Blas Beorlegui G, Bailly-Bailliere IR. Long-Term Effective Thalamic Deep Brain Stimulation for Neuropathic Tremor in Two Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(2):102–6.
50. Bruno F, Catalucci A, Varrassi M, Arrigoni F, Gagliardi A, Sucapane P, et al. Bilateral MRgFUS thalamotomy for tremor: A safe solution? Case report and review of current insights. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Oct;197:106164.

51. Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, Zemmar A, Levesque M, Brisebois S, et al. Bilateral Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2021 Jul 20;
52. Gross RE, Stern MA. Magnetic resonance-guided stereotactic laser pallidotomy for dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018 Sep;33(9):1502–3.
53. Gross RE. What happened to posteroventral pallidotomy for Parkinson’s disease and dystonia? *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2008 Apr;5(2):281–93.
54. Morrison MA, Lee AT, Martin AJ, Dietiker C, Brown EG, Wang DD. DBS targeting for essential tremor using intersectional dentato-rubro-thalamic tractography and direct proton density visualization of the VIM: technical note on 2 cases. *J Neurosurg.* 2021 Jan 15;1–9.

Annexe 1 : Échelle de Fahn-Tolosa-Marin

Tremblement membre supérieur gauche

0 = aucun / 1 = léger, peut être intermittent / 2 = amplitude modérée, peut être intermittent / 3 = amplitude marquée / 4 = amplitude sévère

Repos : |__/4|

Postural : |__/4|

Action : |__/4|

Tremblement membre supérieur droit

Repos : |__/4|

Postural : |__/4|

Action : |__/4|

Dessins main gauche

0 = normal / 1 = légèrement tremblant, peut traverser des lignes parfois / 2 = modérément tremblant ou croise les lignes fréquemment / 3 = Accomplit la tâche avec beaucoup de difficulté, beaucoup d'erreurs - 4 = Impossible de terminer le dessin

Dessin A : |__/4|

Dessin B : |__/4|

Dessin C : |__/4|

Dessins main droite

Dessin A : |__/4|

Dessin B : |__/4|

Dessin C : |__/4|

Scores globaux

Gauche : |___/24|

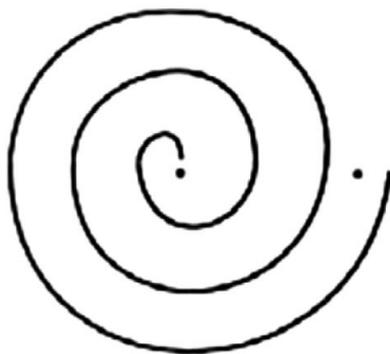
Droite : |___/24|

TOTAL : |___/48|

Main droite / Main gauche

Joignez les deux points de chaque dessin à main levée

DRAWING A



DRAWING B



DRAWING C



Annexe 2 : Échelle PDQ-39

Pour chaque question, veuillez cocher la case qui décrit le mieux votre situation actuelle.

J = Jamais - R = Rarement - P = Parfois - F = Fréquemment - T = Toujours

	J	R	P	F	T
Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison : ménage, cuisine, bricolage,...	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés à porter des sacs de provisions ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 m à pied ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous, aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer dans les lieux publics ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner quand vous sortez ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu peur ou avez-vous été inquiet à l'idée de tomber en public ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés pour vous laver ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vos chaussures ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés pour écrire lisiblement ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?	<input type="checkbox"/>				

Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes vous-senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) (si pas de conjoint, cochez la case prévue à cet effet)	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos ami(e)s proches ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée d'une façon inattendue ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous fait de mauvais rêves ou eu des hallucinations ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous des difficultés pour parler ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres ?	<input type="checkbox"/>				
Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu des crampes ou spasmes musculaires douloureux ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?	<input type="checkbox"/>				
Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid ?	<input type="checkbox"/>				

Annexe 3 : Échelle QUEST

Auto évaluation du tremblement

Dans le cadre de ce questionnaire, le tremblement est défini comme un tremblement ou un frémissement incontrôlable de la partie du corps en question.

Au cours d'une journée type, combien de vos heures de réveil sont concernées par les tremblements d'une partie du corps ?

Entourez 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Cochez la case pour évaluer la gravité de vos tremblements dans chacune des parties du corps énumérées ci-dessous :

Aucun : aucun tremblement à tout moment

Léger : tremblement léger ne causant pas de difficulté pour effectuer des activités

Modéré : tremblement rendent la réalisation de certaines activités difficiles

Marqué : tremblement rendent difficile l'exécution de la plupart ou de la totalité des activités

Sévère : le tremblement empêche d'effectuer certaines activités

	AUCUN	LEGER	MODERE	MARQUE	SEVERE
Tête	<input type="checkbox"/>				
Voix	<input type="checkbox"/>				
Bras/Main droite	<input type="checkbox"/>				
Bras/Main gauche	<input type="checkbox"/>				
Jambe/Pied droit	<input type="checkbox"/>				
Jambe/Pied gauche	<input type="checkbox"/>				

Pour chaque question, veuillez cocher la case qui décrit le mieux votre situation actuelle.

J = Jamais / Non - R = Rarement - P = Parfois - F = Fréquemment - T = Toujours / oui

	J	R	P	F	T
Mes tremblements interfèrent avec ma capacité à communiquer avec les autres	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements interfèrent avec ma capacité à entretenir des conversations avec les autres	<input type="checkbox"/>				
Il est difficile pour les autres de comprendre mon discours à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements interfèrent avec mon travail ou ma profession	<input type="checkbox"/>				
J'ai dû changer de travail à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
J'ai dû prendre ma retraite ou prendre une retraite anticipée à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Je ne travaille qu'à temps partiel à cause de mes tremblements.	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
J'ai dû utiliser des aides spéciales ou des aménagements pour continuer à travailler en raison de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblement ont conduit à des problèmes financiers ou des préoccupations financières	<input type="checkbox"/>				
J'ai perdu tout intérêt pour mes loisirs en raison de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
J'ai quitté certains de mes loisirs à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
À cause de mes tremblements, j'ai dû changer ou développer de nouveaux loisirs	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Mes tremblements interfèrent avec ma capacité à écrire (par exemple, écrire des lettres, remplir des formulaires)	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements gênent ma capacité à utiliser une machine à écrire ou un ordinateur	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements gênent ma capacité à utiliser le téléphone (par exemple, composer le numéro, tenir le téléphone)	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements gênent ma capacité à réparer de petites choses dans la maison (par exemple, changer les ampoules, plomberie mineure, réparer des appareils ménagers, réparer des objets cassés)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mes tremblements gênent ma tenue vestimentaire (par exemple, boutonner, fermer, lacer des chaussures)	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements m'empêchent de me brosser les dents	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements m'empêchent de manger (par exemple, porter des aliments à la bouche, les renverser)	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements gênent ma consommation de liquides (par exemple, porter à la bouche, renverser, verser)	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements m'empêchent de lire ou de tenir des documents à lire	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements interfèrent avec mes relations avec les autres (par exemple, ma famille, mes amis, mes collègues)	<input type="checkbox"/>				
Mes tremblements me rendent négatif sur moi-même	<input type="checkbox"/>				
Je suis gêné de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
Je suis déprimé à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
Je me sens isolé ou seul à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
Je m'inquiète pour l'avenir à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
Je suis nerveux ou inquiet	<input type="checkbox"/>				
Je consomme de l'alcool plus souvent que je ne le souhaiterais à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				
J'ai du mal à me concentrer à cause de mes tremblements	<input type="checkbox"/>				

Possibilités d'utilisation de la thérapie laser (LITT) guidée par IRM pour la réalisation de thalamotomies dans la prise en charge de tremblements pharmaco résistants

Résumé

Les tremblements pharmaco-résistants non éligibles à la stimulation cérébrale profonde (SCP) sont un vrai challenge pour le clinicien. En dehors des thalamotomies par radio-chirurgie ou ultrasons focalisés guidés par IRM, peu de ressources thérapeutiques sont disponibles dans ces indications. Récemment une nouvelle technologie a émergé permettant la réalisation de chirurgies lésionnelles mini-invasives par thérapie laser guidée par IRM : *Laser Interstitial Thermal Therapy* (LITT). Dans cette étude, nous proposons de confirmer l'intérêt et la sécurité des thalamotomies unilatérales par LITT dans les tremblements pharmaco-résistants. Onze patients présentant un tremblement pharmaco-résistant handicapant non éligible à la SCP ont bénéficiés d'une thalamotomie unilatérale par LITT. Les tremblements étaient d'origine essentielle (7/11), Parkinsonienne (1/11), neuropathique (1/11) ou de Holmes (2/11). Le score FTM global moyen du membre supérieur controlatéral à la thalamotomie était de 16.9 (± 3.3) en pré procédure contre 5.9 (± 3.9) à 3 mois soit une amélioration de 65.1% ($p=0.003$) du tremblement. On trouvait également une diminution de 48.8 (± 13.1) à 22.5 (± 13.5) du QUEST Summary Index ($p=0.012$) soit une amélioration estimée à 53.9% de la qualité de vie. Aucun effet indésirable grave n'était rapporté. Ces résultats préliminaires semblent conforter la faisabilité, la sécurité et l'efficacité des thalamotomies unilatérale par LITT en cas de tremblement pharmaco-résistant handicapant non éligible à la SCP. L'évaluation sur de plus grands effectifs et un suivi sur le long terme sont néanmoins nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés : *Tremblement; Parkinson; Thalamotomie; Imagerie par résonance magnétique; Laser*

Possibilities of use MRI-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) for thalamotomy in treatment of medically intractable tremor

Abstract

Medically intractable tremors ineligible for deep brain stimulation (DBS) procedures are a real challenge for clinician. Apart from thalamotomy by radiosurgery or MRI-guided focused ultrasound, few therapeutic resources are available in these third-line indications. Recently a new technology has emerged allowing the realization of minimally invasive lesional neurosurgery by *MRI-guided Laser Interstitial Thermal Therapy* (LITT). In this study, we proposed to confirm the benefit and safety of unilateral thalamotomies by LITT in the management of disabling drug-resistant tremors not eligible for DBS. Eleven patients with disabling drug-resistant tremor underwent unilateral LITT thalamotomy. Etiologies of tremors were essential (7/11), Parkinsonian (1/11), neuropathic (1/11) or Holmes (2/11). The average global FTM mean score was 16.9 (± 3.3) in the pre-procedure versus 5.9 (± 3.9) at 3 months, i.e. an improvement of 65.1% ($p=0.003$). There was a significant decrease from 48.8 (± 13.1) to 22.5 (± 13.5) of the QUEST Summary Index ($p=0.012$), an estimated improvement of 53.9% in quality of life. No serious side effects were reported. Preliminary results of our study support the feasibility, safety and efficacy of unilateral thalamotomies by LITT on disabling drug-resistant tremors not eligible for DBS. However, evaluation on larger of patients and long-term follow-up are necessary to confirm these results.

Key words: *Tremor; Parkinson's disease; Thalamotomy; magnetic resonance imaging; Laser*