

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-226

T H E S E

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DES de NEUROLOGIE)**

par

Ivana SCHRÖDER
née le 1^{er} juin 1989 à Strasbourg

Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 2019

**ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERABILITE DE LA STIMULATION CEREBRALE
PROFONDE DU NOYAU VENTRO-INTERMEDIAIRE DU THALAMUS CHEZ LES PATIENTS
SOUFFRANT D'UN TREMBLEMENT NEUROPATHIQUE SEVERE ET PHARMACORESISTANT.**

Président : Monsieur le Professeur Philippe DAMIER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Tiphaine ROUAUD

COMPOSITION DU JURY

Président du Jury : Monsieur le Professeur Philippe DAMIER

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Tiphaine ROUAUD

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Pascale DERKINDEREN

Monsieur le Professeur Yann PEREON

REMERCIEMENTS

Au Dr Tiphaine Rouaud, ma directrice de thèse, pour m'avoir accordé ta confiance en me proposant de travailler sur un sujet qui me tenait à cœur, pour ta patience et ta pédagogie tout au long de ce travail, et pour avoir cru en moi et m'avoir aidé à donner le meilleur de moi-même durant ces 4 ans de spécialisation.

Au Pr Philippe Damier, président du jury de ma thèse, pour votre pédagogie et vos précieux conseils, recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

Au Pr Pascal Derkinderen membre de mon jury de thèse, pour tes visites en salles ponctuées de séméiologie et de bonne humeur, pour m'avoir accordé ta confiance, reçoit ici ma gratitude et l'expression de mon profond respect.

Au Pr Yann Péréon membre de mon jury de thèse, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous sur un autre travail important de ma formation spécialisée, trouvez ici ma gratitude et l'expression de mes sentiments respectueux.

A l'équipe de neurologie du CHU de Nantes, pour m'avoir apporté une formation solide pour mon avenir.

A ma chère maman pour son bon sens et sa sensibilité, à mon cher papa pour m'avoir transmis son amour de la science, à mes oncles pour leur coaching et leur humour, à mes frères fidèles à eux-mêmes, merci pour tout.

A mes co-internes de neurologie, merci pour votre bonne humeur constante et pour tous ces fous rire le midi à l'internat.

Aux Strasbourgeois, pour votre soutien et votre fidélité.

Aux Nazériens, des amis que je n'oublierais pas.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

1. INTRODUCTION.....	7
2. ETAT DES CONNAISSANCES.....	8
2.1- Le tremblement dans les neuropathies.....	8
2.1.1- Définition et épidémiologie du tremblement neuropathique.....	8
2.1.2- Le type de neuropathie concernée.....	9
2.1.3- Description et caractéristiques cliniques du tremblement neuropathique.....	10
2.1.4- Caractéristiques électrophysiologiques du tremblement neuropathique.....	11
2.1.5- Prise en charge actuelle du tremblement neuropathique.....	12
2.2- La stimulation cérébrale des noyaux gris centraux.....	14
2.2.1- Principes et indications actuelles de la SCP.....	14
2.2.2- La SCP du VIM dans le traitement des formes tremblantes de la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel.....	15
2.2.3- La SCP thalamique pour le traitement des autres causes de tremblement d'origine centrale.....	17
3. MATERIEL ET METHODES.....	18
3.1- Patients.....	18
3.1.1- Critères de sélection à la chirurgie.....	18
3.1.2- Critère d'évaluation préopératoire.....	19
3.1.3- Procédure chirurgicale.....	22
3.1.4- Temps postopératoires.....	25
3.2- Méthodes.....	26
3.3- Patients des autres centres.....	26
4. RESULTATS.....	27
4.1- Population.....	27
4.2- Evaluation motrice : échelle de Fahn-Tolosa-Marin.....	29
4.3- Evaluation de la qualité de vie.....	31
4.4- Evaluation neuropsychologique.....	35
4.5- Paramètres de stimulation.....	35
4.6- Coordonnées des électrodes.....	36

4.7- Effets secondaires.....	36
4.8- Patients des autres centres français.....	37
5. DISCUSSION.....	39
5.1- Caractéristiques de la population.....	39
5.2- Efficacité de la procédure.....	40
5.3- Sécurité de la procédure.....	42
5.4- Comment une procédure centrale peut-elle améliorer un tremblement d'origine primitivement périphérique ?.....	43
5.4.1- Physiopathologie du tremblement d'origine centrale.....	43
5.4.2- Physiopathologie du tremblement neuropathique.....	46
5.5. Biais et limitations.....	49
6. CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

AMS : aire motrice supplémentaire

CMT : Charcot-Marie-Tooth

ENMG : électro-neuro-myographie

EP : échanges plasmatiques

GPI : Globus Pallidum interne

HAS : Haute Autorité de santé

IgIV : Immunoglobuline humaine intra-veineuse

IRM : imagerie par résonance magnétique

MGUS : gammapathie monoclonale de signification indéterminée

MP : Maladie de Parkinson

NST : Noyau sous-thalamique

PIDC : Polyradiculonévrite inflammatoire Démyélinisante Chronique

SCP : stimulation cérébrale profonde

SM : Score mental

SP : Score physique

TE : Tremblement essentiel

VIM : partie ventrale intermédiaire du Thalamus

1. INTRODUCTION

Le tremblement est un mouvement oscillatoire régulier autour d'une position d'équilibre. Il est le mouvement anormal le plus fréquent dans la population générale. Les causes les plus fréquentes de tremblements sont le tremblement essentiel (TE), le tremblement parkinsonien et les tremblements d'origine iatrogène. Il peut aussi être observé chez des patients souffrant de neuropathies périphériques (NP). Il est alors qualifié de tremblement neuropathique, après élimination des autres causes de tremblement. Il s'agit le plus souvent d'un tremblement postural et intentionnel affectant les membres supérieurs, inaugural ou dont l'apparition suit de quelques mois le début de la neuropathie, et dont la sévérité ne dépend pas de la gravité de celle-ci. Toutes les neuropathies peuvent être à l'origine d'un tremblement sans que l'on puisse actuellement le prédire ni en identifier les facteurs de risque. Il peut être donc à l'origine d'un handicap majeur. Les traitements symptomatiques anti-trémoriques classiques et les traitements étiologiques de la neuropathie, lorsqu'ils existent, sont généralement peu voire inefficaces. Le tremblement neuropathique est une complication des NP peu étudiée, dont la fréquence est sous-estimée et dont la prise en charge médicamenteuse non spécifique ne permet pas un résultat satisfaisant pour le patient (1).

La Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) du noyau Ventro-Intermédiaire du Thalamus (VIM) est le traitement chirurgical de référence des tremblements sévères pharmacorésistants d'origine essentielle ou dus à la Maladie de Parkinson (MP). Son efficacité et sa sécurité ont été largement démontrées (2) dans ces indications. Elle est également utilisée de façon non consensuelle pour d'autres types de tremblements d'origine centrale comme le tremblement dans la sclérose en plaques, le tremblement cérébelleux post-traumatique ou post-AVC et les tremblements dystoniques, avec des résultats inconstants.

Quelques cas de tremblements d'origine neuropathiques (donc périphérique) ayant bénéficié d'une SCP (procédure centrale) ont été publiés, avec des résultats encourageants (3). Il s'agit toutefois d'observations souvent uniques et peu documentées.

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier l'efficacité et la sécurité de cette procédure chez des patients souffrant d'un tremblement neuropathique sévère et pharmaco-résistant des membres supérieurs opérés dans notre centre et de recueillir l'ensemble des cas opérés

dans les 23 autres centres experts Parkinson français constituant le réseau NS-Park et réalisant cette procédure.

2. ETAT DES CONNAISSANCES

2.1- Le tremblement dans les neuropathies

2.1.1- Définition et épidémiologie du tremblement neuropathique

Un tremblement est considéré comme d'origine neuropathique lorsque le patient développe un tremblement, dans le cadre d'une neuropathie périphérique, après avoir éliminé les autres causes de tremblement.

Le tremblement neuropathique fut décrit pour la première fois en 1926 par Roussy et Levy chez des patients atteints d'une neuropathie héréditaire présentant l'association d'un tremblement postural des membres supérieurs à un déficit sensitivo-moteur distal des membres, une areflexie ostéo-tendineuse, et des pieds creux. Le syndrome de Roussy et Levy était le plus souvent retrouvé dans la Maladie de Charcot Marie Tooth, la neuropathie génétique la plus fréquente. Plusieurs séries de cas ont été rapportées depuis, essentiellement parmi les neuropathies inflammatoires et génétiques (4,4–9).

La prévalence du tremblement est estimée entre 40 et 90% des NP associées à une gammopathie monoclonale et des NP inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) (4,10–13).

Les études décrivant un tremblement neuropathique chez les patients souffrant de neuropathies génétiques sont moins nombreuses et les données épidémiologiques correspondantes variables, chiffrant la prévalence du tremblement entre 13% (14) et 40 % (15) parmi ces neuropathies.

La grande variabilité de prévalence du tremblement neuropathique entre les études résulte d'effectifs très variables, d'un recueil de données cliniques possiblement non exhaustif (recueil au sein de certaines études du tremblement exclusivement en cas de plainte fonctionnelle relative au tremblement), et du dépistage des tremblements infra-cliniques par l'utilisation d'un accéléromètre dans certaines études.

Les données de la littérature ne permettent pas de chiffrer la prévalence du tremblement neuropathique au sein des neuropathies toxiques ou métaboliques.

Les tremblements sévères ayant un retentissement fonctionnel responsable une altération de la qualité de vie sont rares (6,6% dans la cohorte de Ahlskog 2012) (13) mais extrêmement invalidants et représentent un enjeu thérapeutique de taille que nous allons étudier dans ce travail.

2.1.2- Le type de neuropathie concernée

Le tremblement neuropathique est surreprésenté parmi les neuropathies associées à une gammopathie monoclonale à IgM (9,10,13). Le tremblement est également retrouvé dans les PIDC, plus rarement dans les neuropathies à bloc de conduction (1). Plus récemment il a été identifié comme un marqueur de certaines nodo-paranodopathies (anticorps anti-NF-155) (16). Le tremblement est également présent dans les neuropathies génétiques, comme la Maladie de Charcot Marie Tooth (CMT) et il n'est pas rare que les patients s'en plaignent dès l'enfance (14,17,18). Il est beaucoup moins fréquent dans les neuropathies toxiques et métaboliques ainsi que lors des polyradiculonévrites aiguës.

Une étude cas-témoins s'est intéressée au rôle de l'atteinte axonale ou démyélinisante dans l'apparition du tremblement : elle comparait les caractéristiques cliniques de 207 patients atteints d'une neuropathie associée à une IgM monoclonale de signification indéterminée (IgM-MGUS) à 414 patients atteints de neuropathies d'étiologies variées. Parmi les neuropathies associées à des MGUS, 29% des patients (60/207) étaient atteints d'un tremblement, dont 82% avaient un ENMG compatible avec une atteinte démyélinisante. A contrario, dans le groupe des neuropathies d'autres causes (414 patients), qui comptait 138 neuropathies génétiques (dont 103 axonales et 35 démyélinisantes) et 45 PIDC (démyélinisantes pour la plupart), 9,2% présentaient un tremblement (soit 38/414). Sur ces 38 patients, 34 présentaient une neuropathie axonale à l'ENMG. Ces résultats sous-entendent que le seul caractère démyélinisant ou axonal ne suffit pas à expliquer le tremblement (13).(11,19)

Le début des signes de neuropathie et l'apparition du tremblement sont corrélés. Dans la grande majorité des cas, le tremblement apparaît dans les semaines ou les mois suivant le début de la neuropathie. Il peut également apparaître au bout de quelques années

(majoritairement dans les neuropathies génétiques) (11,19). Rarement, il précède de quelques semaines les premiers signes d'atteinte périphérique déficitaire (13,20,21). Les autres périodes propices au développement du tremblement dans les neuropathies inflammatoires sont les rechutes et la survenue d'une complication médicale intercurrente (1).

La présence d'une atteinte sensitive électrophysiologique est constante (9), mais la corrélation entre la sévérité de l'atteinte sensitive et motrice et le tremblement est discuté (1,12,13,15,16). Ces études ne sont toutefois pas comparables compte tenu du recours à des échelles d'évaluation clinique du tremblement et de la neuropathie différentes.

2.1.3- Description et caractéristiques cliniques du tremblement neuropathique

Le tremblement neuropathique est localisé aux membres supérieurs le plus souvent. Il est postural et intentionnel dans la grande majorité des cas, une composante de repos est plus rare mais possible (tremblement d'action = tremblement postural + tremblement intentionnel) (1,11). Son amplitude est variable, allant d'un tremblement fin peu invalidant à un tremblement ample responsable d'un retentissement majeur sur les activités de la vie quotidienne (13,18,22–24). Ses caractéristiques cliniques sont donc proches de celles du tremblement essentiel. Il convient en conséquence de chercher des antécédents familiaux de TE en faveur de cette pathologie et de préciser l'âge d'apparition des troubles chez tout patient trembleur souffrant d'une neuropathie périphérique. Contrairement au tremblement essentiel, l'atteinte du chef et de la voix est anecdotique, et la sensibilité à l'alcool est rare (1/43 patients dans l'étude de Saifee 2012)(1). En cas de composante intentionnelle, il n'y a pas de syndrome cérébelleux associé. De même lorsqu'il se manifeste par un tremblement de repos isolé cela n'exclue pas le diagnostic mais il n'y a pas de syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique associé à l'examen.

2.1.4- Caractéristiques électrophysiologiques du tremblement neuropathique

L'analyse sémiologique ne permet pas toujours à elle seule de confirmer le diagnostic de tremblement neuropathique compte tenu de caractéristiques cliniques très proche de celles du tremblement essentiel, dont il peut être impossible à distinguer même avec les données d'un enregistrement polygraphique. Les éléments contribuant à poser le diagnostic sont : l'absence d'antécédent familial de tremblement, l'absence de sensibilité du tremblement à l'alcool et sa survenue concomitante du diagnostic de neuropathie périphérique ou émaillant l'évolution d'une neuropathie périphérique connue.

En accélérométrie, le tremblement neuropathique présente une fréquence entre 3 et 10 Hz, avec une moyenne de 6Hz (1,12,17). Dans les neuropathies dysglobulinémiques, la fréquence du tremblement mesuré aux muscles les plus distaux des membres supérieurs peut être plus lente que celle des muscles proximaux, soit l'inverse des observations faites dans le tremblement essentiel et le tremblement parkinsonien (9). Les autres particularités mises en évidence dans cette étude sont une modification de la fréquence du tremblement par les mouvements du poignet, la stimulation du nerf médian, ou la mise en place d'un poids sur le membre.

A l'ENMG, il n'y a pas de données spécifiques au tremblement neuropathique. Sont enregistrées des bouffées d'activités rythmiques sur les couples de muscles agonistes/antagonistes. Il n'y a pas d'association entre le tremblement et les valeurs des vitesses de conduction motrices et sensibles des nerfs en revanche il est retrouvé des latences des ondes F du nerf médian et du nerf ulnaire plus allongées chez les patients tremblants par rapport à ceux qui ne tremblent pas (12).

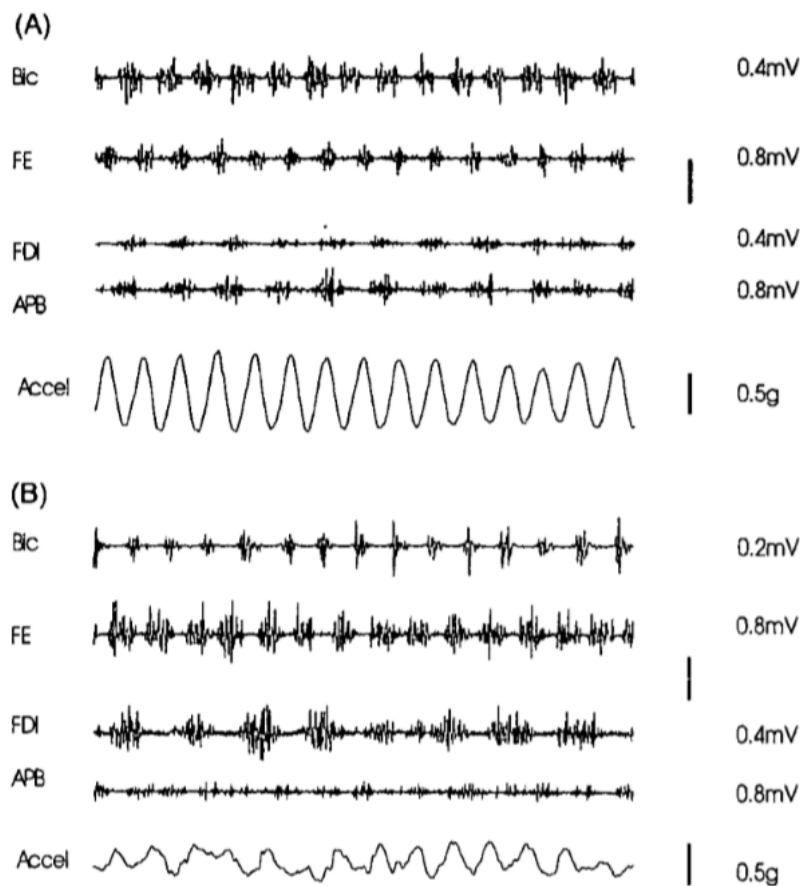


Figure 1 : Tracés d'électromyographie de surface enregistrés sur un membre supérieur en position bras tendu de deux patients (A) et (B) atteint d'une neuropathie inflammatoire chronique à IgM monoclonal (les 4 premiers tracés de chaque patient). Les enregistrements sont effectués sur différents muscles proximaux ou distaux : le biceps brachial (Bic), le triceps brachial (FE), le premier interosseux dorsal (FDI), et l'abducteur du pouce (APB). Le dernier tracé correspond à l'accélérométrie enregistré sur le dos de la main. Le tremblement est enregistré à la fréquence de 5 Hz environ en proximal et 3 Hz environ en distal. Cao et al 2007.

2.1.5- Prise en charge actuelle du tremblement neuropathique

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique efficace du tremblement neuropathique. Sa prise en charge repose sur les traitements étiologiques de la neuropathie, et les traitements anti-trémoriques classiques du tremblement essentiel.

Les PIDC sont traitées par perfusion d'immunoglobulines (IgIV) ou par corticoïdes en première intention. Les échanges plasmatiques (EP) peuvent constituer un traitement alternatif selon les cas. Lorsque les traitements de première intention sont insuffisants, un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur peut-être discuté, en sachant qu'aucune étude n'a fait la preuve de leur efficacité (azathioprine, methotrexate) (25).

Pour les neuropathies associées à des gammopathies monoclonales, le but du traitement est de réduire le taux circulant des anticorps anti-MAG ou des IgM. Pour les patients présentant une maladie peu évolutive, sans handicap, une surveillance est recommandée associée aux traitements symptomatiques des paresthésies/douleurs neuropathiques et du tremblement. Pour les patients ayant une neuropathie évolutive entraînant un handicap, un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur est envisagé, bien qu'il n'y ait pas de consensus actuellement concernant le traitement de première intention. Les IgIV et les EP sont à envisager pour les neuropathies d'aggravation rapide, et nécessitent la répétition des traitements pour maintenir leur efficacité. Les cliniciens utilisent des traitements immunosuppresseurs tel que le Rituximab, le Cyclophosphamide, la Fludarabine et le Chlorambutol pour maintenir une efficacité au long cours, bien qu'il n'y ait pas d'étude prouvant leur efficacité avec un niveau de preuve suffisant (25).

La stabilisation ou l'amélioration de la neuropathie sous traitement spécifique a un effet inconstant sur le tremblement, souvent peu ou non amélioré (1,9).

La prise en charge médicamenteuse des tremblements neuropathiques n'est pas codifiée. Les traitements médicamenteux disponibles sont ceux utilisés dans le tremblement essentiel. Aucun de ces traitements n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le tremblement neuropathique. Les traitements correspondants sont le propranolol et les antiépileptiques (Primidone, Topiramate, Gabapentine). La lévodopa est utilisée en cas de composante de repos. Le Clonazépam est également utilisé mais expose aux effets secondaires de la prise d'une benzodiazépine au long cours (26). Le propranolol et la primidone peuvent être associés en cas d'échec en monothérapie. La prescription de ces traitements est limitée par leurs effets secondaires. Les bêtabloquants nécessitent la réalisation d'un ECG et d'une surveillance régulière de la pression artérielle à l'introduction, les antiépileptiques peuvent induire de la somnolence et parfois un syndrome dépressif, les benzodiazépines ne peuvent pas être utilisés à long terme à cause d'un effet de tolérance, d'habituation et de troubles cognitifs. Le traitement par toxine botulique en injection intramusculaire peut être proposé lorsque le tremblement est localisé. Cette méthode est toutefois peu utilisée dans le tremblement d'origine neuropathique, compte tenu du risque d'aggravation de l'impotence fonctionnelle en cas de déficit moteur lié à la neuropathie.

Le bénéfice fonctionnel de ces traitements anti-trémoriques classiques est faible voire nul sur le tremblement neuropathique.

2.2. La stimulation cérébrale des noyaux gris centraux

2.2.1- Principes et indications actuelles de la SCP

La stimulation cérébrale profonde consiste en la délivrance d'une stimulation électrique permanente à haute fréquence au sein des noyaux gris centraux régulateurs du mouvement, par le biais d'électrodes intracérébrales implantées au cours d'une chirurgie stéréotaxique (*Figure 2*).

Les indications de la SCP retenues par la Haute Autorité de Santé (HAS) sont les suivantes (27) :

- La maladie de Parkinson idiopathique invalidante malgré un traitement médical optimisé
- Les tremblements sévères et pharmaco-résistants
- Les dystonies primaires chroniques généralisées pharmaco-résistantes de l'adulte et de l'enfant de plus de 7 ans.
- Le syndrome de Gilles de la Tourette sévère et pharmacorésistant de l'adulte

Il existe trois cibles en fonction de l'indication : le noyau sous-thalamique (NST) dans la maladie de Parkinson idiopathique de forme akinéto-rigide ; le Globus Pallidum interne (GPi) pour les MP avec des dyskinésies invalidantes contre-indiquées au NST et pour les dystonies généralisées idiopathiques ; et la partie ventrale intermédiaire du Thalamus (VIM) pour les MP de forme tremblantes ou pour le tremblement essentiel.

Chaque cible peut être stimulée de façon uni ou bilatérale en fonction de la clinique (côté atteint le plus invalidé) et de l'absence de contre-indication (troubles de l'équilibre, troubles cognitifs, troubles psychiatriques pour le NST, troubles de l'équilibre importants pour le VIM). Cette décision se discute avec le patient, au cas par cas, en pesant la balance bénéfice-risque, après lui avoir exposé les risques et le résultat attendu.

L'implantation des électrodes a lieu le plus souvent sous anesthésie locale, pour permettre une évaluation clinique motrice peropératoire du tremblement et des effets secondaires (par stimulation directe de la cible ou par diffusion du courant aux structures adjacentes).

Dans un deuxième temps, et une fois la ou les électrodes en place, un ou deux stimulateurs est/sont posé/és sous anesthésie générale (AG) en position sous-claviculaire ou abdominale. L'implantation sous AG du/des stimulateur(s) est effectuée le même jour que l'implantation des électrodes ou de façon différée les jours suivants.

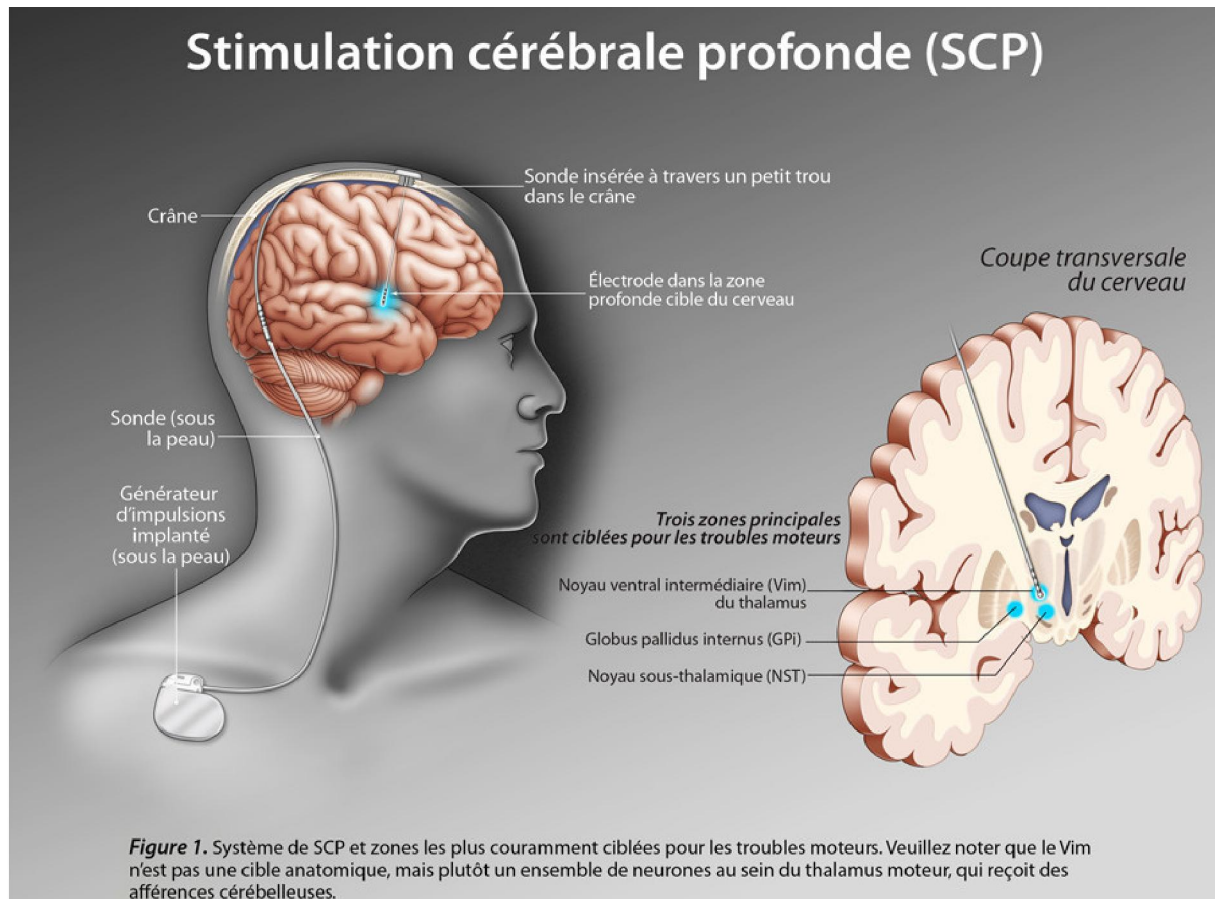


Figure 2: dessin schématique du principe de la Stimulation cérébrale profonde avec ses 3 cibles les plus fréquemment stimulées

2.2.2- La SCP du VIM dans le traitement des formes tremblantes de maladie de Parkinson et dans le tremblement essentiel

La cible préférentielle des patients souffrant d'une maladie de Parkinson de forme tremblante ou d'un tremblement essentiel est le VIM de façon uni ou bilatérale. Depuis le développement de cette technique dans les années 1990, de nombreuses études ont montré que l'efficacité et la sécurité d'emploi étaient supérieures à la thalamotomie chirurgicale.

Un bénéfice qualifié de « majeur » est observé chez plus de 80% des patients en postopératoire, sans effet de tolérance observé tout au long du suivi (2). Une revue de la littérature englobant les études évaluant l'efficacité de la SCP du VIM (6 études au total) retrouvait pour chacune, une amélioration des scores de qualité de vie en tant que critère de jugement principal (28). L'efficacité de la stimulation du VIM dans le TE et la MP se confirme durant le suivi au long cours des patients. Dans la MP, le bénéfice de la chirurgie sur le tremblement à 1 an était maintenu jusqu'à 10 ans post-opératoire sans modification significative du score UPDRS III. Plusieurs cohortes de patients de petits effectifs (8 – 38) rapportent une amélioration du tremblement entre 54 et 85 % à plus de 5 ans de la chirurgie avec une stabilité de l'effet (29–32). Dans le TE, l'amélioration moyenne à 1 an était de 66% et à 10 ans de 48%. Bien que l'efficacité semble diminuer après 10 ans de suivi, le bénéfice sur la qualité de vie et l'évaluation du tremblement reste significatif (32,33).

La SCP était supérieure à la thalamotomie dans une étude prospective randomisée comparant les deux techniques concernant l'amélioration fonctionnelle comme critère de jugement principal (34). De plus, la SCP présente des avantages par rapport à la thalamotomie (2) : une procédure réversible, des paramètres de stimulation modifiables en fonction de l'évolution de la maladie sous-jacente, des effets-secondaires qui peuvent être contrôlés par la modification des paramètres, et une stimulation bilatérale possible. Les principaux effets secondaires de l'intervention sont les complications de la chirurgie (risque anesthésique, risque hémorragique, risque infectieux majoré par la présence de matériel intracrânien, et un risque d'accident ischémique constitué). Il existe également des effets secondaires liés à la stimulation du VIM (syndrome cérébelleux statique et/ou cinétique) ou à la diffusion du courant aux structures adjacentes (paresthésies par diffusion du courant au noyau ventro-postéro-latéral du thalamus, dysarthrie par diffusion aux fibres cortico-bulbaires, spasme hémifacial par diffusion aux fibres cortico-spinales cheminant dans la capsule interne), (*Figure 3*), (3).

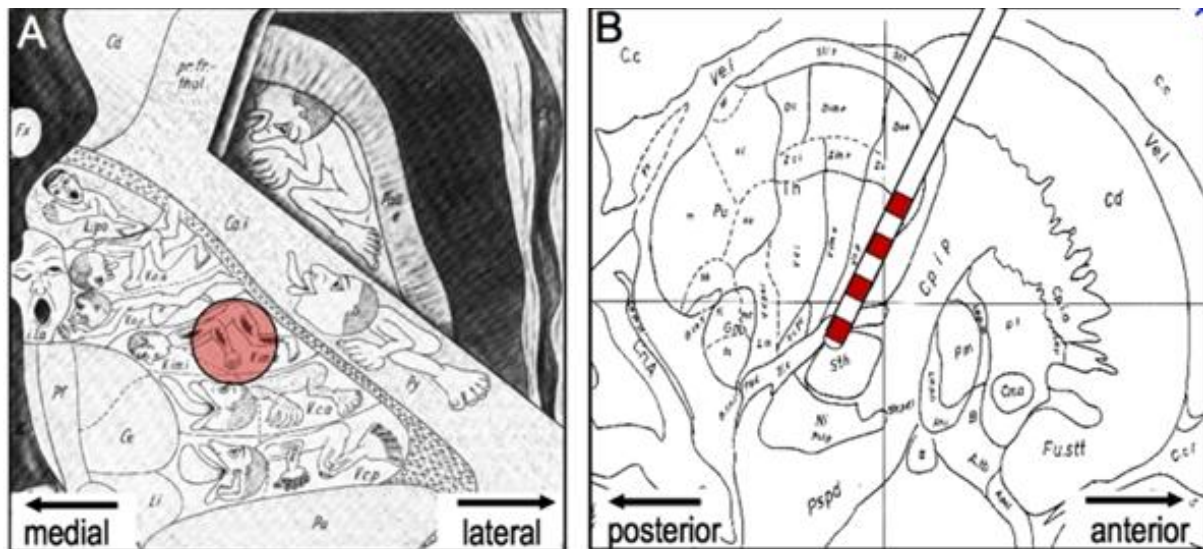


Figure 3 : Anatomie du thalamus et représentation somatotopique. (A) En coupe axiale, le Vim se situe en arrière des noyaux ventro-oraux antérieurs et postérieurs (Voa, Vop), et en avant des noyaux caudaux (Vc), en dedans de la capsule interne et en dehors des noyaux centraux ; la somatotopie du Vim est représentée avec la tête en position médiale, les membres inférieurs en position latérale et les membres supérieurs entre ces deux portions ; (B) en coupe sagittale, il se situe sous les noyaux dorsaux du thalamus et au-dessus de la zona incerta. L'électrode de stimulation doit atteindre la portion ventrale du Vim et peut être descendue jusqu'au niveau de la zona incerta (encyclopédie de neurochirurgie, neurochirurgica.org)

2.2.3- La SCP thalamique pour le traitement des autres causes de tremblement d'origine centrale.

D'autres pathologies neurologiques peuvent se compliquer d'un tremblement. Dans la Sclérose en plaques (SEP) l'apparition d'un tremblement peut compliquer la maladie. Il s'agit le plus souvent d'un tremblement d'action d'origine cérébelleuse. La prévalence du tremblement dans la SEP varie entre 25 et 58%. Il est sévère dans 3 à 15 % des cas (34–36).

Certains patients ayant présenté des accidents ischémiques constitués, des hémorragies cérébrales de causes vasculaires ou traumatiques peuvent développer de façon secondaire (après quelques années) un tremblement de Holmes en cas d'atteinte de la voie cerebello-olivo-thalamique. C'est un tremblement de repos, postural et intentionnel lent, particulièrement invalidant.

En raison de son efficacité et de sa sécurité dans la prise en charge du tremblement essentiel et des formes tremblantes de maladie de Parkinson, la SCP du VIM a été utilisée pour traiter d'autres formes de tremblements d'origine centrale lorsqu'il s'agissait de tremblements

sévères avec un retentissement fonctionnel altérant la qualité de vie et résistants au traitement médical.

Dans une revue de la littérature relative à l'efficacité de cette technique pour le traitement des tremblements « non-communs », 44 personnes étaient traitées pour un tremblement de Holmes, 177 pour un tremblement cérébelleux dû à une Sclérose en Plaques, 18 pour un tremblement Orthostatique primaire. Quatre-vingt-trois virgule six pourcent des patients atteints de SEP présentaient une amélioration clinique, mais seulement transitoire pour 13,7% d'entre eux. Un tiers des tremblements de Holmes étaient améliorés à plus de 80%, et 83% des tremblements orthostatiques primaires présentaient une amélioration qualifiée de « légère » à « modérée » (3).

Les résultats de la SCP pour ces indications sont inconstants, probablement en partie lié au fait de lésions cérébrales structurales, parfois plurifocales, peuvent impacter l'efficacité de la stimulation. Ils conduisent toutefois à envisager cette option en cas d'échec de la prise en charge médicamenteuse et d'impact majeur du tremblement dans les actes de vie quotidienne, en l'absence de contre-indication à cette procédure.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1- Patients

3.1.1- Critères de sélection à la chirurgie

Cinq patients ont été opérés au CHU de Nantes et inclus dans cette étude. Les données ont été recueillies de façon rétrospective pour 2 patients (opérés entre 2012 et 2015) et de façon prospective pour les 3 suivants (opérés entre février et avril 2019). Les critères de sélection à la chirurgie étaient les suivants : patients âgés de 18 à 75 ans, présentant un tremblement d'origine neuropathique, pharmaco-résistant (i.e. résistant à au moins deux traitements médicaux différents parmi les plus communément utilisés pour le tremblement essentiel dont propranolol, primidone, topiramate, gabapentine), invalidant (défini par un score d'évaluation du retentissement globale par le patient et le neurologue > 2/4 à l'Echelle de Fahn-Tolosa-Marin), atteints d'une neuropathie périphérique chronique stabilisée depuis au moins 1 an sous traitement spécifique (dont IgIV, EP, corticothérapie et/ou traitement immunosuppresseur) ou symptomatique (dont antalgiques) de la neuropathie.

Les contre-indications étaient : un trouble de l'humeur non stabilisé, une démence ou des troubles cognitifs modérés définis par un MMSE < 24/30 ou une MOCA < 26/30, une contre-indication à la chirurgie ou à l'IRM, la présence d'une comorbidité engageant le pronostic vital à court et moyen terme, la grossesse ou l'allaitement.

L'indication opératoire de chaque patient était validée par une équipe pluridisciplinaire comportant un neurologue, un neurochirurgien réalisant ce type de procédure, un psychiatre, et une psychologue au terme du bilan préopératoire.

3.1.2- Critères d'évaluation préopératoire

L'évaluation préopératoire était réalisée lors d'une hospitalisation de 3 jours. Elle comprenait : un examen général et neurologique détaillé réalisé par un neurologue, une échelle d'évaluation du tremblement (l'échelle de Fahn Tolosa Marin), une évaluation de qualité de vie (la 36 items Short Form Health survey questionnaire ou SF-36), une évaluation psychiatrique, un entretien avec un psychologue clinicien, un bilan cognitif réalisé par un neuropsychologue, et une IRM cérébrale. Si ce premier bilan était favorable à la chirurgie, le patient était convoqué pour la réalisation d'un bilan d'inclusion comportant un scanner cérébral 3D de neuronavigation, une consultation auprès du neurochirurgien et de l'anesthésiste. L'intervention était ensuite réalisée dans un délai de 4 à 8 semaines après ce bilan d'inclusion.

Evaluation motrice

L'examen clinique visait à évaluer l'atteinte motrice et sensitive de la neuropathie, le retentissement sur la marche et sur l'équilibre.

Le tremblement était évalué par l'échelle de Fahn-Tolosa-Marin (FTM) (Annexe 1) : La FTM scale est la première échelle standardisée d'évaluation des tremblements (37). Elle avait pour objectif d'apporter un outil d'évaluation reproductible du tremblement qui était jusqu'alors évalué de façon clinique et était comparé grâce à des vidéos de patients. Elle est actuellement considérée comme échelle de référence dans le tremblement et est largement utilisée dans les publications internationales (38). Elle comporte 3 parties : une partie A comprenant une évaluation du tremblement dans ses trois composantes (de repos,

posturale et d'action), pour chaque partie du corps (membres supérieur droit, membre supérieur gauche, membre inférieur droit, membre inférieur gauche, la tête, le tronc, la langue) en fonction de son amplitude cotée entre 0 et 4 (0 pas de tremblement, 1 pour une amplitude <0,5cm intermittent ou non, 2 pour une amplitude entre 0,5 et 1 cm intermittent ou non, 3 pour une amplitude entre 1 et 2 cm, et 4 pour une amplitude >2cm). La partie A est comptabilisée sur un total de 80 points. La partie B comporte une évaluation de la composante d'action du tremblement des deux membres supérieurs sur des épreuves de dessins (comprenant les spirales d'Archimède), d'écriture et de manipulation d'objet (se servir un verre d'eau). Cette partie est notée sur un total de 36 points. La partie C concerne l'évaluation du handicap fonctionnel concernant la toilette, l'habillage, l'alimentation, l'hydratation, la parole et le travail. Cette partie est notée sur 28. Les parties A, B et C permettent de calculer un score total sur 144. L'échelle FTM comporte également une partie d'évaluation subjective du tremblement par le patient et par le clinicien sur 4 points chacun.

L'évaluation de la qualité de vie

La qualité de vie était évaluée par la SF-36 (Annexe 2). L'échelle SF-36 est une échelle de qualité de vie non spécifique, utilisée dans le cadre de nombreuses maladies chroniques, neurologiques ou non. Elle comporte 36 questions cotées de 0 à 100 et regroupées en 8 domaines : l'activité physique (Domaine 1), les limitations dues à l'état physique (domaine 2), les limitations dues à l'état psychique (domaine 3), le bien-être (domaine 4), la santé psychique (domaine 5), les relations sociales (domaines 6), les douleurs physiques (domaine 7), l'évaluation de la santé perçue (domaine 8). L'addition des domaines 1, 2, 7, et 8 permet de calculer un score physique (SP). L'addition des domaines 3, 4, 5 et 6 permet de calculer un score mental (SM). La somme des scores physique et mental permet de calculer un score total. Chaque score obtenu est indicé afin d'être compris entre 0 et 100. Plus la valeur obtenue est élevée, meilleure est la perception par le patient de son état de santé.

L'efficacité ressentie de la chirurgie sur le tremblement était évaluée par le patient via la Clinical Global Impression (CGI) exprimée en pourcentage d'amélioration du tremblement par rapport à la situation préopératoire.

Evaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique des patients 1 et 2 n'était pas le même que celui des patients 3, 4 et 5 car les recommandations concernant le bilan standard minimum ont changé entre 2015 (recommandations du protocol Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations) et 2019 (recommandation de la Movement Disorders Society).

Les patients 1 et 2 ont été évalués par le bilan suivant : Mini-Mental State Examination (MMSE), la MADRS (Mattis Dementia Rating Scale), le RL-RI 16 (Rappel libre rappel indicé 16 items), les fluences verbales littérales et catégorielles, le Winsconsin Card sorting test, le Trail Making Test (TMT A et B). Les résultats des tests ont été récupérés de façon rétrospective.

Les patients 3, 4 et 5 ont été évalués par les tests suivants : la Montreal Cognitive Assessment (MoCA), le RL-RI 16, les fluences littérales et catégorielles, l'échelle de Wechsler (WAIS IV), le TMT A et B, le test de Stroop, le dessin de l'Horloge, Spatial recall test (10/36), le Boston naming test. Les résultats de ces patients ont été récupérés de façon prospective.

Ce bilan permettait une évaluation cognitive globale, une évaluation de la mémoire antérograde, de la mémoire de travail, des fonctions exécutives, du langage et des cognitions sociales.

Evaluation psychiatrique

L'évaluation psychiatrique était réalisée par un psychiatre formé à la pathologie du mouvement. Elle visait à rechercher des troubles de l'humeur non stabilisés, ou une pathologie psychiatrique contre-indiquant la chirurgie.

Imagerie

L'IRM cérébrale recherchait des anomalies contre-indiquant l'abord chirurgical (tumeur, malformation vasculaire mais aussi atrophie cortico-sous-corticale, lésion dans les noyaux gris centraux...). Le bilan était complété par un Scanner cérébral 3D permettant le repérage de la cible thalamique.

3.1.3 Procédure chirurgicale

Repérage radiologique des VIM

Le noyau Vim n'étant pas visible en IRM, le repérage s'appuie sur des éléments indirects donnés par les atlas stéréotaxiques, les commissures antérieures et postérieures du 3ème ventricule (le repère CA-CP). Ces repères sont bien visibles en IRM stéréotaxique. La cible pour traiter un tremblement est la partie antéro-inférieure du Vim.

Les électrodes utilisées génèrent un courant électrique à distribution circonférentielle (omnidirectionnelle) sur 4 contacts (de 0 à 3 pour chaque électrode lorsque chacune est connectée à un stimulateur individuel et de 0 à 3 pour l'électrode droite et de 8 à 11 pour l'électrode gauche, lorsque les deux électrodes sont connectées à un seul stimulateur), le plot 0 et le plot 8 étant au niveau de l'extrémité de l'électrode, disposés à intervalle régulier. La stimulation peut être réglée en mode monopolaire ou bipolaire sur un ou plusieurs contacts, permettant de moduler l'intensité et la forme du courant distribué aux tissus avoisinants.

Le ciblage pour le plot 0 se fait avec les coordonnées stéréotaxiques classiques dans le repère CA-CP :

- X (coordonnée latérale) : $0,5 \text{ à } 0,55 \times \text{distance CA-CP}$ (latéralement par rapport à CA-CP)
- Y (coordonnée antéropostérieure par rapport à CP) : $0,25 \times \text{distance CA-CP}$ en avant de la PC
- Z (coordonnée verticale, au-dessus ou en dessous du plan CA-CP) : 0

Le chirurgien a opéré les corrections suivantes selon son expérience afin de limiter les effets secondaires :

- X : 10,5 – 11 mm du bord latéral du 3^e ventricule, avec une marge de 3 mm par rapport au bord du thalamus et donc de la capsule interne
- Y : + 0,5 à + 1 mm en antérieur pour limiter les troubles sensitifs
- Z : pas de changements.

Ces coordonnées sont établies à partir du parallélogramme de Guiot qui permet de situer le VIM par rapport à la position des commissures (*Figure 4*).

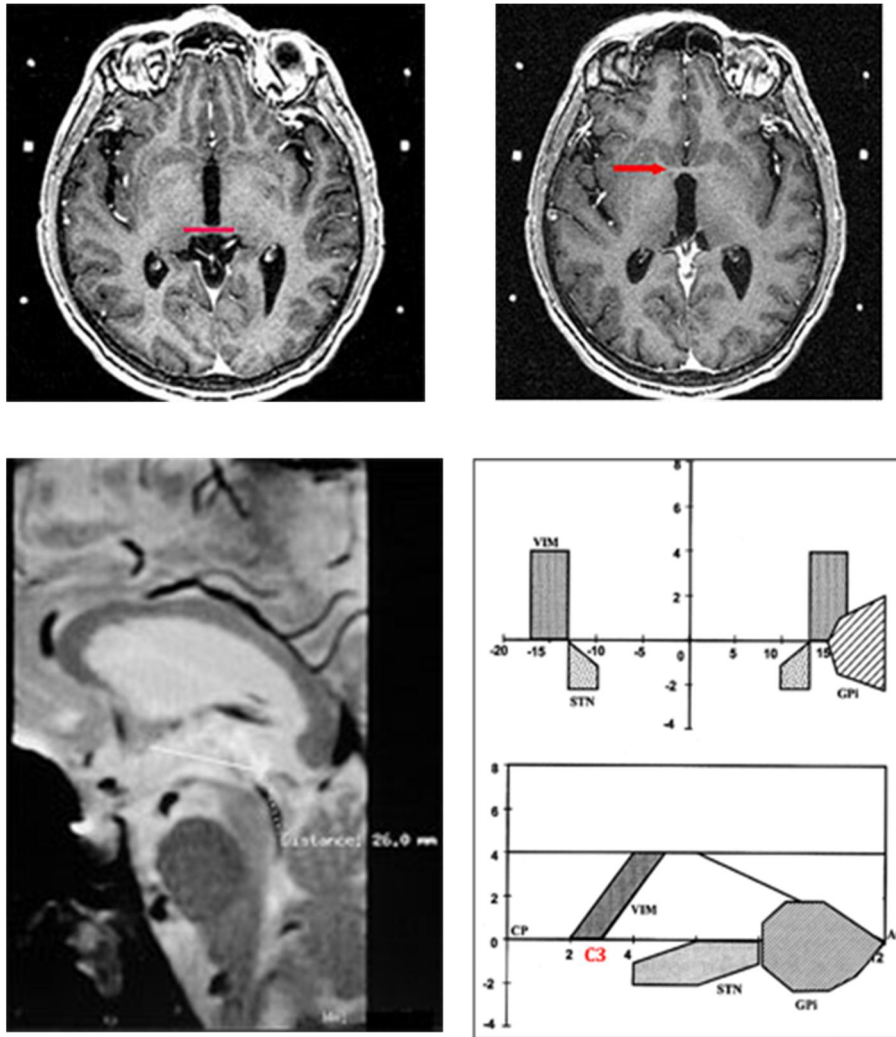


Figure 4 : les commissures antérieures et postérieures sont représentées sur les deux coupes axiales d'IRM T1 gadolinium par une flèche rouge, et la distance CA-CP est représentée par un trait blanc sur la coupe sagittale. En bas à droite se trouve le parallélogramme de Guiot permettant le repérage des différentes cibles de la chirurgie.

Implantation des électrodes

L'implantation des électrodes constituait le premier temps opératoire. Elle était réalisée au bloc opératoire, par un neurochirurgien expérimenté, en présence d'un neurologue. Pour ce faire, le patient était éveillé durant toute la procédure. Il était installé en salle d'opération, la tête était immobilisée dans un cadre stéréotaxique de Leksell sous anesthésie locale et sous sédation légère par MEOPA. Un scanner stéréotaxique était ensuite réalisé au bloc opératoire, il était fusionné à l'IRM cérébrale et au Scanner cérébral réalisé en préopératoire. Le noyau ventro-intermédiaire du thalamus était repéré anatomiquement sur les images en 3 dimensions de façon bilatérale. Après préparation cutanée du scalp, une injection de Xylocaïne adrénalinée 1% était réalisée en regard des zones à inciser. Ces incisions étaient choisies en fonction des coordonnées de la cible et de la trajectoire empruntée. Un trou de trépan de 14 mm de diamètre était réalisé en regard de l'incision. De un à trois tubes guides étaient insérés dans le crâne afin de descendre 1 à 3 électrodes test, qui étaient chacune reliées à un ordinateur permettant de délivrer une stimulation électrique. Chaque électrode était testée et le neurologue présent au bloc opératoire évaluait l'efficacité de la stimulation sur le tremblement du patient éveillé. Il évaluait également les effets indésirables qui pouvaient survenir. Le meilleur trajet était choisi et une électrode définitive (Medtronic Minneapolis MN modèle 3387) était implantée et fixée. Les électrodes test et les guides étaient explantés. La position de l'électrode définitive était contrôlée par un scanner 3D fusionné au projet initial, puis le site était refermé et la procédure était répétée de façon contralatérale si cela avait été décidé lors du bilan préopératoire.

Implantation des stimulateurs

Le deuxième temps opératoire consistait en l'implantation du ou des neurostimulateurs. La procédure était réalisée sous anesthésie générale, soit le jour même de l'implantation des électrodes, soit dans un délai de 3 jours maximum. L'électrode était connectée à une extension puis tunnélisée jusqu'à la région sous-clavière homolatérale. Le stimulateur était installé au sein d'une loge sous pectorale disséquée au préalable. L'extension était alors connectée au stimulateur, les impédances vérifiées, puis le site refermé. Pour la stimulation

bilatérale, et selon le matériel utilisé, un deuxième stimulateur sous-clavier controlatéral pouvait être mis en place ou alors un stimulateur unique, commun aux deux électrodes. Le neurostimulateur était mis en route le lendemain par le neurologue à l'aide d'un programmeur externe. Le choix du contact de l'électrode à stimuler était alors fait (4 contacts par électrode), ainsi qu'une première adaptation des paramètres de stimulation (la fréquence, l'intensité et la longueur de l'impulsion).

Le stimulateur était utilisé de façon cyclique, c'est-à-dire que le patient l'éteignait le soir au coucher et l'allumait le matin au réveil grâce à une télécommande-patient. Quand cela était nécessaire, le stimulateur pouvait être programmé automatiquement pour s'allumer et s'éteindre à heure fixe.

3.1.4- Temps post-opératoires

L'hospitalisation péri-opératoire consistait en une hospitalisation la veille de l'intervention, une surveillance post-opératoire de 2 à 3 jours dans le service de neurochirurgie du CHU de Nantes, suivie d'une prise en charge dans un service de neurologie pour le réglage des premiers paramètres de stimulation, une éducation thérapeutique à l'utilisation de la télécommande-patient, et une surveillance jusqu'à l'ablation des agrafes à J10. La survenue de complications post-opératoires immédiates et d'effets indésirables de la stimulation était notifiée dans le dossier.

Le suivi post-opératoire comprenait une consultation à 6 semaines, une hospitalisation à 3 mois (M3), une consultation à 6 mois (M6), une hospitalisation à 1 an (M12) puis une fois par an. Durant l'hospitalisation de M3 une « cartographie » des paramètres de stimulation était réalisée afin de choisir les réglages apportant le plus de bénéfice sur le tremblement et le moins d'effets indésirables : plot de l'électrode, intensité de la stimulation (en V), durée des pulses (en μ s), fréquence de stimulation (en Hz). Le bilan neuropsychologique, l'entretien avec le psychologue et le psychiatre étaient réitérés. Les échelles de Fahn Tolosa Marin et de SF-36 étaient contrôlées, ainsi que la GGI en pourcentage.

Lors des consultations de suivi (6 semaines, 6 mois), les évaluations motrices (échelle de FTM) et les échelles de qualité de vie (SF-36 et CGI) étaient contrôlées. Les paramètres de stimulations étaient réévalués en fonction du contrôle du tremblement et des effets secondaires stimulo-induits.

3.2- Méthodes

Afin d'évaluer l'efficacité de la SCP du VIM sur le tremblement, les scores obtenus à l'Echelle de FTM à 3 mois, 6 mois et 1 an sont comparés à chaque fois à l'évaluation préopératoire pour chaque patient. L'efficacité moyenne de la SCP est évaluée en comparant les moyennes des parties A, B, C et du score total des 5 patients, en préopératoire, à 3 mois, à 6 mois et à 1 an quand les résultats étaient disponibles. Le faible effectif du groupe ne nous a pas permis de réaliser de test statistique.

Pour évaluer le retentissement de la chirurgie sur la qualité de vie, les 8 domaines évalués sont regroupés en un score physique (SP) et un score mental (SM) exprimés sur 100, et en un score global total exprimé sur 100. Les moyennes des 5 patients pour chaque score à M3, M6 et M12 sont comparées avec les moyennes préopératoires.

La moyenne des CGI est calculée à partir de l'amélioration clinique globale évaluée par chaque patient à 3 mois et à 6 mois post-opératoire.

Pour évaluer la tolérabilité de la SCP du VIM, les effets secondaires liés à la stimulation étaient recherchés à chaque consultation et hospitalisation de suivi. L'évaluation neuropsychologique à M3 des 3 derniers patients (dont le suivi était prospectif) et à M3 et M12 des 2 premiers patients (dont le recueil des valeurs était rétrospectif) nous a permis de vérifier l'absence de modification des scores cognitifs. Les complications liées à la chirurgie étaient également recherchées.

3.3- Patients des autres centres

Le réseau Ns-Park est composé de 24 centres experts Parkinson formant un réseau national de recherche clinique sur la MP et les mouvements anormaux. Il a pour objectif de faciliter l'accès aux données de recherche clinique et de permettre la réalisation d'essais multicentriques nationaux. Les 23 autres centres pratiquant cette procédure sur le territoire français, ont été sollicités par email et contacts téléphoniques afin de recueillir de façon rétrospective les données des patients souffrant d'un tremblement neuropathique et ayant bénéficié pour ce motif d'une SCP depuis la mise en place de cette procédure dans leur

centre respectif. Une fiche de recueil de données leur a été envoyée afin de pouvoir comparer les patients entre eux (*Annexe 3*).

4. RESULTATS

4.1- Population incluse

Cinq patients ont été opérés entre 2012 et 2019 (*Tableau 1*). Le recueil a été rétrospectif pour deux d'entre eux, en 2012 et 2015. Le recueil a été prospectif pour les 3 autres entre 2018 et 2019. Tous les patients ont bénéficié du même protocole de suivi : bilan préopératoire, M3, M6 et M12 pour les deux premiers. Il y avait 2 hommes et 3 femmes. Ils étaient âgés de 64 à 67 ans au moment de la chirurgie (moyenne de $65,8 \pm 2,12$).

Trois patients souffraient d'une neuropathie démyélinisante chronique associée à une gammopathie monoclonale à anticorps anti-MAG, un patient était atteint d'un POEMS syndrome et le dernier d'une maladie de CMT de type 1a. Au moment de l'apparition du tremblement, la neuropathie évoluait depuis moins d'un an chez 3 d'entre eux, et jusqu'à 12 ans après le début des symptômes pour les deux autres (moyenne $4,6 \pm 8,5$ ans). La neuropathie était de type démyélinisante chez 4/5 patients et axonale chez 1/5 patient (POEMS syndrome). Trois des quatre patients ont présenté une atteinte axonale secondaire durant au cours de leur maladie.

Concernant le mode d'évolution de la neuropathie, le patient 1 atteint d'un POEMS syndrome était stable durant toute la durée du suivi sous traitement immunosuppresseur. Le patient 2, atteint d'une neuropathie anti-MAG s'est aggravé progressivement entre 2013 et 2015 (année de la SCP) et un traitement par Rituximab a été débuté quelques semaines après la pose des électrodes. Lors du contrôle ENMG à 1 an du début du traitement, la neuropathie était stabilisée. Il a été observé une légère dégradation de la neuropathie anti-MAG du patient 3 dans l'année de la SCP, et un traitement par IgIV a été débuté. Le patient 4, atteint d'une neuropathie anti-MAG, était traité par Rituximab et la neuropathie est restée stable depuis. Le patient 5 atteint d'une maladie de CMT est également resté stable tout au long du suivi.

Le tremblement était de type postural et intentionnel et touchait les deux membres supérieurs de façon asymétrique chez tous les patients. Il existait une composante de repos

non dominante chez 2/5 patients. Les différents traitements symptomatiques du tremblement dont les patients ont bénéficié, n'avaient pas apporté d'amélioration notable (n=5). De 1 à 4 traitements ont été administrés (moyenne 3 ± 1.4 traitements).

Au moment de la chirurgie le tremblement évoluait depuis 2 à 7 ans (moyenne $4,2 \pm 2,83$ ans). La cible chirurgicale choisie était le VIM, de façon bilatérale chez 4 patients. Le patient numéro 5 a été opéré du côté droit uniquement.

Tableau 1: caractéristiques de la population

Sujet	Âge	Sexe	Diagnostique de la neuropathie	Neurographie	Type de tremblement	Délais apparition du tremblement par rapport à la neuropathie (années)	Durée tremblement au moment de la chir (années)	Nombre de traitements symptomatiques
1	64,0	F	POEMS syndrome	Axonale	Postural, intentionnel, Repos	0	3	1
2	64,0	M	IgM monoclonale, anti MAG pos,	démyélinisante	postural, intentionnel	11	2	4
3	67,0	M	IgM monoclonale, anti-MAG pos	démyélinisante	Postural, intentionnel, Repos	0	6	4
4	67,0	F	IgM monoclonale, anti-MAG pos	démyélinisante	Postural, intentionnel, Repos	0	3	3
5	67,0	M	CMT1a	démyélinisante	Postural, intentionnel	12	7	3
Moyenne	65,8					4,6	4,2	3
Ecart-type	2,12					8,5	2,8	1,4

4.2- Evaluation motrice : échelle de Fahn Tolosa Marin

Quatre des 5 patients ont été opérés de façon bilatérale et 1 patient a été opéré de façon unilatérale ce qui fait un total de 9 électrodes implantées (5 dans le VIM gauche et 4 dans le VIM droit).

Pour 3 des 5 patients opérés dont le recueil était prospectif, le suivi était de 6 mois post-opératoire. Les données préopératoires ont donc été comparées aux données recueillies à 3 mois et à 6 mois. Pour les 2 autres, dont le recueil était rétrospectif, il existe des données jusqu'à 6 ans pour le sujet numéro 1 et jusqu'à 4 ans pour le sujet numéro 2.

Le score moyen total (min-max) de l'échelle d'évaluation motrice FTM à 3 mois ($n = 5$) était de $27,2 \pm 17$ (12 - 49) contre $53,6 \pm 19,1$ (32-71) en préopératoire, soit une amélioration moyenne de 49,3%. Le score moyen total à 6 mois ($n = 4$) était de $41,8 \pm 16,5$ (20-55), soit une amélioration du score M6 par rapport au score préopératoire de 28,5%. Concernant les deux patients pour lesquels nous avons un suivi plus long, le score moyen total à M12 était à 12,5 (8-17), soit une amélioration de 62,1% par rapport à l'évaluation préopératoire.

Concernant la partie A, le score moyen à M3 ($n=5$) était à $5,4 \pm 2,1$ (2-7) contre $14,6 \pm 5,5$ en préopératoire (7-20) soit une amélioration de 63%. A M6, le score moyen ($n=4$) était à $9,3 \pm 3,9$ (7-15) contre $16,5 \pm 4$ (11-20) soit une amélioration de 43,6%. A M12, le score moyen des 2 patients concernés était de 5 (3-7) soit une amélioration de 44,5% par rapport à leur score moyen préopératoires.

Concernant la partie B, le score moyen à M3 était à $11,6 \pm 8,6$ (5-21) contre $23,8 \pm 9,1$ en préopératoire (13-33) soit une amélioration de 51,3%. A M6 ($n=4$), le score moyen était de $19 \pm 8,4$ (8-26) contre $25,5 \pm 9,6$ (13 -33), soit une amélioration de 25,5% par rapport au résultat moyen préopératoire. A M12 ($n=2$), le score moyen était à 5 (3-7) contre 15 (13-17), soit une amélioration de 66,6%.

Pour la partie C, le score total moyen à M3 (n=5) était de $10,2 \pm 7,1$ (5-21) contre $15,2 \pm 6,1$ en préopératoire (8-22) soit une amélioration de 32,9% A M6 (n=4) le score moyen était à $13,5 \pm 6,6$ (5-21) contre $16,5 \pm 6,2$ (8-22) soit une amélioration de 18,2 %. M12 (n=2) le score moyen était de 2,5 (2-3) contre 9 (8-10) soit une amélioration de 72,2%.

L'impression du patient sur la sévérité de son tremblement notée sur 4 (0 : absence de retentissement fonctionnel, 4 retentissement fonctionnel sévère entre 75 à 100% d'incapacité) était de $1,8 \pm 0,8$ en moyenne à 3 mois (n = 5) contre $3,2 \pm 0,8$ en préopératoire. A 6 mois (n=4), il était à $2,5 \pm 0,6$ contre $3,3 \pm 1$. A 1 an, les données rétrospectives des patients 1 et 2 retrouvent une sévérité du tremblement à 1 ± 0 contre 2,5 en préopératoire.

L'impression du clinicien sur la sévérité du tremblement (noté sur 4) était en moyenne de $2,8 \pm 0,8$ en préopératoire (n=5) et $1,8 \pm 0,4$ à 3 mois (n=5). A 6 mois (n=4), l'impression moyenne du clinicien était à $2,3 \pm 0,5$ contre $3 \pm 0,8$. A M12 (n = 2) il était à 1 ± 0 contre 2 ± 0 en préopératoire.

Tableau 2 : Détails des scores de l'échelle de FTM pour chaque patient

Patients	FTMs Partie A				FTMs Partie B				FTMs Partie C				FTMs Total			
	pré-op	M3	M6	M12	pré-op	M3	M6	M12	pré-op	M3	M6	M12	pré-op	M3	M6	M12
1,0	11,0	5,0	7,0	7,0	13,0	5,0	8,0	7,0	8,0	5,0	5,0	3,0	32,0	15,0	20,0	17,0
2,0	7,0	2,0		3,0	17,0	5,0		3,0	10,0	5,0		2,0	34,0	12,0		8,0
3,0	20,0	7,0	15,0		33,0	21,0	25,0		16,0	14,0	14,0		69,0	42,0	54,0	
4,0	19,0	6,0	7,0		23,0	6,0	17,0		20,0	6,0	14,0		62,0	18,0	38,0	
5,0	16,0	7,0	8,0		33,0	21,0	26,0		22,0	21,0	21,0		71,0	49,0	55,0	
moyenne	14,6	5,4	9,3	5,0	23,8	11,6	19,0	5,0	15,2	10,2	13,5	2,5	53,6	27,2	41,8	12,5
maximum	20,0	7,0	15,0	7,0	33,0	21,0	26,0	7,0	22,0	21,0	21,0	3,0	71,0	49,0	55,0	17,0
minimum	7,0	2,0	7,0	3,0	13,0	5,0	8,0	3,0	8,0	5,0	5,0	2,0	32,0	12,0	20,0	8,0
Moyenne % amélioration		63,0	43,6	44,5		51,3	25,5	66,6		32,9	18,2	72,2		49,3	28,5	62,1

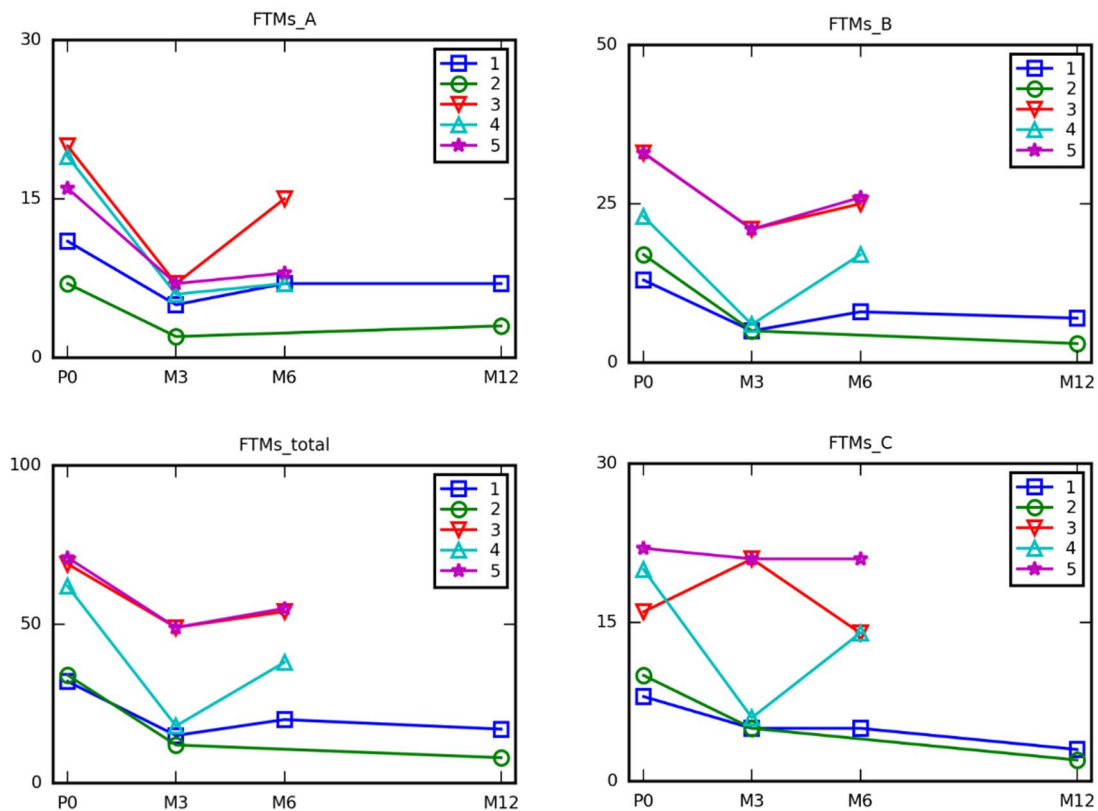


Figure 5 : comparaison des scores de la FTM pour chaque patient

4.3- Evaluation de la qualité de vie

SF-36

L'évaluation de la qualité de vie évaluée par l'échelle SF-36, exprimée en pourcentage (min-max), retrouvait un score moyen total préopératoire de $48,4 \pm 18,9$ (34,8 - 81,4), et restait stable à l'évaluation de 3 mois post-opératoire à $49,4 \pm 19$ (29,1 - 75,7). A 6 mois, seules les données des patients 3, 4 et 5 étaient disponibles : le score moyen total était de $55,6 \pm 18,9$ (39,4 - 76,3) contre $42 \pm 3,2$ (39,6 - 49,6). A 12 mois, pour les patients 1 et 2 dont les données étaient disponible de façon rétrospective, le score total moyen était de $51,8$ (39,8 - 63,9) contre $58,1$ (34,8 - 81,4) (Figure 6).

Concernant le score physique moyen (SP) les résultats sont les suivants : en préopératoire (n=5) il était à $46,8 \pm 27,1$ (16,3 - 81,3), à 3 mois (n = 5) il était à $50 \pm 26,8$ (19,4 - 88,8). A 6 mois (n = 3) il était à $44,4 \pm 36$ (13,1 - 83,8) contre $36,3 \pm 26,5$ (16,3 - 66,3) en préopératoire, à 12 mois, pour les patients 1 et 2, il était de 41,4 et 58,8 contre 43,8 et 81,3 respectivement (Annexe 4).

Concernant la sous-partie évaluant le score mental/psychique (SM) les résultats étaient les suivants : en préopératoire le SM moyen des 5 patients était de $50,1 \pm 24,5$ (25-81,6), à 3 mois il était de $48,9 \pm 16,7$ (24,5-62,6), à 6 mois pour les patients 3, 4 et 5 il était de $66,9 \pm 1,8$ (65,6-68,9) contre $47,7 \pm 20$ (25-62,9). A 12 mois le SM des patients 1 et 2 étaient de 38,2 et 69 contre 25 et 81 respectivement (Annexe 5, Tableau 3).

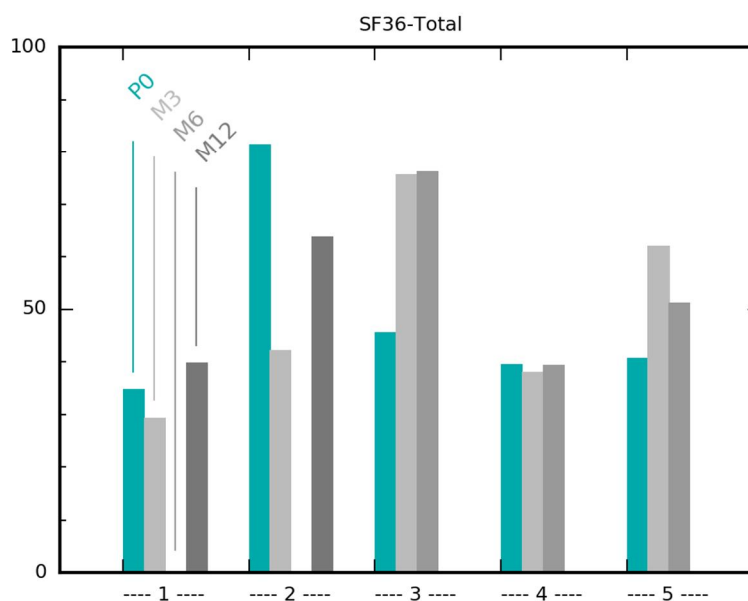


Figure 6: comparaison du score total de la SF36 pour chaque patient.

Tableau 3 : Echelle SF36, comparaison des scores physiques, des scores mentaux, et des scores totaux en pré-opératoire à M3, M6 et M12

Patients	SP				SM				Total			
	PO	M3	M6	M12	PO	M3	M6	M12	PO	M3	M6	M12
1		43,8	33,8	41,4		25,8	24,5	38,2		34,8	29,1	39,8
2		81,3	45,6	58,8		81,6	38,8	69,0		81,4	42,2	63,9
3		66,3	88,8	83,8		25,0	62,6	68,9		45,6	75,7	76,3
4		16,3	19,4	13,1		62,9	56,3	65,6		39,6	37,8	39,4
5		26,3	61,9	36,3		55,3	62,4	66,1		40,8	62,1	51,2

SP = score physique, SM = score mental, PO= pré-opératoire. Le % d'amélioration est calculé par rapport à la moyenne pré-opératoire pour chaque sous-partie des scores

CGI

L'impression d'amélioration globale moyenne évaluée par les patients (CGI) à 3 mois (min-max) de la chirurgie était à 73,8% (60-95) pour les membres supérieurs droits (n=4), et à 64% (50-80) pour les membres supérieurs gauches (n=5), ce qui fait une CGI moyenne globale à 68,9% (n=9) (*Tableau 4*).

A 6 mois, les données des patients dont le suivi était prospectif (patient 3, 4 et 5) montraient une CGI moyenne à 60% (50 -70) pour les membres supérieurs droits et gauches

Pour le patient 1, le recueil rétrospectif a permis de déterminer que la CGI était maintenu à 5 ans de suivi (évaluée à 100% à droite et à 50% à gauche).

Tableau 4: CGI en %

Patients	CGI %					
	M3		M6		5 ans	
	MSD	MSG	MSD	MSG	MSD	MSG
1	95,0	50,0			100,0	50,0
2	70,0	80,0				
3	70,0	70,0	70,0	70,0		
4	60,0	60,0	50,0	50,0		
5	x	60,0	x	60,0		
Moyenne	73,8	64,0	60,0	60,0		
Ecart-type	14,9	11,4	14,1	10,0		

4.4- Evaluation neuropsychologique

Les tests neuropsychologiques réalisés en préopératoire, à 3 mois et à 12 mois sont présentés dans le *Tableau 5* sous la forme de moyennes. Pour chacun des tests les intervalles de confiance se recouvrent, les moyennes ne sont pas significativement différentes en pré et postopératoire, à M3 et à M12.

Tableau 5: scores cognitifs comparatifs entre le pré-opératoire, M3 et M12 lorsque les données étaient disponibles

	PO	M3	M12
Patient 1 et 2			
MMSE (/30)	29,5 ± 0,7*	29 ± 0*	29 ± 0*
MDRS (/144)	139 ± 0*	138,5 ± 6,4*	138,5 ± 3,5*
TMT B-TMT A (sec)	95,5 ± 55,9*		96,5 ± 68,6*
WISCONSIN (critères /6)	5,5 ± 0,7*	6,0 ± 0*	6,0 ± 0*
Patient 3,4,5			
TMT B-TMT A (sec)	27 ± 3,6	29,3 ± 14,5	
MOCA (/30)	27,0 ± 1	28,3 ± 0,6	
WAIS IV , direct	5,0 ± 1	5,3 ± 0,6	
WAIS IV, indirect	4,3 ± 0,6	3,7 ± 0,6	
STROOP (Flexibilité - Inhibition)	8 ± 3,6	11,3 ± 1,5	
DSMT	43,3 ± 4,0	45,7 ± 4,0	
BENTON (/15)	12,3 ± 12	12,7 ± 2,3	
BOSTON (/15)	10,3 ± 1,2	11,3 ± 1,5	
10/36 total (/30)	15,7 ± 6,7	18,0 ± 1,7	
Test commun			
RLRI16 (/48)	46,8 ± 1,8	45,3 ± 3,6	42,5 ± 7,8*
Fluences littérales	14,0 ± 5,4	11,2 ± 3	16,5 ± 2,1*
Fluences catégorielles	23,6 ± 6,6	25,6 ± 3,6	28,5 ± 4,9*

* : données obtenues rétrospectivement pour les patients 1 et 2.

4.5- Paramètres de stimulation

Au total, 9 électrodes ont été mises en place (4 stimulations bilatérales et 1 stimulation unilatérale du VIM gauche). Les paramètres de stimulation en post-opératoire, à 3 mois, à 6 mois et à 1 an sont précisés dans le *Tableau 6*. Tous les plots choisis pour les 9 électrodes étaient les plots les plus ventraux (0 et 8).

Tableau 6 : paramètres moyens de stimulation post-opératoire et leurs modifications à chaque suivi

	Post-op		M3		M6		M12*	
Paramètres de stimulation	VIM droit	VIM gauche	VIM droit	VIM gauche	VIM droit	VIM gauche	VIM droit	VIM gauche
	n=4	n=5	n=4	n=5	n=4	n=5	n=4	n=5
Amplitude (V)	1,88 ± 0,54	2,32 ± 0,56	1,88 ± 0,70	2,42±0,97	1,73 ±0,64	2,05 ± 0,86	2,25± 0,64	1,50 ±0,71
Durée (µs)	60 ± 0	60 ± 0	60 ± 0	60 ± 0	60± 0	60 ± 0	60 ± 0	60 ± 0
Fréquence (Hz)	157 ±31,7	163 ± 32,1	172,5 ±14,4	164±22,7	172,5 ± 14,4	178,7±12,5	172,5±17,7	185 ± 0

* paramètres recueillis chez les patients 1 et 2

4.6- Coordonnées des électrodes

Les coordonnées des électrodes des patients 3, 4 et 5 sont rapportées dans le tableau 7.

Tableau7: coordonnées des électrodes selon la distance CA-CP en mm

Patients	VIM droit			VIM gauche			CA-CP (mm)
	X	Y	Z	X	Y	Z	
3	14,35	4,87	0,97	13,66	5,73	0,78	26,48
4	12,78	4,19	1,09	13,45	4,51	1,08	23,43
5	13,77	3,01	1,22	.	.	.	23,69

4.7- Effets secondaires

Il n'y a pas eu de complication chirurgicale peropératoire, à 3 mois, à 6 mois ou à 1 an de la chirurgie. Le patient numéro 2 a présenté à deux ans et demi de la chirurgie des céphalées inhabituelles et des acouphènes d'installation subaiguë, ayant fait découvrir une fistule dure du sinus veineux transverse gauche au contact du fil de l'électrode homolatérale, qui a été traité par neuroradiologie interventionnelle, sans complications.

3/5 patients ont présenté une dysarthrie stimulo-induite, régressive à l'extinction des stimulateurs. 2/5 ont fait le choix de conserver les paramètres responsables de la dysarthrie pour conserver un bénéfice optimal de leur tremblement.

Le patient 5 a rapporté l'apparition de troubles de l'équilibre transitoires suite aux modifications des paramètres lors de l'hospitalisation M3. Les troubles se sont amendés en quelques semaines avec un retour à l'état initial.

Aucun patient n'a présenté de paresthésies (en dehors des paresthésies transitoires lors de la mise en route du/des stimulateur/s le matin au réveil). Aucun autre effet-secondaire stimulo-induit n'a été rapporté durant le suivi des patients (7 ans pour le patient 1, 4 ans pour le patient 2 et 6 mois pour les patients 3, 4 et 5).

4.8- Données recueillies dans les autres centres Français

Sur les 23 autres centres du réseau Ns-Park, seuls 7 centres ont traité de façon neurochirurgicale des cas similaires, soit 11 patients. Cinq centres ont accepté de nous communiquer des informations sur les patients traités, 5 patients en tout (numérotés de 6 à 10). Compte tenu de l'absence de données standardisées, il ne fut possible de comparer les résultats de ces patients aux nôtres. Les dossiers comportaient par ailleurs de très nombreuses données manquantes. Il y avait 2 femmes et 3 hommes, ils étaient atteints d'une Maladie de Waldenström (n = 2), d'une neuropathie à anticorps anti-MAG (n = 2) et d'une maladie de CMT (n = 1). Le tremblement avait un caractère postural et intentionnel chez 5/5 patients. Un patient présentait une composante de repos en raison d'une maladie de Parkinson surajoutée, et 1 patient présentait également un tremblement du chef et de la voix en raison d'un tremblement essentiel surajouté. Deux patients ont présenté une amélioration qualifiée de majeure ou d'excellente, de façon prolongée (maintenue à 3 ans pour le premier et maintenue à 8 ans pour le deuxième). Pour 1 patient, la SCP était efficace sur le tremblement, mais l'augmentation des paramètres était limitée par les effets-secondaires. Pour les 2 derniers patients, l'efficacité était médiocre, et ils ont présenté un échappement thérapeutique rapide. L'un de ces patients était celui ayant une maladie de Parkinson associée à une maladie de CMT très invalidante. Le deuxième a présenté une aggravation de sa neuropathie en parallèle de l'aggravation du tremblement. Les données recueillies sont présentées dans le *Tableau 8*.

Tableau 8: présentation des données recueillies rétrospectivement auprès des autres centres français

Patients des autres centres français	sexe	âge	Neuropathie	Tremblement	cible	efficacité	effets-indésirables
patient 6	F	75	Anti-MAG	Bilatéral MSG>MSD P+I	VIM D et G	Excellent contrôle initial. Echappement dès 6 mois par limitation des effets - secondaires stimulo-induits.	Dysarthrie, spasme héli-facial gauche
patient 7	M	77	Waldenström	Bilatéral MSG>MSD P+I	VIM D	Régression complète du tremblement du MSG, CGI 100% jusqu'à 3 ans. Fin tremblement d'action du MSG.	aucun
patient 8	M	68	CMT	Bilatéral MSD>MSG P + I + R (à D) et syndrome parkinsonien (DAT scan +)	VIM G	Légère amélioration de la composante d'action à 3 mois. Echappement rapide. Déplacement de l'électrode à 6mois. Pas d'amélioration.	aucun
patient 9	M	68	Anti-MAG	Bilatéral, P + I	VIM D et G	Excellent contrôle global, maintenu jusqu'à 8 ans post-opératoire: 1/4 à D et 0/4 à G en postural, 1/4 à D et 0/4 à G en intentionnel.	Légère dysarthrie
patient 10	F	68	Waldenström	MSG>MSD, P + I + voix et chef (inconstants)	VIM D et G	Bonne amélioration initiale sur MSD, pas d'amélioration sur le MSG. Déplacement des électrodes à 9 mois. Très bonne amélioration initiale puis échappement à 3 mois. Tremblement évalué à 4/4 à D et 3/4 à G à 2 ans.	Dysarthrie, aggravation ataxie à la marche. Evolution défavorable de la neuropathie en parallèle.

Légende : CMT: maladie de Charcot-Marie-Tooth, D: droit, G: gauche, MS: membre supérieur, P: postural, I: intentionnel, R: repos.

5. DISCUSSION

Notre travail visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation cérébrale profonde du VIM chez 5 patients atteints d'un tremblement neuropathique sévère opérés au CHU de Nantes et chez ceux opérés dans les autres centres hospitaliers français réalisant cette procédure. Compte tenu de l'absence de recueil standardisé des données et du nombre de données manquantes pour les 5 patients opérés dans les autres centres, la discussion portera sur les seuls patients nantais.

5.1- Caractéristiques de la population

A notre connaissance, seuls 8 articles de cas cliniques rapportant des patients atteints de tremblement neuropathique ayant bénéficié d'une SCP du VIM ont été publiés, regroupant au total 13 patients (17,20–23,39,40). A noter que le patient 9 colligé dans ce travail avait fait l'objet d'une publication en 2009 (22).

L'âge moyen à la chirurgie était de 65 ans pour les 5 patients nantais contre 69 ans (45-88 ans) pour les 13 patients rapportés dans la littérature.

Trois des 5 patients nantais étaient atteints d'une neuropathie avec anticorps anti-MAG positifs (associé à une gammopathie monoclonale IgM), ce qui correspondait à la majorité des cas rapportés (20–23,39). Un de nos patients avait une maladie de CMT, comme pour les deux cas rapportés dans l'article de Cabanes-Martinez et al. (17). Notre 5^e patient avait un POEMS syndrome ce qui n'était pas retrouvé dans la littérature, mais concorde avec les observations des études épidémiologiques (neuropathie associée à une gammopathie monoclonale non IgM).

Pour 3 de nos patients, le tremblement était inaugural ou apparaissait dans l'année suivant les premiers signes de neuropathie, et pour les deux autres, le tremblement était apparu plus de 10 ans après (dont le patient 5 atteint d'une maladie de CMT). Ces résultats étaient également cohérents avec les cas rapportés. Tous les patients de la littérature présentaient un tremblement résistant, en échec thérapeutique (symptomatique et étiologique de la neuropathie).

Le suivi des patients était de 6 mois pour le suivi prospectif et de 4 et 6 ans pour le recueil rétrospectif, ce qui était également comparable aux cas rapportés de la littérature (6 mois à 12 mois dans la plupart des études, et jusqu'à 16 ans au maximum).

5.2- Efficacité de la procédure

Les résultats confirment la diminution de la sévérité du tremblement chez les 5 patients avec un score FTM diminué de presque 50 % à 3 mois de la chirurgie, et de presque 30 % à 6 mois. L'amélioration de la sévérité du tremblement à 6 mois était toutefois sous-estimée, l'augmentation du score total moyen de la FTM à 6 mois étant le fait principal d'une aggravation du tremblement du membre non neuro-stimulé du patient 5. L'efficacité se prolongeait à 1 an de suivi pour les deux patients dont le recueil était rétrospectif (62,1% d'amélioration en moyenne par rapport au score préopératoire).

La réduction du tremblement était également mise en évidence par une diminution du score d'impression clinique subjective de retentissement du tremblement évalué par le patient (1.8 à 3 mois contre 3,2 en préopératoire et de 2,5 à 6 mois contre 3.3 en préopératoire). Le score d'impression clinique subjective de retentissement du tremblement évalué par le clinicien diminuait également en postopératoire (1.8 à 3 mois contre 2.8 en pré-opératoire et 2,3 à 6 mois contre 3 en préopératoire).

Enfin, l'impression globale d'amélioration du tremblement par les patients, évaluée par la CGI était à 68.9% à 3 mois et à 60% à 6 mois. Le patient 1 avait une CGI à 5 ans à 100% pour le membre supérieur droit et à 50% pour le membre supérieur gauche.

Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature, bien qu'il n'existe actuellement pas de série de patients plus importante que la nôtre et notamment aucune série prospective. Les treize patients rapportés dans la littérature ont été améliorés par la chirurgie. Ces résultats sont difficile à comparer car les échelles utilisées ne sont pas toujours les mêmes, ainsi que le protocole de suivi. Tous les patients présentaient une amélioration du tremblement en post-opératoire. Un patient a eu une régression complète du tremblement (neuropathie à anti-MAG), 2 patients ont présenté une amélioration « marquée » du tremblement. L'efficacité se maintenait à 6 et 12 mois bien que certaines études évoque une légère dégradation des scores d'évaluation du tremblement (qui

restaient meilleurs que les scores préopératoires) ce qui est également observé dans notre population (patients 3, 4 et 5) (3,17,20–24,39,40).

Dans notre étude, les données rétrospectives des patients 1 et 2 retrouvent le maintien de l'efficacité de la SCP à l'évaluation de 1 an post-opératoire. Le suivi prolongé à 6 et 4 ans des patients 1 et 2 mettait en évidence une stabilité de l'efficacité évaluée cliniquement à chaque consultation de suivi. Le patient numéro 1 a bénéficié d'un changement du stimulateur à 6 ans de la chirurgie, suite à l'épuisement naturel de la pile, ce qui a permis de restaurer un contrôle du tremblement satisfaisant.

Une petite série de cas ayant pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité à plus long terme du traitement (40), a rapporté de façon rétrospective l'apparition d'un phénomène de tolérance et de rebond pendant le suivi à plus long terme (supérieur à 12 mois) de 5 patients opérés dans cette indication. Les patients étaient âgés de 57 à 88 ans (1 CIDP, 1 neuropathie associé à une IgM monoclonale, 2 neuropathies démyélinisantes sans autre précision, 1 neuropathie sans précision). Ils présentaient des phénomènes de réapparition du tremblement quelques jours après les changements de paramètres, ou une aggravation du tremblement à l'évaluation « OFF » comparé à l'état préopératoire, avec une intolérance à la stimulation intermittente (les patients arrêtent leur stimulation la nuit habituellement). Cet effet de tolérance était régressif après l'arrêt complet de la stimulation pendant plusieurs semaines avec un retour à l'état préopératoire. Ce phénomène n'était pas retrouvé au sein de notre population. Ces observations sont difficilement comparables car les critères de sélection des patients de cette étude n'étaient pas précisés (biais de sélection) et nous n'avons qu'un recul de 6 mois pour 3 de nos patients. De plus l'évolutivité de la neuropathie en parallèle de l'aggravation du tremblement n'était pas précisée dans leur étude. Les 2 patients atteints d'une maladie de CMT dans l'étude de Cabanes-Martinez suivis pendant 14 et 16 ans ne présentaient pas de phénomène de tolérance à la stimulation.

L'amélioration de la qualité de vie était difficile à mettre en évidence à travers l'échelle SF-36 que nous avons utilisé (amélioration des scores totaux pour 3 patients, stabilité du score total pour 1 patient et aggravation du score total pour 1 patient, idem pour les scores physiques et les scores moteurs) en partie en raison du caractère aspécifique de cette échelle et d'une qualité de vie en partie conditionnée par le handicap dû à la neuropathie

indépendamment du tremblement. L'ensemble des patients rapportaient un bénéfice marqué sur les actes de la vie quotidienne dont manger seul, boire seul, s'habiller, ou faire sa toilette. La partie C de l'échelle de FTM était plus représentative de l'amélioration de la qualité de vie rapportée par les patients avec des résultats tous améliorés à 3 et 6 mois.

5.3- Sécurité de la procédure

Aucune complication peropératoire n'a été rapportée en lien avec l'acte chirurgical ou avec l'anesthésie. Le patient numéro 1 a présenté 4 ans après la chirurgie une fistule durale encéphalique du sinus transverse gauche, au contact du fil de l'électrode. Il n'y a pas de publication rapportée sur une telle complication dans la SCP. Les causes exactes des fistules durales artério-veineuses ne sont pas parfaitement connues. Plusieurs facteurs sont impliqués dans sa pathogénèse, dont les occlusions ou thromboses des sinus veineux, la thrombophilie, les traumatismes crâniens et la neurochirurgie. Les études histologiques révèlent la présence de microthrombi vasculaires stimulant la sécrétion de facteurs de croissance vasculaire (41).

La dysarthrie était le principal effet-secondaire rapporté lié à la stimulation, par diffusion du courant aux fibres cortico-bulbaires. La prise en charge consistait en une modification des paramètres de stimulation, pour obtenir le bénéfice le plus important avec le moins d'effets secondaires associés (modification de l'intensité et de la fréquence de stimulation principalement), et en une prise en charge orthophonique. La présence de paresthésies n'étaient que transitoire à la mise en route ou à l'arrêt du/des stimulateur/s, par diffusion du courant au noyau ventro-postéro-latéral du thalamus. Des troubles de l'équilibre ont été rapportés par le patient 5 après la modification des paramètres effectuée à 3 mois, spontanément régressifs en quelques semaines. Ce patient n'a bénéficié que d'une stimulation unilatérale car il présentait un risque plus important d'aggravation de troubles de l'équilibre en lien avec sa neuropathie.

La tolérabilité cognitive était bonne. Il n'y avait pas de différence significative entre les tests neuropsychologiques réalisés en préopératoire et en postopératoire, mais le calcul des moyennes et des écart-types concernait un échantillon très faible de données. Il existe donc une probabilité non nulle qu'une différence existe. L'apparition de troubles cognitifs n'est pas rapportée dans la littérature concernant la SCP du VIM dans cette indication. Aucun des

travaux cités n'évaluait ce paramètre spécifique. Il n'y avait aucun cas rapporté chez les patients stimulés dans le VIM (42).

Les patients n'ont pas présenté non plus de troubles de l'humeur suite à la chirurgie.

5.4- Comment une procédure centrale peut-elle améliorer un tremblement d'origine primitivement périphérique ?

5.4-1. Physiopathologie du tremblement d'origine centrale

Le neurone fonctionne comme un oscillateur : par ses propriétés membranaire et sa perméabilité aux ions sodium, chaque impulsion neuronale est suivie d'une période réfractaire. Cette fonctionnalité sur un mode périodique permet la propagation de l'information nerveuse (43).

Le tremblement résulte de la transmission de l'activité rythmique d'un groupe neuronal au système musculaire et ostéo-articulaire, par un défaut de filtration ou un excès de synchronie de cette activité. Au niveau des membres, le tremblement est enregistré par électromyographie comme une répétition de bouffées d'activités musculaires périodiques séparées par des périodes de silences, le plus souvent avec une activité alternante entre les muscles agonistes et antagonistes (44).

L'apparition pathologique d'un tremblement dépend de l'altération de fonctionnement de plusieurs structures centrales et périphériques :

Le réseau cérébello-olivaire : les neurones de l'olive bulbaire et du noyau dentelé ont la propriété de décharger une activité rythmique de 5 à 10 Hz à partir d'une simple stimulation. Pas l'intermédiaire des GAP jonctions, l'activité rythmique de l'ensemble des neurones se synchronise. C'est l'activité « Pace-Maker like » de ces noyaux. L'information est transmise de l'olive bulbaire au cervelet via la voie cérébello-olivaire (45). L'activité GABAergique inhibitrice des cellules des Purkinje du cervelet exercent un rétrocontrôle négatif sur l'activité rythmique olivaire. Des études expérimentales animales mettent en évidence une activité oscillatoire exacerbée induite par l'Harmaline, une molécule interagissant avec les récepteurs GABAergiques (46).

Les neurones thalamiques ont des propriétés proches de celles de l'olive bulbaire, ils répondent à une seule stimulation par une activité périodique. Le fonctionnement du thalamus s'apparente à celui d'un interrupteur : une phase de dépolarisation qui transmet l'information et une phase d'hyperpolarisation qui inhibe la transmission (43). Le thalamus reçoit les afférences de la boucle cérébello-olivaire et de la voie nigro-striato-pallidale. La voie de sortie afférente est une voie commune thalamo-corticale (47).

Le cortex : la stimulation magnétique transcorticale dans le TE et la MP tremblante interrompt le tremblement de façon transitoire (48). De plus, Il existe une cohérence de phase entre l'activité corticale mesurée par la MEG ou par l'EEG des aires motrices primaires, prémotrices, sensori-motrices et l'activité musculaire à l'EMG du membre controlatéral (49). Cette cohérence de phase pourrait refléter la commande motrice mais aussi son feed-back sensitif.

En périphérie, les propriétés mécaniques des différents constituants d'un membre (peau, os, graisse...) ont une influence sur la fréquence de vibration du membre. Chaque mouvement est transmis via le réflexe fusorial à l'étirement vers les neurones moteurs spinaux, puis vers le muscle par rétrocontrôle (44).

L'activité rythmique périphérique est modulée par le système des émotions (notamment le stress) par l'intermédiaire des récepteurs bêta-adrénergiques périphériques (43).

Dans le tremblement essentiel, le circuit olivo-cérébello-thalamo-cortical est la principale source des oscillations centrales trémorigènes (*Figure 7*). Mais les mécanismes physiopathogéniques à l'origine de ces oscillations sont débattus. Deux hypothèses sont avancées : l'une fonctionnelle, impliquant le GABA ; la seconde lésionnelle, impliquant une dégénérescence du cervelet. Des études d'imagerie nucléaire ont montré une diminution du fonctionnement GABAergique dans le thalamus ventro-latéral, le noyau dentelé et le cortex prémoteur. Ce dysfonctionnement engendrerait une désinhibition du noyau dentelé, induisant une activité oscillatoire se propageant sur la voie cérébello-thalamo-corticale (50). L'efficacité de la SCP du VIM serait due à l'interruption (par effet inhibiteur de la stimulation haute fréquence) de la transmission de l'activité oscillatoire le long de la voie cérébello-thalamo-corticale. L'hypothèse neurodégénérative provient essentiellement des travaux de E.D. Louis et al (51,52), qui ont observé des changements structurels (une raréfaction des

cellules de Purkinje, des modifications morphologiques des neurones (cellules « torpilles », épaississement de l'axone), une atrophie du cortex cérébelleux, une augmentation de la gliose cérébelleuse) (53,54). L'autre anomalie neuropathologique observée chez certains patients, mais dont l'interprétation reste débattue, est la présence de corps de Lewy, notamment dans le locus coeruleus, dont les principales connexions efférentes sont les cellules de Purkinje (55). Enfin, une étude récente d'imagerie fonctionnelle a mis en évidence la contribution de l'aire motrice supplémentaire (AMS), en révélant une augmentation du volume de la substance grise de l'AMS chez les patients souffrant d'un tremblement essentiel, corrélée à la perte de substance grise du cervelet controlatéral (56). Les auteurs suggèrent que les modifications structurelles et fonctionnelles observées dans l'AMS de ces patients seraient un probable mécanisme compensateur consécutif à l'atteinte première du cervelet.

Dans la maladie de parkinson, une activité oscillatoire spontanée du thalamus entre 3 et 6 Hz, à la fréquence du tremblement de repos, a été mise en évidence dans les études interventionnelles lors de la stimulation cérébrale profonde du VIM (57). Le déficit dopaminergique de la voie nigro-striato-pallidale lève l'activité inhibitrice qu'exerce le pallidum sur le thalamus. Les neurones thalamiques s'hyperpolarisent ce qui favorisent l'activité oscillatoire des neurones. Cette activité rythmique tend à s'amplifier à synchroniser les différents groupes neuronaux au sein du thalamus.

Au total, le tremblement pathologique résulte :

- De la non-filtration, de l'absence d'atténuation et de la transmission pathologique des activités rythmiques centrales par les boucles cérébello-olivaires et nigro-striato-pallidales selon une voie finale commune thalamo-corticale.
- De circuits centraux oscillants dont les rythmes se somment et interfèrent avec la boucle fusoriale rétroactive, voie de sortie de ces boucles d'oscillation centrale. Cette rythmicité fusoriale est elle-même conditionnée par les propriétés mécaniques du segment de membre sur laquelle elle agit (58).

Le relais thalamique de ces deux voies est le VIM ; ce qui explique le choix préférentiel de cette structure comme cible chirurgicale privilégiée dans la prise en charge des tremblements d'origine centrale pharmacorésistants. La SCP du VIM reproduit les effets de

la thalamotomie à des fréquences de stimulation supérieures à 50 Hz ce qui suggère un mécanisme inhibiteur de la stimulation haute fréquence (59). La stimulation à haute fréquence pourrait agir en inactivant des populations neuronales par libération d'un neuromédiateur inhibiteur ou par blocage de la dépolarisation cellulaire ou des canaux ioniques. La fréquence élevée de stimulation appliquée de façon synchrone à une large population neuronale pourrait inhiber ces populations neuronales et rétablir ainsi l'influx inhibiteur thalamo-cortical.

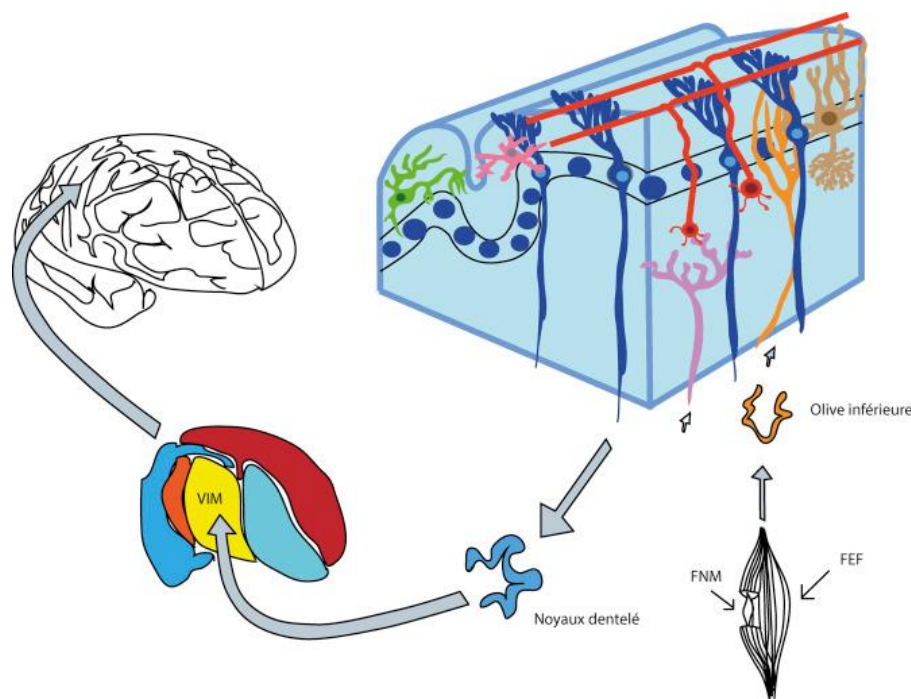


Figure 7: réseau cérébello-olivo-thalamo-cortical.

5.4-2. Physiopathologie du tremblement neuropathique

L'origine du tremblement périphérique est probablement mixte et le point de départ semble être l'anomalie de l'information afférente sensitive des nerfs pathologiques. La gravité de la neuropathie n'est pas en lien avec l'apparition du tremblement ce qui suggère

que ce n'est pas l'absence d'information sensitive ascendante mais plutôt la distorsion de l'information sensitive afférente qui entraîne un circuit central intact à produire le tremblement (9). Il existe des arguments électrophysiologiques en faveur de l'origine périphérique du tremblement : la fréquence du tremblement est perturbée par les mouvements du poignet ou par la stimulation électrique du nerf médian moteur ce qui évoque une participation périphérique, par l'intermédiaire de la boucle reflexe, dans la genèse du tremblement. Des effets similaires sont observés si on ajoute un poids sur le membre enregistré à l'accéléromètre.

Des hypothèses de l'existence d'un générateur central dans le tremblement neuropathique existent. Une étude contrôlée, publiée en 2013 évalue la fonction cérébelleuse via le test de clignement conditionné. Elle retrouve des performances altérées dans le groupe des neuropathies associées à un tremblement et des performances préservées dans les groupes contrôles (neuropathie sans tremblement et sujet sains)(60). Mais cette hypothèse est contestée par un autre travail publié en 2015, où l'étude de la fonction cérébelleuse de patients atteints de CMT par l'intermédiaire du test de clignement conditionné, d'une électro-oculographie, et d'un test d'adaptation visuo-motrice, ne retrouve pas d'anomalie significative par rapport au groupe contrôle. L'hypothèse alors évoquée serait que le tremblement des patients atteint d'un CMT serait secondaire à une exacerbation des mécanismes centraux du tremblement physiologique (19). Lors d'une étude interventionnelle chez un patient atteint d'un tremblement neuropathique (neuropathie associée à une gammopathie monoclonale) et bénéficiant d'un traitement par SCP du VIM, une mesure de l'activité oscillatoire corticale et thalamique était réalisée en pré, per et post-opératoire par un EEG et un EMG en fonction des différents trajets opératoires des électrodes et de la réponse clinique. Les résultats étaient en faveur de l'existence d'une cohérence de phase cortico-musculaire significative de 4 Hz (correspondant à la fréquence du tremblement postural du patient) entre le cortex droit et le membre supérieur gauche en préopératoire. Il en était de même en per opératoire, avec une cohérence de phase entre le VIM droit et le cortex moteur droit et entre le VIM droit et le membre supérieur gauche. La cohérence de phase cortico-musculaire de 4 HZ était supprimée quand le stimulateur était allumé. Cette synchronisation neuronale et neuromusculaire pourrait être le résultat d'une participation centrale au tremblement (21).

L'hypothèse d'un mécanisme auto-immun a été soulevée devant la surreprésentation du tremblement au sein des neuropathies inflammatoires. Les nodo- paranodopathies sont des neuropathies inflammatoires de description récente qui ont la particularité d'être générées par des auto-anticorps ayant un tropisme pour les régions nodales et paranodales (Ac anti neurofascine, anti-contactine1, anti-gliomedine ...). Le tableau clinique des nodopathies est souvent plus sévère que celui des PIDC et comprend fréquemment le tremblement. Dans une étude expérimentale, Querol et al ont mis en relation le sérum de patients séropositifs pour des Ac anti-NF155 (une des deux isoformes de la neurofascine, protéine présente au niveau des nœuds de Ranvier et impliqué dans le processus de myélinisation) en contact avec des cerveaux de rats. Ils retrouvaient une réactivité intense contre les neuropiles du cerveau, localisé essentiellement au niveau de l'hippocampe et du cervelet pour tous les sérums des patients, alors qu'aucun sérum du groupe contrôle ne réagissait. Malgré la présence d'une réactivité cérébelleuse des Ac anti-NF155, aucune lésion démyélinisante n'était présente sur les IRM cérébrales des patients. Actuellement, nous n'avons pas défini si cette réactivité aux neuropiles centrales est présente chez l'homme, si elle est à l'origine d'une dysfonction cérébelleuse, et si le tremblement présenté par les patients atteints d'une nodopathie à anti NF-155 est d'origine cérébelleuse (16). Dans une étude publiée en 2009 était étudié un modèle de souris mutée n'exprimant pas l'isoforme 155 de la neurofascine. Il présentait un phénotype associant un tremblement sévère, une ataxie et des troubles moteurs des membres (61).

Le générateur du tremblement neuropathique est probablement central, et se situe au sein du réseau dentato-olivo-thalamo-cortical. La preuve d'une anomalie fonctionnelle ou structurelle de ce réseau n'a pas été mise en évidence de façon certaine. Il semble que le système de rétrocontrôle de ces structures sur le mouvement soit modifié par une distorsion du signal afférent périphérique en lien avec la neuropathie. Le thalamus a un rôle central, il reçoit les afférences du cervelet et les efférences du cortex homolatéral. Le fait que la stimulation haute fréquence thalamique diminue le tremblement, de la même façon que dans le tremblement essentiel, renforce son rôle modulateur du mouvement.

5.5- Biais et limitations

Notre travail met en évidence une efficacité de la SCP du VIM dans le traitement du tremblement neuropathique mais les limitations méthodologiques doivent être discutées. Le centre hospitalo-universitaire de Nantes a opéré 5 patients, ce qui correspond à la plus grande série de patient en France. Pour 2 des 5 patients, qui ont été opérés avant le début de notre travail, le recueil des données s'est fait rétrospectivement. Le protocole de suivi et d'évaluation était sensiblement le même ce qui nous a permis de pouvoir comparer les données avec les 3 patients dont le suivi était prospectif. Le petit effectif de la série ne nous a pas permis de réaliser des tests statistiques pour mettre en évidence des différences significatives. Mais la comparaison de nos patients à ceux de la littérature est en faveur d'une efficacité, au moins partielle, du traitement. Le protocole d'évaluation des patients ne comportait pas d'évaluation motrice de la neuropathie de façon systématique. L'amélioration ou la dégradation du score de FTM n'a pas été comparé systématiquement à l'évolution de la neuropathie sous-jacente. De plus, l'échelle de qualité de vie que nous avons choisi d'utiliser (SF 36) n'a pas permis de mettre en évidence le retentissement du traitement sur les actes de la vie quotidienne rapporté par les patients.

Le recueil de données des patients opérés dans les autres centres français a été incomplet pour plusieurs raisons : l'accès aux données était difficile pour quelques centres ; les données recueillies étaient souvent incomplètes que ce soit sur l'histoire clinique, les résultats obtenus ou le suivi ; l'utilisation d'échelles d'évaluations différentes voir l'absence d'évaluation standardisée ne permettait pas de quantifier l'efficacité du traitement.

6. CONCLUSION

Notre travail met en évidence que la stimulation cérébrale profonde du noyau ventral intermédiaire du Thalamus est un traitement efficace pour le tremblement neuropathique, avec un niveau global d'amélioration évalué par le patient à 69% à 3 mois et à 60% à 6 mois. Elle vise à diminuer l'amplitude et l'intensité du tremblement afin d'améliorer la qualité de vie du patient. Cette technique constitue une alternative thérapeutique à proposer aux patients présentant un tremblement neuropathique invalidant, et résistant aux traitements symptomatiques du tremblement et étiologique de la neuropathie. La sécurité de la

procédure est bonne, et la survenue d'effets indésirables stimulo-induits est limitée par la réversibilité de la stimulation et la possibilité de modifier les paramètres de stimulation.

L'absence de phénomène de tolérance du tremblement à la stimulation reste à confirmer lors du suivi ultérieur des patients. Les données continueront d'être recueillies de façon prospective à 12 mois, 3 ans et 5 ans de la chirurgie.

L'efficacité de la procédure n'est pas homogène au sein de notre étude, et soulève la perspective d'un travail visant à déterminer les critères prédictifs d'une bonne réponse au traitement.

Les processus physiopathologiques du tremblement neuropathique ont été étudiés grâce à des travaux d'électrophysiologie centrale et périphérique, et par des enregistrements peropératoires de l'activité rythmique neuronale, mais ne permettent pas encore de déterminer avec certitude l'origine du tremblement ni les mécanismes d'action d'une procédure centrale – la SCP – sur un tremblement d'origine primitivement périphérique. L'apport d'une scintigraphie cérébrale pré et postopératoire permettrait d'apporter un examen fonctionnel encéphalique et de le corrélérer à la présence du tremblement et à l'efficacité de la chirurgie. Il serait intéressant de le réaliser dans le cadre d'un protocole structuré, multicentrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saiffee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MPT, Katschnig P, Kassavetis P, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2012;84(11):1282-7.
2. Alesch F, Pinter MM, Hellscher RJ, Fertl L, Benabid AL, Koos WTh. Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta neurochir*. 1 mars 1995;136(1):75-81.
3. Artusi CA, Farooqi A, Romagnolo A, Marsili L, Balestrino R, Sokol LL, et al. Deep brain stimulation in uncommon tremor disorders: indications, targets, and programming. *J Neurol*. 1 nov 2018;265(11):2473-93.
4. Smith IS, Furness P, Thomas PK. Tremor in peripheral neuropathy. In: Findley LJ, Capildeo R, éditeurs. *Movement Disorders: Tremor* [Internet]. London: Palgrave Macmillan UK; 1984 [cité 12 avr 2019]. p. 399-406. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-349-06757-2_30
5. Dalakas MC, Teräsväinen H, Engel WK. Tremor as a Feature of Chronic Relapsing and Dysgammaglobulinemic Polyneuropathies: Incidence and Management. *Arch Neurol*. 1 juill 1984;41(7):711-4.
6. Shahani BT. Tremor associated with peripheral neuropathy. In: Findley LJ, Capildeo R, éditeurs. *Movement Disorders: Tremor* [Internet]. London: Palgrave Macmillan UK; 1984 [cité 10 avr 2019]. p. 389-98. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-349-06757-2_29
7. Klein CJ, Moon J-S, Mauermann ML, Zeldenrust SR, Wu Y, Dispenzieri A, et al. The Neuropathies of Waldenström's Macroglobulinemia (WM) and IgM-MGUS. *Can J Neurol Sci*. mars 2011;38(2):289-95.
8. Yeung KB, Thomas PK, King RHM, Waddy H, Will RG, Hughes RAC, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. *J Neurol*. 1 janv 1991;238(7):383-91.
9. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, Thompson PD, Rothwell JC, Thomas PK, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain*. juin 1996;119 (Pt 3):789-99.
10. Saiffee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MPT, Katschnig P, Kassavetis P, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 nov 2013;84(11):1282-7.
11. Wasielewska A, Rudzińska M, Tomaszewski T, Banaszkiewicz K, Wójcik-Pędziewicz M, Dec-Ćwiek M, et al. Tremor in neuropathies of different origin. *Neurol Neurochir Pol*. déc 2013;47(6):525-33.
12. Cao Y, Menon P, Chang FC-F, Mahant N, Geevasinga N, Fung VSC, et al. Postural tremor and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2017;55(3):338-43.
13. Ahlskog MC, Kumar N, Mauermann ML, Klein CJ. IgM-monoclonal gammopathy neuropathy and tremor: a first epidemiologic case control study. *Parkinsonism Relat Disord*. juill 2012;18(6):748-52.

14. Thomas P. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*. 1 mars 1997;120(3):465-78.
15. Cardoso FEC, Jankovic J. Hereditary motor–sensory neuropathy and movement disorders. *Muscle & Nerve*. 1993;16(9):904-10.
16. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 11 mars 2014;82(10):879-86.
17. Cabañes-Martínez L, Pedro MDÁ de, Beorlegui G de B, Bailly-Bailliere IR. Long-Term Effective Thalamic Deep Brain Stimulation for Neuropathic Tremor in Two Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease. *SFN*. 2017;95(2):102-6.
18. Burns J, Ramchandren S, Ryan MM, Shy M, Ouvrier RA. Determinants of reduced health-related quality of life in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*. 24 août 2010;75(8):726-31.
19. Saifee TA, Pareés I, Kassavetis P, Kaski D, Bronstein AM, Rothwell JC, et al. Tremor in Charcot-Marie-Tooth disease: No evidence of cerebellar dysfunction. *Clinical Neurophysiology*. sept 2015;126(9):1817-24.
20. Ruzicka E, Jech R, Zárubová K, Roth J, Urgošík D. VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy: Clinical/Scientific Note. *Mov Disord*. oct 2003;18(10):1192-5.
21. Weiss D, Govindan RB, Rilk A, Wächter T, Breit S, Zizlsperger L, et al. Central oscillators in a patient with neuropathic tremor: Evidence from intraoperative local field potential recordings. *Mov Disord*. 1 févr 2011;26(2):323-7.
22. Bayreuther C, Delmont E, Borg M, Fontaine D. Deep brain stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus for severe tremor in anti-MAG neuropathy. *Movement Disorders*. 2009;24(14):2157-8.
23. McMaster J, Gibson G, Castro-Prado F, Vitali A, Honey CR. Neurosurgical treatment of tremor in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 17 nov 2009;73(20):1707-8.
24. Breit S, Wächter T, Schöls L, Gasser T, Nägele T, Freudenstein D, et al. Effective thalamic deep brain stimulation for neuropathic tremor in a patient with severe demyelinating neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 2009;80(2):235-6.
25. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline* on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Socie. *Journal of the Peripheral Nervous System*. sept 2010;15(3):185-95.
26. Bain PG. The Management of Tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 2002;72(suppl 1):i3-9.
27. Haute Autorité de Santé - CNEDiMTS - Réunion du 10 février 2015 [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011626/fr/cnedimts-reunion-du-10-fevrier-2015

28. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: A systematic review. *Movement Disorders*. 2010;25(11):1550-9.
29. Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson L-E, Bosch A, Ekberg R, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 juin 2008;79(6):694-9.
30. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *Journal of Neurosurgery*. avr 2006;104(4):506-12.
31. Savica R, Matsumoto JY, Josephs KA, Ahlskog JE, Stead M, Lee KH, et al. Deep Brain Stimulation in Benign Tremulous Parkinsonism. *ARCH NEUROL*. 2011;68(8):4.
32. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist A-L, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: Double-blind assessments: Long-Term Efficacy of Thalamic DBS. *Mov Disord*. févr 2003;18(2):163-70.
33. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology*. 26 sept 2017;89(13):1416-23.
34. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain PG. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain*. 1 avr 2001;124(4):720-30.
35. Pittcock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Rodriguez M, Matsumoto JY. Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Movement Disorders*. 2004;19(12):1482-5.
36. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1 févr 2007;254(2):133-45.
37. Fahn S, Tolosa E, Concepcion M. Clinical rating scale for Tremor. 1988. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*:271–280.
38. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu S-C, Hulihan J, TRS Study Group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord*. 30 avr 2007;22(6):833-8.
39. Shields DC, Flaherty AW, Eskandar EN, Williams ZM. Ventral Intermediate Thalamic Stimulation for Monoclonal Gammopathy-Associated Tremor: Case Report: Neurosurgery. mai 2011;68(5):E1464-7.
40. Patel N, Ondo W, Jimenez-Shahed J. Habituation and rebound to thalamic deep brain stimulation in long-term management of tremor associated with demyelinating neuropathy. *International Journal of Neuroscience*. déc 2014;124(12):919-25.
41. Elhammady MS, Ambekar S, Heros RC. Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of cerebral dural arteriovenous fistulas. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 12 oct 2019]. p. 99-105. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636409000096>
42. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLOS ONE*. 5 juill 2017;12(7):e0178984.

43. Apartis E, Jedynak C-P. Tremblements. /data/traites/ne/17-60763/ [Internet]. 11 juill 2013 [cité 12 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/821725>
44. McAuley JH. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain*. 1 août 2000;123(8):1545-67.
45. Hallett M. Tremor: Pathophysiology. *Parkinsonism & Related Disorders*. janv 2014;20:S118-22.
46. Miwa H. Rodent models of tremor. *Cerebellum*. 1 mars 2007;6(1):66-72.
47. Buijink AWG, van der Stouwe AMM, Broersma M, Sharifi S, Groot PFC, Speelman JD, et al. Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain*. 1 oct 2015;138(10):2934-47.
48. Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Modulation of postural wrist tremors by magnetic stimulation of the motor cortex in patients with Parkinson's disease or essential tremor and in normal subjects mimicking tremor. *Ann Neurol*. mai 1993;33(5):473-9.
49. Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund H-J, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*. 1 janv 2003;126(1):199-212.
50. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*. 1 janv 2012;135(1):105-16.
51. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG. Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*. juill 2011;17(6):406-9.
52. 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.
53. Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML, Rajput A. Cerebellar Purkinje cell loss is not pathognomonic of essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*. janv 2011;17(1):16-21.
54. 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(10):3051-61.
55. Louis ED, J.P.G. Vonsattel, L. S. Honig. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology*. 12 juin 2006;
56. Gallea C, Popa T, García-Lorenzo D, Valabregue R, Legrand A-P, Marais L, et al. Intrinsic signature of essential tremor in the cerebello-frontal network. *Brain*. oct 2015;138(10):2920-33.
57. Guo S, Zhuang P, Hallett M, Zheng Z, Zhang Y, Li J, et al. Subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease: Correlation between locations of oscillatory activity and optimal site of stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 1 janv 2013;19(1):109-14.
58. Lee RG, Stein RB. Resetting of tremor by mechanical perturbations: A comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. *Annals of Neurology*. 1981;10(6):523-31.
59. Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S13-6.

60. Schwingenschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, Reilly MM, Lunn MP, Manji H, et al. Cerebellar learning distinguishes inflammatory neuropathy with and without tremor. *Neurology*. 14 mai 2013;80(20):1867-73.
61. Pillai AM, Thaxton C, Pribisko AL, Cheng J-G, Dupree JL, Bhat MA. Spatiotemporal ablation of myelinating glia-specific neurofascin (NfascNF155) in mice reveals gradual loss of paranodal axoglial junctions and concomitant disorganization of axonal domains. *Journal of Neuroscience Research*. 2009;87(8):1773-93.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de Fahn Tolosa Marin

PARTIE A

SEVERITE DES TREMBLEMENTS

0 = Aucun tremblement

1 = Tremblement léger (amplitude < 0.5 cm). Peut être intermittent.

2 = Tremblement modéré (0.5 à 1 cm). Peut être intermittent.

3 = Tremblement marqué (1 à 2 cm)

4 = Tremblement sévère.

On évaluera séparément pour chacune des 9 parties du corps 3 types de tremblements : le tremblement de repos, le tremblement d'attitude ou postural, et le tremblement d'action.

	Repos (0-4)	Attitude (0-4)	Action (0-4)	Sous-total
1. Visage				/ 4
2. Langue				/ 8
3. Voix				/ 4
4. Tête				/ 8
5. Bras droit				/ 12
6. Bras gauche				/ 12
7. Tronc				/ 8
8. Jambe droite				/ 12
9. Jambe gauche				/ 12
				/ 80

EVALUATION SUBJECTIVE DU RETENTISSEMENT FONCTIONNEL

0 = Pas de retentissement fonctionnel.

1 = Léger retentissement fonctionnel (1-24 % d'incapacité).

2 = Retentissement fonctionnel modéré (25-49 % d'incapacité).

3 = Retentissement fonctionnel marqué (50-74 % d'incapacité).

4 = Retentissement fonctionnel sévère (75-100 % d'incapacité).

Par le médecin |____| / 4

Par le patient |____| / 4

PARTIE B

TREMBLEMENT D'ACTION DES MEMBRES SUPERIEURS

Ecriture : Seule l'écriture avec la main naturelle sera testée.

0 = Ecriture normale.

1 = Ecriture légèrement anormale (brouillon, tremblotante).

2 = Ecriture modérément anormale (lisible, mais avec un tremblement important).

3 = Ecriture anormale (illisible).

4 = Ecriture quasi impossible. Le patient ne peut pas maintenir le crayon en contact avec le papier, à moins de tenir son bras avec l'autre main.

Dessins : les deux mains seront évaluées.

0 = Normal.

1 = Dessin légèrement tremblant. Le trait croise parfois les lignes du modèle.

2 = Dessin modérément tremblant ou le trait croise souvent les lignes du modèle.

3 = Réalise l'exercice avec beaucoup de difficulté. Beaucoup d'erreurs.

4 = Incapable de terminer le dessin.

Manipulation de liquide : les deux mains seront testées.

0 = Normal

1 = L'exercice demande davantage de concentration qu'une personne sans tremblement, mais l'eau n'est pas renversée.

2 = Le patient renverse un peu d'eau (moins de 10 % du volume total).

3 = Le patient renverse beaucoup d'eau (entre 10 et 50 % de la quantité de départ).

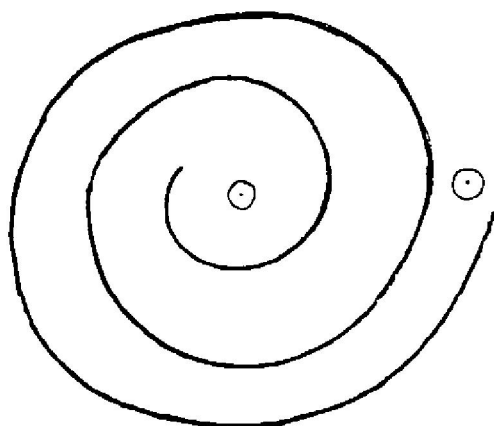
4 = Le patient est incapable de réaliser l'exercice sans renverser la majeure partie du liquide.

TREMBLEMENT D'ACTION DES MEMBRES SUPERIEURS

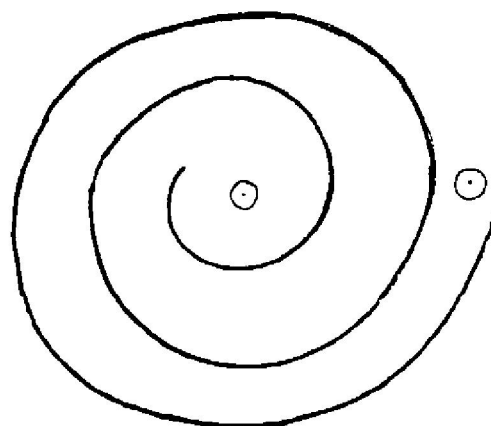
Ecriture (0-4)

: Voici un exemple de ma meilleure écriture

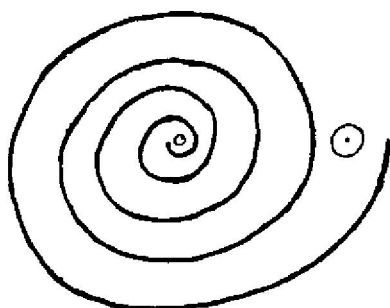
Dessin A MAIN DROITE



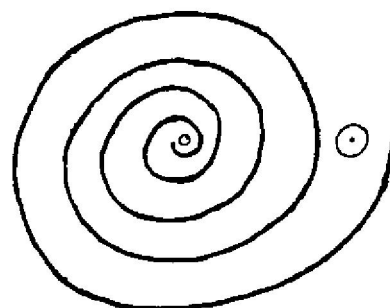
MAIN GAUCHE



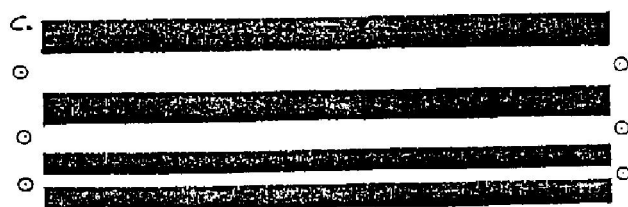
Dessin B MAIN DROITE



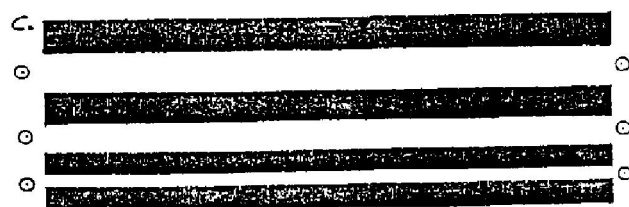
MAIN DROITE



Dessin C MAIN DROITE



MAIN GAUCHE



Manipulation de liquides (0-4)

MAIN DROITE

MAIN GAUCHE

PARTIE C

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES TREMBLEMENTS

Elocution

0 = normale

1 = Léger tremblement de la voix seulement si le patient est nerveux.

2 = Léger tremblement constant de la voix.

3 = Tremblement modéré de la voix.

4 = Tremblement sévère de la voix. Il peut être difficile de comprendre certains mots.

Alimentation

0 = normale

1 = Légèrement anormale. Le patient arrive à amener les aliments solides à la bouche, rarement renversés.

2 = Modérément anormale. Le patient renverse fréquemment les aliments tels que les petits pois. Il doit avancer sa tête pour compléter le trajet entre sa bouche et les aliments.

3 = Anormalité marquée. Le patient n'arrive pas à couper ses aliments, ou doit se servir de ses deux mains pour manger.

4 = Anormalité sévère. Le patient ne mange pas de manière autonome.

Apport d'aliments liquides à la bouche

0 = Normal

1 = Légèrement anormal. Le patient arrive à utiliser une cuillère, sauf si elle est pleine à ras bord.

2 = Anormalité modérée. Le patient ne peut utiliser une cuillère. Il utilise une tasse ou un verre.

3 = Anormalité marquée. Le patient arrive à boire dans un verre ou une tasse, mais doit utiliser ses deux mains.

4 = Anormalité sévère. Le patient doit utiliser une paille.

Hygiène

0 = Normal

1 = Légèrement anormal. Le patient est capable de tout faire, mais il doit faire davantage attention qu'une personne sans tremblement.

2 = Anormalité modérée. Le patient est capable de tout faire, mais avec des erreurs. Il utilise un rasoir électrique en raison du tremblement.

3 = Anormalité marquée. Le patient n'est pas capable de faire les tâches précises, comme de mettre du rouge à lèvres, se raser (même avec un rasoir électrique), à moins d'utiliser ses deux mains.

4 = Anormalité sévère. Le patient ne peut pas faire aucune tâche qui demande des mouvements précis.

Habillage

0 = normal

1 = Légèrement anormal. Le patient est capable de tout faire, mais il doit faire davantage attention qu'une personne sans tremblement.

2 = Anormalité modérée. Le patient est capable de tout faire, mais avec des erreurs.

3 = Anormalité marquée. Le patient a besoin d'aide d'une tierce personne pour boutonner un vêtement ou lacer ses chaussures.

4 = Anormalité sévère. Le patient n'est pas autonome, même pour les gestes qui ne demandent pas de précision.

Ecriture

0 = Normale

1 = Légèrement anormale. Lisible. Le patient continue ses correspondances manuscrites.

2 = Anormalité modérée. Lisible, mais la patiente a abandonné ses activités d'écriture.

3 = Anormalité marquée. Ecriture illisible.

4 = Anormalité sévère. Le patient ne peut pas signer ni les chèques ni aucun document.

Travail

0 = Le tremblement ne gêne pas l'activité professionnelle/les travaux ménagers.

1 = Le patient peut travailler, mais doit y consacrer davantage d'attention.

2 = Capable de travailler, mais avec une moindre efficacité à cause du tremblement.

3 = Le patient ne peut pas avoir un travail régulier. Il a dû changer de travail à cause du tremblement. Le tremblement limite les travaux ménagers, comme le repassage.

4 = Le patient ne peut pas travailler à l'extérieur, le travail à la maison est très restreint.

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL

Parler (0-4)	/ 4
Manger (0-4)	/ 4
Boire (0-4)	/ 4
Hygiène (0-4)	/ 4
S'habiller (0-4)	/ 4
Ecrire (0-4)	/ 4
Travailler (0-4)	/ 4
SCORE TOTAL PARTIE C	/ 28

Annexe 2 : échelle de qualité de vie SF-36

Evaluation de la qualité de vie SF-36®

VOTRE SANTÉ ET VOTRE BIEN- ÊTRE

(Ware,1993 [Copyright New England Medical Hospitals IQOLA SF-36 (France) French, version 2.0, 8/03])

Instructions : Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Merci de répondre à ce questionnaire !

Pour chacune des questions suivantes, cochez la case qui correspond le mieux à votre réponse.

Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- | | |
|------------|----------------------------|
| Excellente | 1 ☐ |
| Très bonne | 2 ☐ |
| Bonne | 3 ☐ |
| Médiocre | 4 ☐ |
| Mauvaise | 5 ☐ |

Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| Bien meilleur que l'an dernier | 1 ☐ |
| Plutôt meilleur | 2 ☐ |
| A peu près pareil | 3 ☐ |
| Plutôt moins bon | 4 ☐ |
| Beaucoup moins bon | 5 ☐ |

Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel

Liste d'activités	Oui beaucoup limité	Oui, un peu limité	Non, pas du tout limité
efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1 ☐	2 ☐	3 ☐
soulever et porter les courses	1 ☐	2 ☐	3 ☐
monter plusieurs étages par l'escalier	1 ☐	2 ☐	3 ☐
monter un étage par l'escalier	1 ☐	2 ☐	3 ☐
se pencher en avant, se mettre à genou, s'accroupir	1 ☐	2 ☐	3 ☐
marcher plus d'un km à pied	1 ☐	2 ☐	3 ☐
marcher plusieurs centaines de mètres	1 ☐	2 ☐	3 ☐
marcher une centaine de mètres	1 ☐	2 ☐	3 ☐
prendre un bain, une douche ou s'habiller	1 ☐	2 ☐	3 ☐

Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

	oui	non
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1 ☐	2 ☐
Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?	1 ☐	2 ☐
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1 ☐	2 ☐
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ?	1 ☐	2 ☐

Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

	oui	non
17. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1 ☐	2 ☐
18. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1 ☐	2 ☐
19. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1 ☐	2 ☐

Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres ?

- | | |
|--------------|----------------------------|
| Pas du tout | 1 ☐ |
| Un petit peu | 2 ☐ |
| Moyennement | 3 ☐ |
| Beaucoup | 4 ☐ |
| Enormément | 5 ☐ |

Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'importance de vos douleurs physiques ?

- | | |
|-------------|----------------------------|
| Nulle | 1 ☐ |
| Très faible | 2 ☐ |
| Faible | 3 ☐ |
| Moyenne | 4 ☐ |
| Grande | 5 ☐ |
| Très grande | 6 ☐ |

Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- | | |
|--------------|----------------------------|
| Pas du tout | 1 ☐ |
| Un petit peu | 2 ☐ |
| Moyennement | 3 ☐ |
| Beaucoup | 4 ☐ |
| Enormément | 5 ☐ |

Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) **au cours de ces 4 dernières semaines**. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. **Au cours de ces 4 dernières semaines**, y-a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	souvent	Quelque fois	rarement	jamais
23. vous vous êtes senti dynamique ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
24. vous vous êtes senti nerveux ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
25. vous vous êtes senti si découragé que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
26. vous vous êtes senti calme et détendu ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
27. vous vous êtes senti débordant d'énergie ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
28. vous vous êtes senti triste et abattu ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
29. vous vous êtes senti épuisé ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
30. vous vous êtes senti heureux ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
31. vous vous êtes senti fatigué ?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐

Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres : votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- | | |
|---------------------------|---|
| Tout le temps | 1 |
| Une bonne partie du temps | 2 |
| De temps en temps | 3 |
| Rarement | 4 |
| Jamais | 5 |

Indiquez dans quelle mesure chacune des phrases suivantes vous semblent vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vrai	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement fausse
33. je tombe malade plus facilement que les autres	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
34. je me porte aussi bien que n'importe qui	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
35. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
36. je suis en excellente santé	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

Annexe 3 : Fiche-patient de recueil

Stimulation cérébrale profonde et tremblement neuropathique

Fiche patient de recueil de données

I. Caractéristiques socio-démographiques du patient

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Sexe :

Antécédents médico-chirurgicaux :

Antécédents familiaux (de tremblement notamment) :

Latéralité manuelle :

Profession :

Statut marital / entourage familial (présence ou non d'un aidant) :

Pathologie médicale en lien avec la prise en charge :

- Type de neuropathie, date début des symptômes et date diagnostic :
- Résultat ENMG :
- Délais d'apparition du tremblement par rapport au début de la neuropathie :
- Durée d'évolution du tremblement à la date de la chirurgie :
- Topographie du tremblement :
- Type de tremblement (repos/postural/intentionnel) :
- Autre tremblement associé :
- Accélérométrie si faite (préciser fréquence du tremblement) :

Traitement(s) médicamenteux essayé(s) (efficacité et tolérance) :

- Traitements étiologiques de la neuropathie :
- Traitements symptomatiques à visée anti-trémorique :

II. Données recueillies durant l'hospitalisation d'inclusion préopératoire :

Date du bilan préopératoire :

Traitements médicamenteux préopératoires :

Echelle de Fahn-Tolosa et Marin :

- Partie A : / 80
- Partie B :
 - Ecriture /4
 - Main Droite :
 - Dessin /12
 - Liquide /4
 - Main Gauche :
 - Dessin /12
 - Liquide /4
- Partie C : Retentissement fonctionnel : /28
 - + degré d'appréciation de la sévérité du tremblement par le patient : /4
 - + degré d'appréciation de la sévérité du tremblement par le praticien : /4

Reste de l'examen neurologique dont déficit sensitivo-moteur :

Echelle ONLS si faite :

Bilan neuropsychologique préopératoire :

- MMSE :
- MOCA :
- MATTIS :
- RL-RI 16 :
- Fluences verbales :
- WAIS IV :
- Stroop :
- Autres :
- Conclusions du neuropsychologue :

Echelles de qualité de vie faites :

- SF36 :
- Autre :

Echelle d'anxiété/de dépression (Hamilton), évaluation de l'humeur par un psychiatre :

Résultats de l'IRM cérébrale :

Réalisation d'une scintigraphie cérébrale : oui/non

III. Hospitalisation péri-opératoire :

Date de l'hospitalisation :

Date de l'intervention :

- Date de la pose des électrodes :
- Date de la pose du (des) stimulateur(s) :

Stimulation : bilatérale / unilatérale (côté)

Thalamotomie : côté :

Coordonnées des cibles :

- VIM droit : X = Y = Z =
- VIM gauche : X = Y = Z =

Type de stimulation : cyclique ou continue

Paramètres de stimulation à la sortie :

Traitement médical à la sortie :

Impression clinique de l'efficacité :

Complication post-opératoire immédiate :

IV. Suivi post-opératoire :

	Evaluation M3	M6	M12		Dernière évaluation
Complications intercurrentes					
Traitements					
Paramètres d'entrée					
Echelle de Fahn partie A					
Echelle de Fahn partie B : Ecriture, Dessin, liquide					
Echelle de Fahn partie C					
Evaluation sévérité tremblement par patient					
Evaluation sévérité tremblement par praticien					
CGI en %					
Examen neurologique, évaluation de l'efficacité subjective par le praticien					

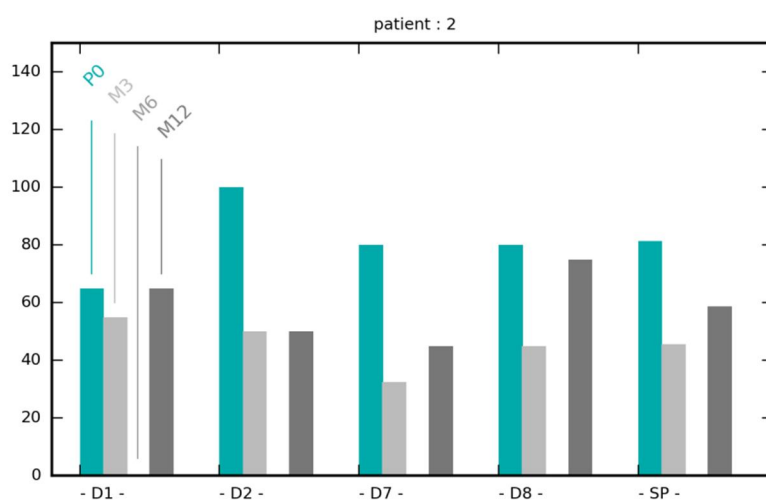
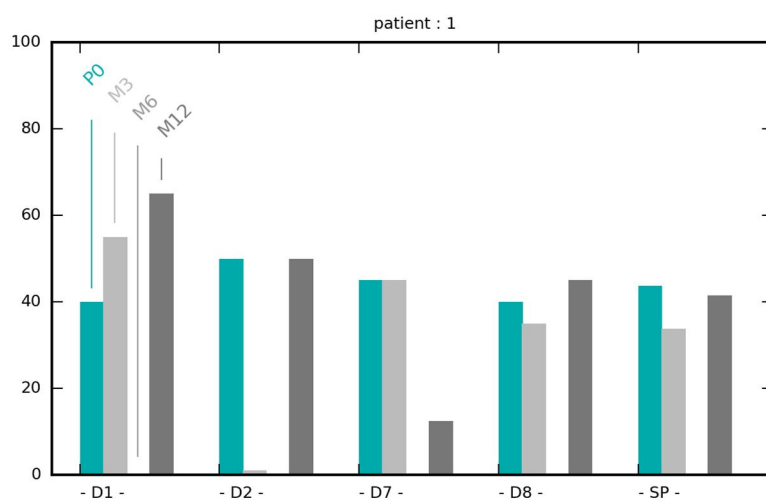
SF36					
Bilan neuropsychologique (à joindre)					
Echelles d'évaluation psychiatrique (si faites)					
ONLS					
ENMG de contrôle					
Paramètres de sortie					
Modifications thérapeutiques					

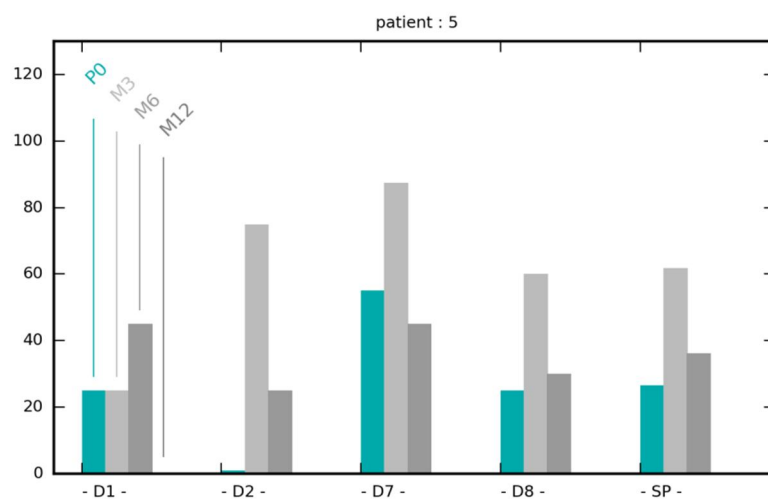
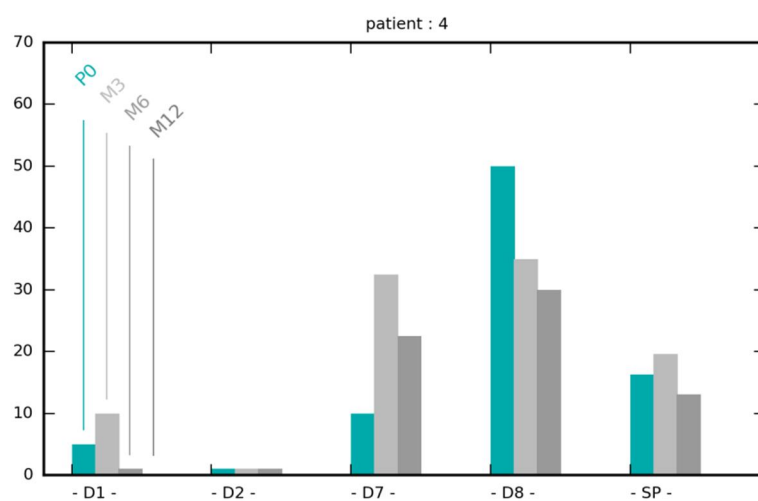
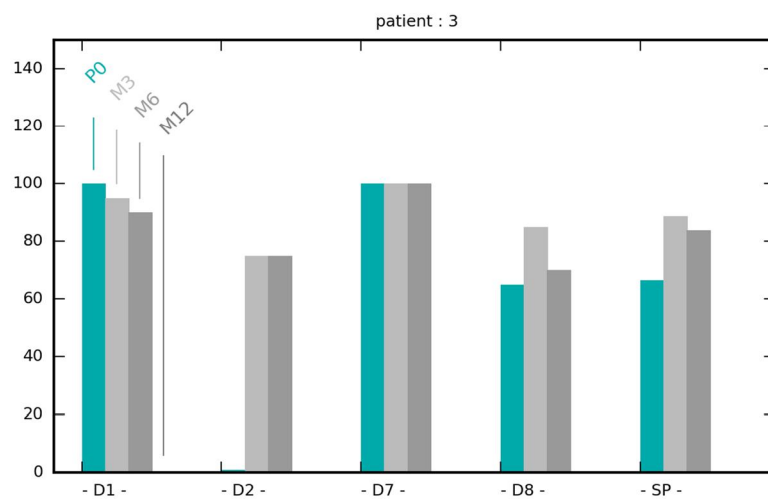
Modalités et durée du suivi :

Autres événements à noter (effets secondaires de la stimulation ? événement intercurrent ?) :

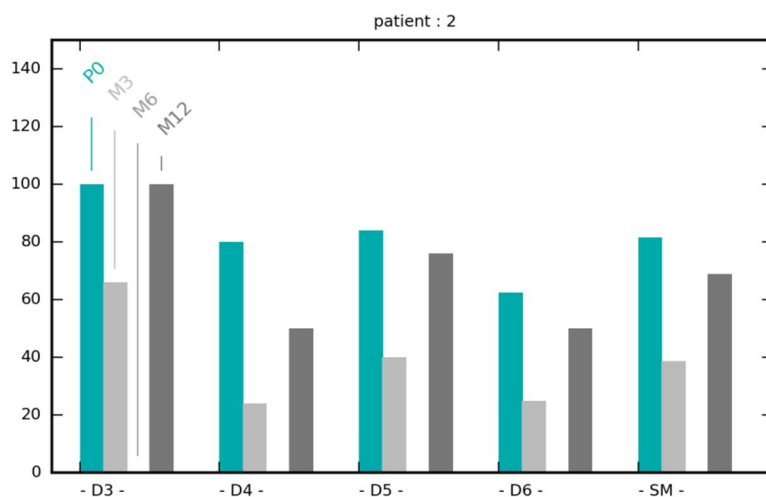
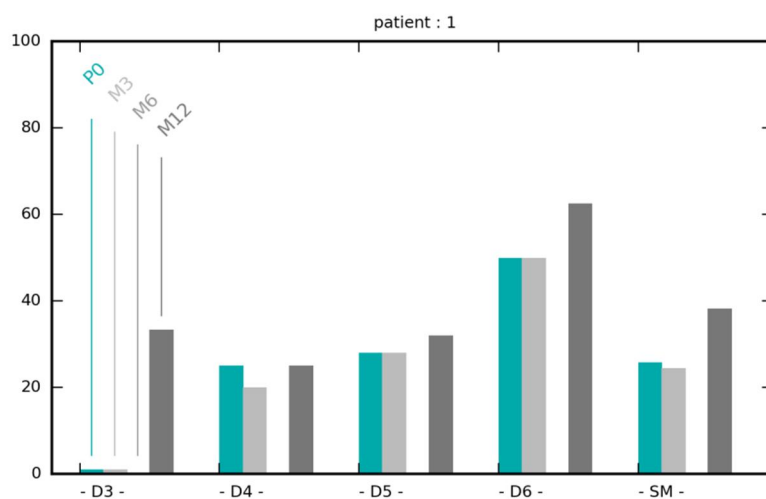
Réalisation d'une Scintigraphie de contrôle :

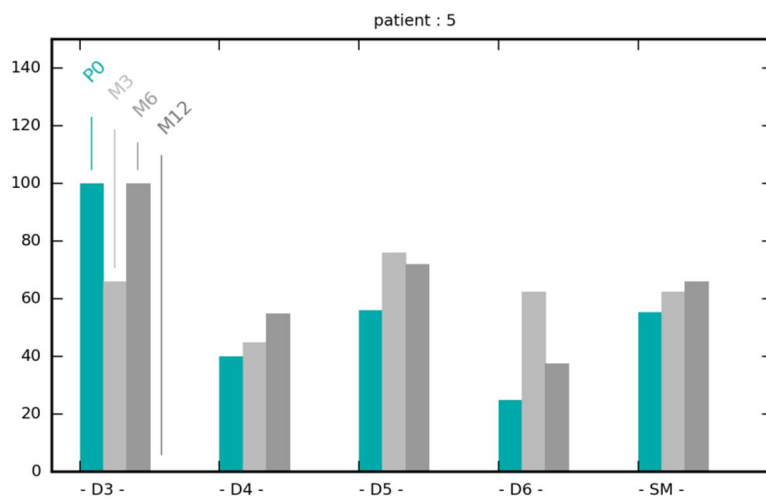
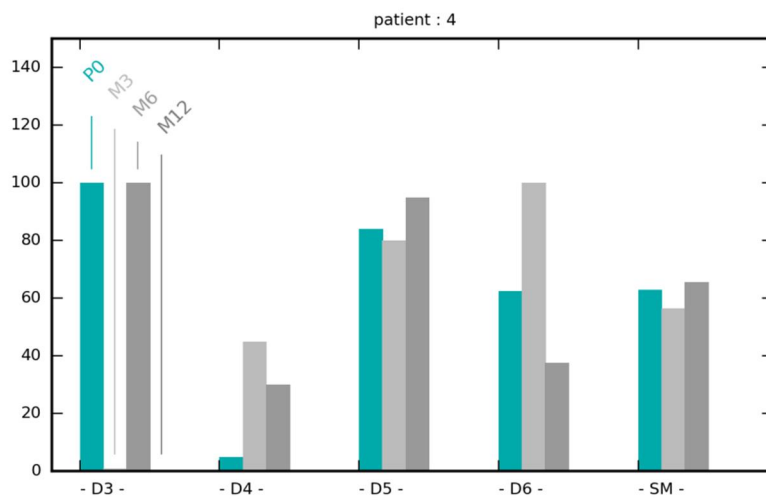
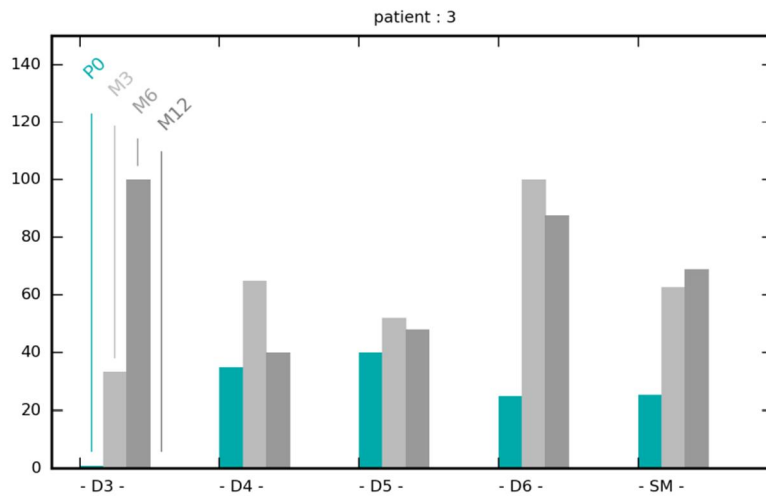
Annexe 4 : détails de l'échelle de qualité de vie SF-36 pour le score physique (SP) pour chaque patient : domaines 1, 2, 7, 8.





Annexe 5 : détails de l'échelle SF-36 pour le score mental (SM) pour chaque patient : domaines 3, 4, 5, 6.





Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : SCHRÖDER

PRENOM : IVANA

**ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERABILITE DE LA STIMULATION CEREbraLE
PROFONDE DU NOYAU VENTRO-INTERMEDIAIRE DU THALAMUS CHEZ LES PATIENTS
SOUFFRANT D'UN TREMBLEMENT NEUROPATHIQUE SEVERE ET PHARMACORESISTANT.**

RESUME :

Objectifs: Le tremblement neuropathique est une complication des neuropathies périphériques pouvant être à l'origine d'un handicap sévère. La prise en charge médicamenteuse symptomatique n'est pas efficace sur ce type de tremblement. Quelques cas publiés de tremblements d'origine neuropathiques traités par une stimulation cérébrale profonde (SCP) du thalamus sont encourageants. Ce travail vise à évaluer l'efficacité et la sécurité de la stimulation cérébrale profonde du thalamus dans cette indication.

Méthodes : Cinq patients ont été opérés. Les données étaient recueillies de façon rétrospective chez 2 patients, et de façon prospective chez 3 patients. Le suivi était de 6 et 4 ans pour deux patients et de 6 mois pour trois patients. L'évaluation était motrice (échelle de Fahn Tolosa Marin) et fonctionnelle (échelle de qualité de vie SF-36, CGI). Les complications étaient relevées.

Résultats : Il existait une diminution de la sévérité du tremblement chez les 5 patients avec un score FTM diminué de 50 % à 3 mois, et de 30 % à 6 mois. L'impression globale d'amélioration du tremblement était à 68.9% à 3 mois et à 60% à 6 mois. L'efficacité était maintenue à 4 et 6 ans chez 2 patients. Les effets-secondaires stimulo-induits étaient réversibles à la modification des paramètres de stimulation. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave lié à la chirurgie.

Conclusion : La SCP du thalamus est un traitement efficace pour le tremblement neuropathique. Elle vise à améliorer la qualité de vie du patient. Cette technique constitue une alternative thérapeutique à proposer aux patients présentant un tremblement neuropathique invalidant, et résistant aux traitements symptomatiques du tremblement et étiologique de la neuropathie.

MOTS CLES : stimulation cérébrale profonde, noyau ventro-intermédiaire du thalamus, tremblement neuropathique.