



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Thalamotomie par Gamma-Knife dans le tremblement invalidant réfractaire :
description clinique et radiologique de la cohorte du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2019 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Guillaume Carey

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc Defebvre

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas Reyns

Madame le Professeur Caroline Moreau

Monsieur le Docteur Gustavo Touzet

Monsieur le Docteur Gregory Kuchcinski

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas Carrière

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	1
RESUME	2
INTRODUCTION GENERALE	4
1. La Maladie de Parkinson	4
1.1. Description clinique	4
1.2. Physiopathologie du tremblement de repos	5
1.3. Traitements pharmacologiques du tremblement parkinsonien	9
2. Le tremblement essentiel	10
2.1. Description clinique	10
2.2. Physiopathologie du tremblement essentiel.....	12
2.3. Traitements pharmacologiques du tremblement essentiel	13
3. Alternatives thérapeutiques du tremblement invalidant réfractaire	15
3.1. Alternatives pharmacologiques	15
3.1. Alternatives non-pharmacologiques	16
4. Thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife	18
4.1. Principe	18
4.2. Efficacité	19
4.3. Tolérance et limites	22
5. Procédure au CHU de Lille	23
6. Objectifs et hypothèses	24
PARTIE 1 : DESCRIPTION CLINIQUE DE LA COHORTE DU CHU DE LILLE	26
1. Objectif	26
2. Matériel et méthode	26
2.1. Population	26
2.2. Évaluation clinique	27
2.3. Analyses statistiques.....	28
3. Résultats	29
3.1. Population	29
3.2. Description de la cohorte	30
3.3. Amélioration clinique globale.....	32
3.4. Facteurs associés à une amélioration clinique.....	33
PARTIE 2 : CONNECTIVITE STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE	35
1. Introduction	36
2. Methods	38
2.1. Population and study design	38
2.2. Imaging data acquisition	38
2.3. Motor cerebello-thalamo-cortical pathway identification.....	39
2.4. Structural analyses: imaging factor identification	40
2.5. Structural connectivity (DTI) analyses.....	42
2.6. Functional connectivity analyses.....	45
2.7. Statistical analyses.....	46

3. Results	47
3.1. Population	47
3.2. Connectivity changes in mCTC loop after thalamotomy.....	48
a. Structural connectivity (DTI)	48
b. Functional connectivity (rs-fMRI)	51
3.3. Imaging factors associated with improved tremor	52
a. Imaging factors comparison	52
b. Structural connectivity (DTI)	52
c. Functional connectivity (rs-fMRI)	50
4. Discussion	51
4.1. Changes in mCTC pathway induced after GKT	51
4.2. Factors associated with improved tremor after GKT	53
4.3. Pretherapeutic connectivity associated with a better GKT benefit.....	54
4.4. Limitations	56
4.5. Conclusion	56
<i>DISCUSSION GENERALE</i>	57
Des caractéristiques cliniques attendues et un traitement efficace.....	57
La durée de maladie est un facteur d'amélioration du tremblement chez les patients souffrant d'un TE.....	59
Les patients atteints d'une MP plus âgés ont une meilleure amélioration du tremblement.....	60
Des modifications de connectivité cérébrale sont induites par le GKT.....	61
Atouts, limites et perspectives du travail	61
<i>CONCLUSION GENERALE</i>	63
<i>ANNEXES</i>	64
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	67

ABREVIATIONS

CGI-c = Global Impressions of change

DTI = imagerie en tenseur de diffusion

FC = connectivité fonctionnelle

GABA = acide gamma-aminobutyrique

GKT = thalamotomie par radiochirurgie au gamma-knife

GP (I/E) = globus pallidus interne / externe

mCTC = cerebello-thalamo-cortical moteur

MDS-UPDRS = movement disorders society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

MoCA = Montreal cognitive assessment

MP = maladie de Parkinson

MRI-FUS = ultrasons focalisés guidés par l'IRM

NST = noyau sous thalamique

Rs-IRMf = IRM fonctionnelle à l'état de repos

SCP = stimulation cérébrale profonde

TE = tremblement essentiel

TETRAS = the essential tremor rating assessment scale

VIM = noyau ventral intermédiaire du thalamus

VLP = noyau ventral latéral postérieur du thalamus

RESUME

Contexte : Le tremblement est le mouvement anormal le plus fréquent dans le monde et se retrouve le plus fréquemment dans le tremblement essentiel (TE) ou la maladie de Parkinson (MP). Il est fréquent que les traitements usuels soient insuffisants afin de contrôler ce symptôme. En cas de tremblement invalidant réfractaire, il est possible d'avoir recours à des techniques de seconde ligne comme la thalamotomie par Gamma-Knife (GKT).

Objectif : 1) Décrire les caractéristiques cliniques et identifier les facteurs associés à l'amélioration du tremblement après GKT. 2) Décrire les modifications en imagerie induites par la GKT et identifier les facteurs associés à l'amélioration clinique du tremblement.

Méthode : Des patients avec un tremblement invalidant réfractaire dans le cadre de TE ou MP ont bénéficié de sessions d'évaluation clinique et en IRM cérébrale avant et après (1 an) la GKT. Les patients étaient divisés en groupe « amélioration importante » (I+) et « amélioration limitée ou nulle » (I-). La connectivité structurale était analysée à l'aide d'images de tenseur de diffusion (DTI) et la connectivité fonctionnelle à l'aide d'IRM fonctionnelle de repos (rs-fMRI).

Résultats : 80% des patients présentaient une amélioration clinique du tremblement. L'amélioration était associées à une durée de maladie plus courte dans le TE et un âge plus élevé dans la MP. Des modifications de connectivité structurale et fonctionnelle dans le circuit cerebello-thalamo-cortical moteur (mCTC) étaient

associées à l'amélioration clinique après GKT. De plus, la connectivité pré-thérapeutique au sein de ce circuit était associée à l'amélioration clinique.

Conclusion : La GKT induit des modifications de connectivité structurale et fonctionnelle dans le circuit mCTC qui reflète la plasticité cérébrale induite par l'intervention. Des facteurs cliniques et d'imagerie pourraient être associés à l'amélioration du tremblement. Malgré tout, des études complémentaires sont nécessaires afin d'identifier avec certitude ces facteurs prédictifs.

INTRODUCTION GENERALE

Un tremblement est un mouvement anormal qui se définit par une oscillation rythmique involontaire de tout ou partie du corps autour de sa position d'équilibre. Il se caractérise par sa fréquence, sa localisation et son mode de survenue. Le tremblement peut être d'origine lésionnelle, neurodégénérative, idiopathique voire iatrogène. On distingue le tremblement de repos, caractéristique du syndrome parkinsonien, et ceux qui surviennent à l'action avec des composantes posturales et intentionnelles souvent associées (Elias and Shah, 2014). Les deux causes de tremblement les plus courantes sont le tremblement essentiel (TE) et la maladie de Parkinson (MP).

Un tremblement est considéré comme « invalidant » s'il diminue la qualité de vie et/ou altère la réalisation des fonctions courantes de la vie (boire, manger, travailler, s'habiller, manipuler des objets, ...).

Il est défini comme « réfractaire » s'il persiste malgré l'utilisation d'au moins trois traitements pharmacologiques recommandés pour la pathologie et/ou si l'ensemble des alternatives thérapeutiques pharmacologiques disponibles sont contre-indiquées.

1. La Maladie de Parkinson

1.1. Description clinique

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par la dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* du *locus niger* dans le mésencéphale et par la présence d'inclusions cytoplasmiques éosinophiles dans les neurones du système nerveux central et entérique. Ces inclusions sont principalement composées de dépôts de formes anormalement agrégées d'alpha-synucléine qu'on appelle des corps et neurites de Lewy. Elle est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde après la maladie

d'Alzheimer. Il y a aujourd'hui en France environ 200 000 patients diagnostiqués. La maladie débute en moyenne entre 58 et 62 ans et touche légèrement plus les hommes que les femmes avec un sex-ratio de 1,5 (Elbaz *et al.*, 2016). Cliniquement, la maladie associe des symptômes moteurs (akinésie, hypertonie extrapyramidale, tremblement de repos) et non-moteurs (signes dysautonomiques, troubles sensoriels, troubles du sommeil, troubles cognitifs, troubles psycho-comportementaux...). Les signes moteurs et notamment le tremblement de repos peuvent être intenses et avoir un retentissement fonctionnel important (Forsaa *et al.*, 2008; Visser *et al.*, 2008).

1.2. Physiopathologie du tremblement de repos

La physiopathologie des tremblements dans la maladie de Parkinson est au centre de nombreuses études mais reste encore mal connue et débattue. Il a d'abord été mis en évidence l'existence d'un circuit composé des ganglions de la base, du thalamus et du cortex moteur (*basal ganglia-thalamo-cortical*) dont le fonctionnement est modulé par la dopamine (Figure I.1.). Dans la MP, la dégénérescence dopaminergique conduirait à la production de bouffées d'ondes dans ce circuit produisant alors un tremblement de repos. Ces bouffées d'ondes pourraient être inhibées par augmentation des niveaux de dopamines intracérébraux ou par la formation d'une lésion au sein de ce circuit (Dovzhenok and Rubchinsky, 2012).

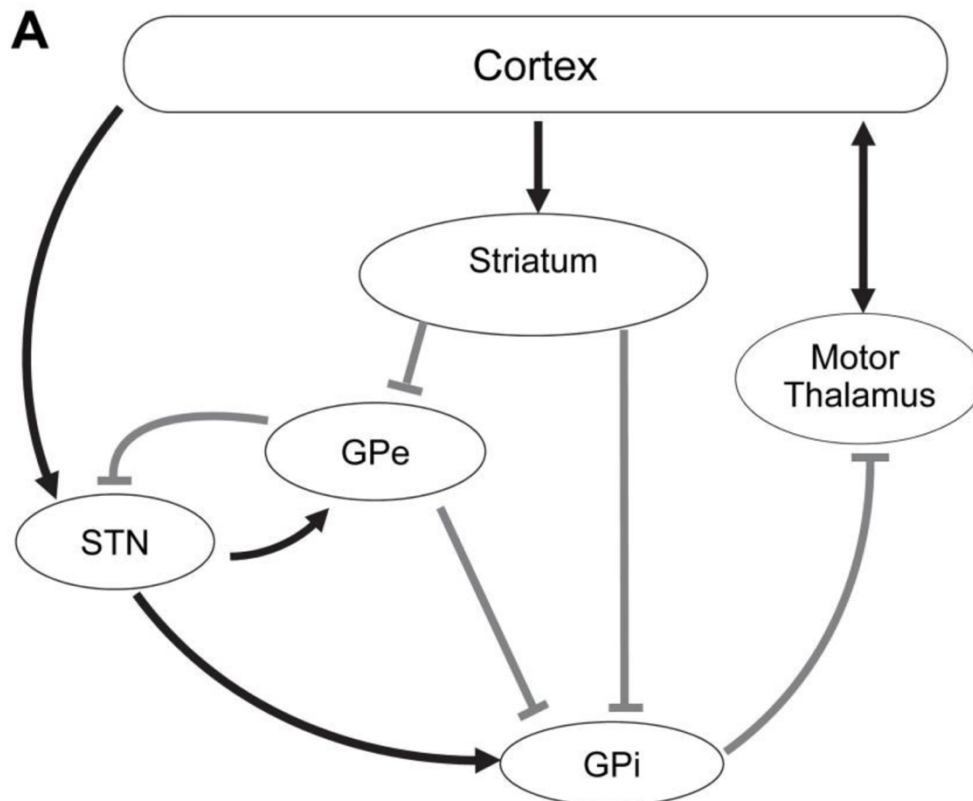


Figure I.1. Représentation anatomique du circuit “Basal ganglia-thalamo-cortical”

GPe = globus pallidus externe ; GPi = globus pallidus interne ; STN = noyau sous-thalamique, d’après (Dovzhenok and Rubchinsky, 2012).

D’autre part, des études d’imagerie métabolique et électrophysiologiques ont montré une activité liée aux tremblements dans le noyau intermédiaire ventral du thalamus (VIM), le cortex moteur primaire, le cervelet et le putamen (Timmermann *et al.*, 2003; Helmich *et al.*, 2011; Mure *et al.*, 2011). Elles ont permis d’évoquer l’implication d’un second circuit dans la physiopathologie de ces tremblements, le circuit *cerebello-thalamo-cortical moteur* (mCTC) (Figure I.2.). Il a ainsi été proposé que le tremblement parkinsonien pourrait résulter de l’interaction entre ces deux circuits (Dirkx *et al.*, 2016).

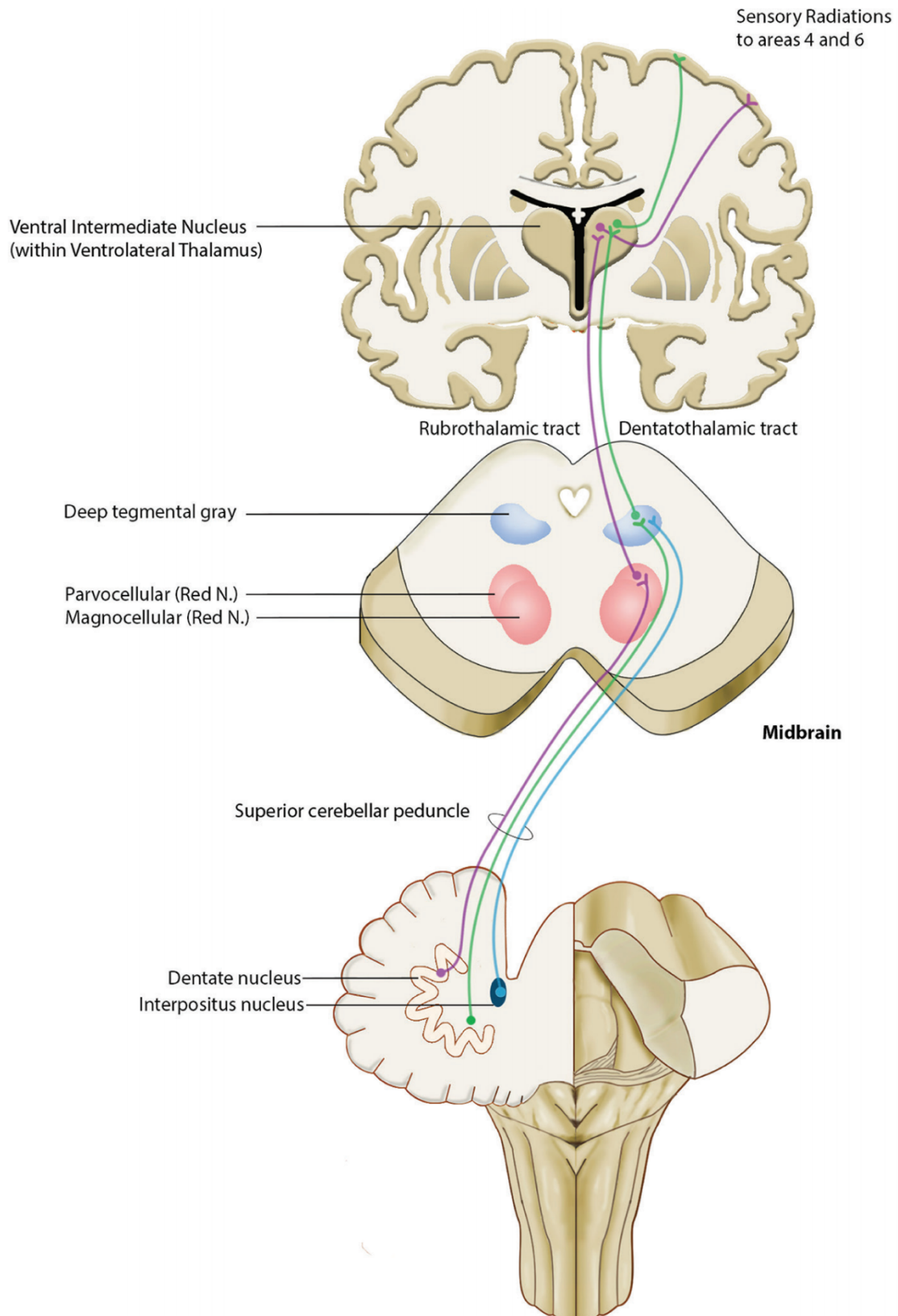


Figure 1.2. Schémas du circuit moteur cérébello-thalamo-cortical.

Les fibres naissent du cervelet controlatéral, passent dans le pédoncule cérébelleux supérieur et croisent pour effectuer un relai synaptique dans le noyau rouge homolatéral puis un second relai dans le noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus et se terminer dans les aires motrices et pré-motrices. D'après (Dallapiazza et al., 2018)

Plus récemment, une revue de la littérature a résumé les différents résultats concernant ces mécanismes (Helmich, 2018). Elle proposait l'hypothèse que le globus pallidus interne (GPI) serait le générateur du tremblement et que le circuit mCTC serait alors un amplificateur du tremblement. Ces interactions seraient liées à des projections dopaminergiques altérées entre ces deux circuits. Les auteurs développent ainsi l'hypothèse de « *dimmer-switch* » où les noyaux gris centraux fonctionnent comme un interrupteur de lumière (« *light switch* ») activant le tremblement et le mCTC circuit comme un variateur de lumière (« *light dimmer* ») modulant l'amplitude du tremblement. Selon cette hypothèse, l'activité cérébrale à l'origine du tremblement parkinsonien débute initialement dans les noyaux gris centraux puis se propage dans le circuit mCTC où le rythme et l'amplitude du tremblement sont maintenus et amplifiés (Figure I.3). Cette activité pourrait également être modulée par des facteurs contextuels tels que le stress (Helmich, 2018).

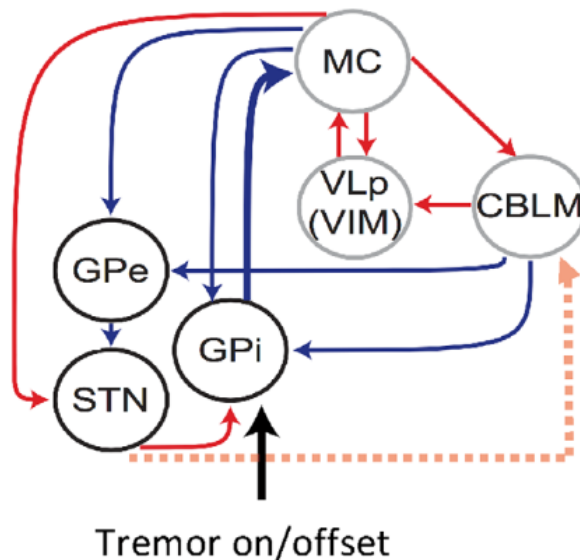


Figure I.3. Interaction des noyaux gris centraux et du circuit cérébello-thalamo-cortical moteur.
Flèches : bleues = connexions inhibitrices ; rouges = connexions excitatrices.
Abréviations : CBLM = cervelet ; MC = cortex moteur ; GP(e/i) = globus pallidus (externe / interne) ; STN = noyau sub-thalamique ; VIM = noyau ventral intermédiaire du thalamus ; VLp = ventral latéral postérieur thalamus. D'après (Dirkx *et al.*, 2016; Helmich, 2018)

D'autres auteurs ont également suggéré l'implication dans le tremblement parkinsonien du système sérotoninergique par la dénervation des noyaux du raphé (Jankovic, 2018; Pasquini *et al.*, 2019) et du système noradrénergiques par l'atteinte du locus cœruleus (Nahimi *et al.*, 2018). Ces hypothèses permettent d'expliquer l'amélioration variable du tremblement par la levodopa, certains patients présentant un tremblement « dopa-sensible » et d'autre « dopa-résistant ». Ce dernier pourrait être lié à une influence plus importante du thalamus (VIM) sur le cervelet et sur les aires somato-sensorielles rendant ces régions moins susceptibles aux effets inhibiteurs des traitements dopaminergiques (Dirkx *et al.*, 2019).

1.3. Traitements pharmacologiques du tremblement parkinsonien

Actuellement, il n'existe pas de traitement qui permette de stopper ou ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson. Le traitement est donc symptomatique et vise essentiellement à compenser le déficit dopaminergique intracérébral à l'origine des troubles moteurs. La levodopa, un précurseur de la dopamine, est le traitement symptomatique de référence. D'autres thérapies telles que des agonistes dopaminergiques, des inhibiteurs enzymatiques ou des antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont également utilisés dans cette indication (Sveinbjornsdottir, 2016). Les traitements anticholinergiques, actuellement peu utilisés dans la maladie de Parkinson en raison de leurs effets indésirables sur la cognition, gardent une indication dans les tremblements parkinsoniens. On peut citer notamment le Trihexyphenidyle. Leur efficacité dans le traitement du tremblement de repos de la maladie de Parkinson est bien établie (Koller, 1986). Avec le temps, la progression de la maladie et la diminution des capacités de stockage de la dopamine peuvent entraîner une réponse plus courte aux mêmes doses et des fluctuations d'efficacité sur les symptômes moteurs, ainsi que l'apparition de mouvement anormaux involontaires

(dyskinésies). Ces complications liées aux traitements peuvent conduire à l'utilisation de traitements dits de seconde ligne, tels la stimulation cérébrale profonde (SCP) (du noyau sous-thalamique (NST) ou du GPI), l'utilisation de pompe d'administration continue d'Apomorphine ou de gel de levodopa. D'autre part, le tremblement lorsqu'il est « dopa-résistant » peut nécessiter des traitements de seconde ligne, chirurgicaux par SCP (du NST ou du VIM) ou thalamotomie.

2. Le tremblement essentiel

2.1. Description clinique

Le tremblement essentiel est la pathologie du mouvement la plus fréquente chez l'adulte. Elle est caractérisée par un tremblement postural des membres supérieurs, parfois de la tête (30%) et plus rarement de la face, de la voix, du tronc et des jambes. Il existe deux pics d'incidence, entre 20-40 ans ou après 65 ans (Boutin *et al.*, 2015). Sa prévalence est difficile à estimer du fait de son hétérogénéité et des difficultés diagnostiques. On estime, grâce à des méta-analyses, que la prévalence de ce trouble est d'environ 0,4 % dans la population générale tous âges confondus et de 4 à 6 % dans la population âgée de plus de 65 ans (Louis and Ferreira, 2010). Cette estimation est probablement sous-évaluée car 30 à 40% des patients seraient diagnostiqués à tort comme ayant une maladie de Parkinson ou une autre forme de tremblement (Jain *et al.*, 2006). L'âge, l'histoire familiale de tremblement essentiel et l'origine ethnique caucasienne semblent être les principaux facteurs de risque (Boutin *et al.*, 2015). Le diagnostic du tremblement essentiel est clinique et la réalisation d'exams complémentaires est rarement nécessaire. L'apparition de la maladie est insidieuse et évolue habituellement lentement. Les critères diagnostiques les plus utilisés actuellement sont ceux de la nouvelle version du *Consensus Statement of the*

Movement Disorder Society on Tremor (Bhatia *et al.*, 2018) (Figure I.4.). Ils reposent sur la présence d'un tremblement postural ou d'action, bilatéral et relativement symétrique, d'une fréquence généralement située entre 4 et 12 Hz, sans autre anomalie neurologique. La prise d'alcool semble diminuer les tremblements alors que ceux-ci sont augmentés par des situations émotionnelles ou intellectuelles intenses. L'aide d'examen neurophysiologiques comme l'électromyographie est possible en cas de doute diagnostique (Boutin *et al.*, 2015). Dans les formes sévères, l'intensité de la symptomatologie peut avoir un retentissement fonctionnel important et limiter certains gestes de la vie quotidienne simples tels que manger, boire ou écrire. Ainsi, bien que le tremblement essentiel soit considéré comme une pathologie bénigne, il peut entraîner une altération significative de la qualité de vie.

Essential tremor

1. isolated tremor syndrome of bilateral upper limb action tremor
2. at least 3 years' duration
3. with or without tremor in other locations (e.g., head, voice, or lower limbs)
4. absence of other neurological signs, such as dystonia, ataxia, or parkinsonism.

Essential tremor plus:

Tremor with the characteristics of ET and additional neurological signs of uncertain significance such as impaired tandem gait, questionable dystonic posturing, memory impairment, or other mild neurologic signs of unknown significance that do not suffice to make an additional syndrome classification or diagnosis. ET with tremor at rest should be classified here.

Exclusion criteria for ET and ET plus

- Isolated focal tremors (voice, head)
- Orthostatic tremor with a frequency >12 Hz
- Task- and position-specific tremors
- Sudden onset and step-wise deterioration

Figure I.4. Critères d'inclusion et d'exclusion du Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor (Bhatia *et al.*, 2018)

2.2. Physiopathologie du tremblement essentiel

Les mécanismes physiopathologiques du tremblement essentiel restent peu connus et débattus. Il est classiquement admis que le cervelet est impliqué dans la physiopathologie du tremblement essentiel bien que la nature exacte des anomalies soit insuffisamment comprise. L'une des principales hypothèses actuelles serait que le cervelet joue un rôle clé dans l'apparition de la maladie (Helmich *et al.*, 2013). Cette hypothèse repose sur la présence d'un dysfonctionnement du rythme des oscillations du circuit cerebello-thalamo-cortical moteur générées par l'olive bulbaire inférieure (Boutin *et al.*, 2015; Hopfner and Helmich, 2018). Ce mécanisme serait associé à une dysfonction dans la transmission de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans ce circuit. Ces hypothèses ont fait du système GABAergique une cible thérapeutique possible. Toutefois, les connaissances actuelles ne permettent pas de savoir si les modifications observées sont réellement pathogènes ou si elles sont une conséquence du tremblement (Paris-Robidas *et al.*, 2012). D'autre part, bien que considéré comme bénin, certaines études suggèrent que le tremblement essentiel pourrait être une maladie à un processus dégénératif. Des études de neuropathologie réalisées à partir de cervelets provenant de patients atteints de tremblement essentiel décédés ont mis en évidence des marqueurs de mort cellulaire au sein de cellules de Purkinje du cervelet (Choe *et al.*, 2016). De la même manière, d'autres études ont mis en évidence une accumulation de protéines β -amyloïdes ($A\beta$ -42), de protéines tau-hyperphosphorylées et des signes de dégénérescence neurofibrillaire au niveau du cortex cérébelleux chez des patients atteints de tremblement essentiel, pouvant témoigner d'une origine neurodégénérative (Louis *et al.*, 2012; Béliveau *et al.*, 2015). Enfin, des facteurs génétiques pourraient également jouer un rôle important dans la mesure où 50 à 70% des patients atteints de tremblement essentiel présenteraient des

antécédents familiaux au premier ou second degré. Les connaissances actuelles ne permettent pas de mettre en cause un gène unique. Parmi quelques pistes, des études ont montré une forte corrélation entre des polymorphismes génétiques des gènes *leucine-rich repeat and Ig domain containing 1 (LINGO-1)* ou *solute carrier family 1, member 2 (SLC1A2 variante rs3794087)* et le risque d'être atteint de tremblement essentiel (Kuhlenbäumer *et al.*, 2014). Des études basées sur des analyses de *genome-wide association (GWAS)* ont identifié de nombreux gènes qui pourraient être impliqués dans la survenue du tremblement essentiel (Hopfner and Helmich, 2018). Malgré tout, plusieurs facteurs environnementaux impliqués dans l'apparition de cette maladie ont également été suggérés comme pouvant être associés à la maladie, notamment les alcaloïdes bêta-carboline (*harmane* et *harmine*). L'interaction entre des facteurs de prédisposition génétique et des facteurs environnementaux entraînant des modifications épigénétiques sont probablement à l'origine de la maladie (Hopfner and Helmich, 2018).

2.3. Traitements pharmacologiques du tremblement essentiel

En 2011, un comité d'experts de l'*American Academy of Neurology* a publié une mise à jour de leurs recommandations de 2005 concernant les traitements pharmacologiques et médicaux du tremblement essentiel (*Table I.1*) (Zesiewicz *et al.*, 2011).

Traitements ayant un niveau d'efficacité établie (niveau A)

Primidone, propranolol

Traitements ayant un niveau d'efficacité probable (niveau B)

Aténolol, alprazolam, sotalol, gabapentine (monothérapie), topiramate, combinaison de primidone et propranolol

Traitements ayant un niveau d'efficacité possible (niveau C)

Nadolol, nimodipine, clonazépam, thalamotomie, stimulation cérébrale profonde, toxine botulique de type A (onabotulinumtoxineA)

Traitements dont l'efficacité n'a pas été établie (niveau U)

Clonidine, gabapentine (en combinaison), clozapine, glutéthimide, L-tryptophane/pyridoxine, métoprolol, nicardipine, octanol, olanzapine, phénobarbital, prégabaline, quétiapine, théophylline, tiagabine, oxybate de sodium, zonisamide, thalamotomie par bistouri à rayons gamma, diazépam, lorazépam

Traitements considérés comme inefficaces et leur niveau de recommandation

Trazodone (niveau A), acétazolamide (niveau B), amantadine (niveau B), carisbamate (niveau B), isoniazide (niveau B), lévétiracétam (niveau B), pindolol (niveau B), 3,4-diaminopyridine (niveau B), méthazolamide (niveau C), mirtazapine (niveau C), nifédipine (niveau C), vérapamil (niveau C), flunarizine (niveau C)

Table I.1. Classification de l'American Academy of Neurology des traitements du tremblement essentiel, version révisée 2011, d'après (Zesiewicz et al., 2011).

Le *propranolol* et la *primidone* sont recommandés en première intention. Leur efficacité est comparable et ils sont utilisés en monothérapie voir en association afin d'optimiser leur efficacité. Le *propranolol* est un antagoniste β_1 et β_2 adrénergique non sélectif dont le mécanisme d'action sur le tremblement essentiel est actuellement mal connu. Son efficacité sur la réduction de l'amplitude des tremblements des membres supérieurs est de l'ordre de 50 à 60% pour 50 à 70% des patients (Virgili et al., 2016). Les principaux effets indésirables rapportés sont la fatigue, la bradycardie, l'hypotension artérielle, les étourdissements et les dysfonctions sexuelles. C'est actuellement le premier choix thérapeutique chez les patients atteints de tremblement essentiel en l'absence de contre-indication. La *primidone* est un antiépileptique de la famille des barbituriques. Son mécanisme d'action impliquerait un effet GABAergique. Son efficacité sur la réduction de l'amplitude des tremblements est de l'ordre de 50 à 60% pour près de 50% des patients. Les effets indésirables sont marqués par des étourdissements, une ataxie, une sédation, des nausées et des vomissements qui

surviennent fréquemment en début de traitement et limitent son utilisation et ce d'autant plus chez des patients âgés et fragiles. C'est donc un traitement dont l'efficacité est importante et bien établie mais son utilisation est limitée en raison de ses effets secondaires fréquents (Virgili *et al.*, 2016).

D'autres traitements sont proposés en seconde intention. Le *topiramate* permettrait une amélioration clinique des tremblements d'environ 30 à 40 %. Son mécanisme d'action reposerait également sur la modulation du système GABAergique. Les effets indésirables, à type de perte d'appétit, fatigue, paresthésies, nausées ou troubles de l'attention, sont des facteurs limitant avec un taux d'abandon pouvant atteindre 30 à 40 %. La *gabapentine* est également utilisée comme traitement de seconde ligne chez ces patients avec un mécanisme similaire. Son efficacité est moins étudiée dans la littérature. La tolérance est souvent meilleure et les principaux effets secondaires comprennent une fatigue, des étourdissements, des nausées ou une somnolence. Enfin il n'y a actuellement pas de données suffisantes afin de promouvoir ou de déconseiller l'utilisation du zonisamide. Il semble malgré tout présenter une certaine efficacité pour une tolérance correcte et est parfois proposé en seconde ligne (Zesiewicz *et al.*, 2011; Virgili *et al.*, 2016). Dans les formes sévères de tremblement essentiel, l'efficacité de ces traitements oraux reste donc limitée et d'autres approches peuvent être proposées.

3. Alternatives thérapeutiques du tremblement invalidant réfractaire

3.1. Alternatives pharmacologiques

Dans le tremblement invalidant réfractaire, l'injection de toxine botulique de type A aurait une efficacité modeste sur l'amélioration des tremblements des mains (Zesiewicz *et al.*, 2011). Elle est en revanche particulièrement utile pour des patients

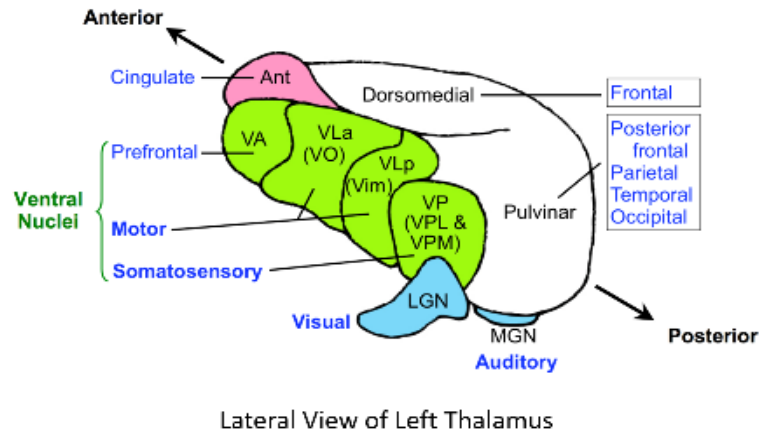
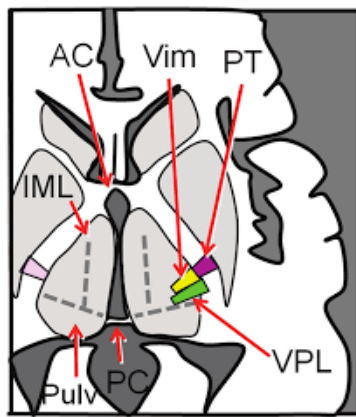
présentant des tremblements de la tête ou de la voix (Pahwa *et al.*, 1995). Des effets indésirables à type de douleurs au point d'injection, de perte de force musculaire, de dysphonie et de troubles de déglutition ont été rarement rapportés. L'injection de toxine botulique de type A est donc une option thérapeutique intéressante lorsque les traitements pharmacologiques de première et seconde ligne ne sont pas efficaces (Virgili *et al.*, 2016).

3.1. Alternatives non-pharmacologiques

La SCP est recommandée comme la première alternative thérapeutique non pharmacologique dans le tremblement réfractaire (Zesiewicz *et al.*, 2011). C'est une intervention chirurgicale non lésionnelle qui consiste à implanter des électrodes de stimulation au sein du VIM du thalamus de façon bilatérale (*Figure 1.5*). Un courant électrique est délivré localement permettant de moduler l'activité du noyau. Cette méthode est classiquement proposée à des patients atteints de tremblement essentiel. Elle peut parfois être proposée au cours de la maladie de Parkinson lorsque le tremblement est au premier plan et qu'il existe une contre-indication à une stimulation des noyaux sub-thalamiques qui a l'avantage d'améliorer également l'akinésie et la rigidité. L'efficacité clinique de la stimulation du VIM dans le tremblement réfractaire est de l'ordre de 30 à 90%, et ce de façon bilatérale (Schuurman *et al.*, 2000; Virgili *et al.*, 2016). Cet effet peut perdurer plus de 5 ans puis parfois s'estomper progressivement nécessitant alors la modulation des paramètres de stimulation. Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont une dysarthrie, des céphalées, des paresthésies, une dystonie ou des troubles de l'équilibre. Cette procédure est malgré tout invasive et non dénuée de risques per et post-opératoires (Putzke *et al.*, 2005; Schuurman *et al.*, 2008). Il existe donc plusieurs contre-indications telles que la

prise d'une anticoagulation, le risque hémorragique jugé trop important et les risques anesthésiques liés aux comorbidités.

En cas de contre-indication à cette procédure chirurgicale, une thalamotomie peut être proposée. Cette technique est dite « lésionnelle » puisqu'elle consiste à créer une lésion au sein du thalamus afin d'améliorer le tremblement. Dans les années 50, le neurochirurgien Irving Cooper effectuait des interventions lésionnelles (pallidotomies) afin d'améliorer les symptômes moteurs des patients atteints de la maladie de Parkinson (Cooper, 1959). L'histoire raconte qu'un de ses élèves aurait obtenu la suppression totale d'un tremblement, croyant réaliser une pallidotomie. C'est lors de l'examen des radiographies peropératoires qu'il se serait rendu compte que la lésion se trouvait en réalité dans le thalamus ventro-latéral (Hornyak *et al.*, 2001). Dès lors, plusieurs neurochirurgiens ont pratiqué des thalamotomies selon plusieurs méthodes (cryothérapie, thermolésion, radiofréquence). Ils rapportaient ainsi une réduction du tremblement parkinsonien de 85 à 90% (Cooper and Bravo, 1958; Speakman, 1963). Progressivement, la thalamotomie a été associée puis remplacée par la SCP du VIM (Benabid *et al.*, 1987) permettant de diminuer les effets indésirables irréversibles possibles d'une lésion. En particulier, la thalamotomie bilatérale avait pour principaux effets secondaires le risque de survenue de troubles de la parole et de l'équilibre. Ce type de complication est moins fréquent et réversible lors d'une SCP. Actuellement, la thalamotomie retrouve un regain d'intérêt permettant la prise en charge de patients atteints d'un tremblement invalidant réfractaire ayant une contre-indication à la SCP du VIM. La thalamotomie peut être réalisée soit par ultrasons focalisés guidés par l'IRM, « MRI-FUS » (Meng *et al.*, 2017) soit par radiochirurgie au Gamma-Knife (Witjas-Slucki, 2018).



© 2013 Stephen C. Voron, M.D.

Figure 1.5. Localisation du Noyau Ventral Intermédiaire (VIM) du thalamus.

A gauche : schémas de la localisation du VIM dans le cerveau d'après (Yamada et al., 2010).

A droite : répartition fonctionnelle des différents noyaux thalamiques d'après Stephen C. Voron, M.D. 2013 « Forebrain ».

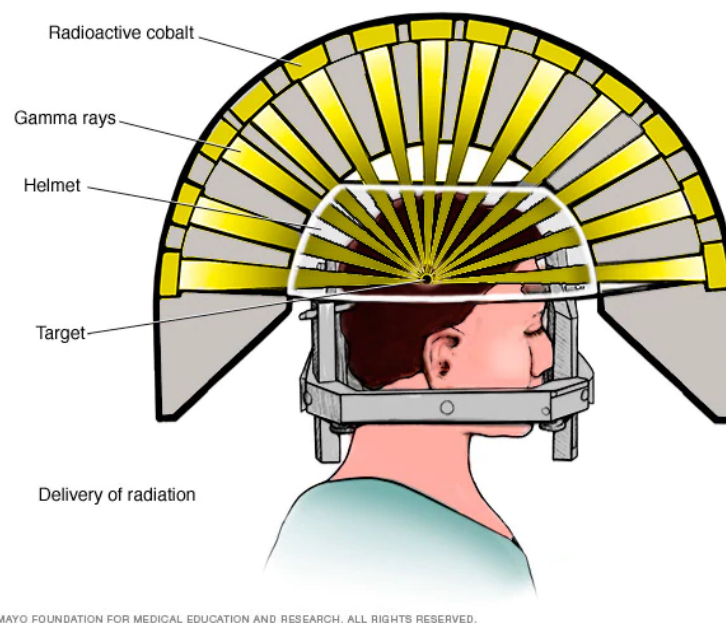
Abbreviations : AC = anterior commissure ; IML = internal medullary lamina ; LGN = Lateral geniculate nucleus ; MGN = Medial geniculate nucleus ; PC = posterior commissure ; PT = pyramidal tract ; Pulv = pulvinar ; VA = Ventral anterior nucleus ; VPL = ventro-postero-lateral nuclei ; VPM : ventro-postero-medial nuclei ; VL = Ventral lateral nucleus: a : anterior ; p : posterior.

4. Thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife

4.1. Principe

La technique de radiochirurgie au Gamma-Knife, déjà utilisée pour les pathologies neuro-oncologiques, consiste à faire converger plus de 200 faisceaux de rayons gamma issus de multiples sources de cobalt radioactif, qui délivrent, avec une précision stéréotaxique à l'aide d'un cadre de Leksell, une dose unique de photons dans une cible intracrânienne, sans endommager le crâne et en épargnant les structures cérébrales adjacentes, afin de créer une lésion focale (*Figure 1.6.*). Une lésion est créée au sein de la cible intracrânienne de la thalamotomie qui correspond à la portion inférieure du VIM. Par rapport à la stimulation cérébrale profonde, cette technique permet une diminution de la morbi-mortalité per et post-opératoire. Elle ne nécessite en effet aucune craniotomie et ne présente pas de risque hémorragique ou infectieux (Witjas-Slucki, 2018). La thalamotomie permet également une réduction des coûts directs et indirects des soins (durée d'hospitalisation courte, absence

d'anesthésie générale, pas de remplacement de neurostimulateur) (McClelland and Jaboin, 2017). Les contre-indications à la thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife sont rares. Elles se limitent en général à la contre-indication absolue à réaliser une IRM cérébrale (Witjas-Slucki, 2018). A notre connaissance, la thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife est réalisée en France uniquement dans les centres de Lille et de Marseille.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Figure 1.6. Principe de la radiochirurgie par Gamma-Knife

A gauche : Schémas du principe de la radiochirurgie par Gamma-Knife, d'après Brain stereotactic radiosurgery, Mayo Foundation for medical education and research (www.mayoclinic.org).

4.2. Efficacité

L'efficacité sur le tremblement essentiel et le tremblement parkinsonien de la thalamotomie par radiochirurgie du VIM au Gamma-Knife a été observée dans plusieurs séries rétrospectives (Campbell *et al.*, 2015; Niranjana *et al.*, 2017; Dallapiazza *et al.*, 2018), ainsi que plus récemment dans trois études prospectives dont deux en aveugle (Lim *et al.*, 2010; Ohye *et al.*, 2012; Witjas *et al.*, 2015). Notamment, la plus récente qui portait sur 50 patients, mettait en évidence une amélioration des activités de la vie quotidienne de 75 % avec une réduction du score de tremblement de 53% (Witjas *et al.*, 2015). Ces études ont permis d'estimer que la

thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife améliorerait le score de tremblement de la main traitée de 60 à 90% selon les études ([Table I.2.](#)) (Dallapiazza *et al.*, 2018; Witjas-Slucki, 2018).

Auteur	Type d'étude	N	Dose (Gy)	Suivi (mois)	Score Trembl.	Amélio (%)	EI	type	Pathologie (n)
(Young, 1996)	rétro	10	140-160	1-41	aucun	80	0		Douleurs (32) – douleurs face (12) – MP (5) – autre (2)
(Duma <i>et al.</i> , 1998)	rétro	34	100-165	6-58	UPDRS	89,5	0		MP (34)
(Young <i>et al.</i> , 1998)	rétro	27	120-160	11-50	UPDRS	88	2	Tr de la marche hypophonie hémianopsie	MP (16) – TE (8) – Tremblement vasculaire (2) – post encéphalopathie (1)
(Friedman <i>et al.</i> , 1999)	rétro	15	120-140	3-8	TRS	100	9	Ataxie distale	MP (3) – TE (12)
(Niranjan <i>et al.</i> , 1999)	rétro	15	130-150	>6	aucun	100	1	dysarthrie	TE (6) – MP (5) – Mixte (1) – SEP (3)
(Niranjan <i>et al.</i> , 2000)	rétro	12	130-150	2-11	FTM	100	1	Dysarthrie parésie	TE (9) – SEP (3)
(Young <i>et al.</i> , 2000)	rétro	158	120-160	12-96	UPDRS	88	3	Paresthésie ataxie	MP (102) – TE (52) – Autre (4)
(Kondziolka <i>et al.</i> , 2008)	rétro	31	130-140	4-96	FTM	88	2	Hémi-parésie dysphagie	TE (31)
(Young <i>et al.</i> , 2010)	rétro	172	140-150	6-60	FTM	81	14	paresthésie, hémi-parésie	TE (172)
(Lim <i>et al.</i> , 2010)	pro	18	130-1	7-24	FTM	-	3	Hémorragie thalamique	TE (15) – MP (3)
(Ohye <i>et al.</i> , 2012)	pro	72	130	24	UPDRS	81.1	0		MP (59) – TE (13)
(Kooshkabadi <i>et al.</i> , 2013)	rétro	86	130-140	152	FTM	81	4	Hémi-parésie, dysphagie, paresthésie	TE (48) – MP (27) – SEP (11)
(Witjas <i>et al.</i> , 2015)	pro	50	130	12	FTM	54.2	1	hémi-parésie	TE (36) – MP (14)
(Niranjan <i>et al.</i> , 2017)	rétro	73	130-150	28	FTM	93,2	3	Hémi-parésie dysphasie	TE (73)

Table I.2.. Thalamotomie par radiochirurgie au Gamma knife : Résumé des principales études, d'après (Witjas-Slucki, 2018)

Abbreviations : EI = Effets indésirables ; FTM = Fahn–Tolosa–Marin score ; MP = Maladie de Parkinson ; N : nombre de patients dans l'étude ; pro = étude prospective ; rétro = étude rétrospective ; SEP = Sclérose en Plaques ; TE = Tremblement essentiel ; TRS = Tremor Rating Scale ; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

4.3. Tolérance et limites

Les études ont démontré une tolérance identique, voire légèrement meilleure chez les patients âgés, de la thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife par rapport à la SCP du VIM ou la thalamotomie par MRI-FUS (Campbell *et al.*, 2015). Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont liés à une réaction inflammatoire excessive appelée radionécrose radique survenant chez 2 à 8 % des patients. Les complications décrites sont des troubles sensitifs, une dysarthrie, une ataxie ou un déficit moteur hémicorporel (*Table 1.2*). Ces effets secondaires radio-induits peuvent être transitoires et ont tendance à s'améliorer après corticothérapie et kinésithérapie (Ohguri *et al.*, 2007). Dans les radionécroses sévères, des séances de caisson hyperbare sont parfois proposées. Il existe également quelques limites à cette technique. Tout d'abord, l'effet thérapeutique est retardé. Il apparaît de façon différée avec un délai moyen de 5 mois (1–12 mois) (Witjas-Slucki, 2018). D'autre part, certains patients ne présentent aucune amélioration après l'intervention. Actuellement aucun facteur prédictif de la réponse thérapeutique n'a été identifié. Enfin, la thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife n'est, pour le moment, réalisée que de façon unilatérale en raison du risque de complications liées aux thalamotomies bilatérales. De nombreux patients sont atteints d'un tremblement invalidant bilatéral et sont donc demandeurs d'une amélioration bilatérale de leurs symptômes. Quelques séries de patients ont rapporté une bonne tolérance d'une thalamotomie radiochirurgicale bilatérale séquentielle, mais les données de sécurité restent à ce jour limitées (Campbell *et al.*, 2015; Niranjan *et al.*, 2017a; Dallapiazza *et al.*, 2018).

5. Procédure au CHU de Lille

La filière de soin « Thalamotomie » au CHU de Lille repose sur l'organisation et la prise en charge pluridisciplinaire mises en place entre le service de neurologie, le service de neurochirurgie et le service de neuroradiologie (Figure 1.7.). Le patient souffrant d'un tremblement invalidant réfractaire, candidat à une prise en charge par thalamotomie, est adressé directement en consultation de neurologie ou de neurochirurgie afin d'évaluer l'indication thérapeutique, d'éventuellement proposer des modifications thérapeutiques et d'informer le patient à propos de l'intervention. Le patient bénéficie d'un bilan « pré-thalamotomie » avec réalisation d'une évaluation clinique du tremblement, d'un bilan neuropsychologique, d'une IRM cérébrale. Le dossier du patient est ensuite discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Si l'indication thérapeutique est retenue, le patient est prévenu et informé en consultation puis convoqué en hospitalisation courte de 48 heures dans le service de neurochirurgie du CHU de Lille.

Le matin de l'hospitalisation, la procédure technique débute par une IRM cérébrale permettant une bonne définition des coordonnées anatomiques du patient. Après pose d'un cadre de Leksell sous anesthésie locale, un scanner est effectué. Les renseignements couplés aux données de l'IRM précédente permettent la localisation de la cible thérapeutique dans le VIM en tenant compte des données statistiques et des données individuelles du patient. L'après-midi, la cible est repérée selon les coordonnées de Talairach (Talairach and Tournoux, 1988) à l'aide du logiciel « *Leksell Gamma Plan (Elekta®)* » (<https://www.elekta.com/radiosurgery/leksell-gammaplan.html>). Elle est localisée, par rapport aux repères anatomiques du patient, en avant de la Commissure Postérieure (CP), au-dessus de la ligne bi-commissurale Commissure Antérieure – Commissure Postérieure (CACP) et en dehors de la ligne

médiane anatomique du côté d'intérêt. La tête du patient est ensuite positionnée dans l'appareil à Gamma-Knife. À ce niveau, une dose maximale de 130 grays est délivrée avec un isocentre de 4mm pendant une durée de 60 à 90 minutes. Lorsque la séance est terminée, le patient reste hospitalisé 24 à 48 heures en surveillance puis rentre à domicile.

Pendant un an, le patient bénéficie d'un suivi en consultation avec le neurochirurgien à 3, 6 et 12 mois de l'intervention, en parallèle de son suivi neurologique habituel. A 12 mois, il bénéficie d'un bilan « post-thalamotomie » ambulatoire comprenant une évaluation clinique du tremblement, un bilan neuropsychologique et une IRM cérébrale dans le service de neurologie.

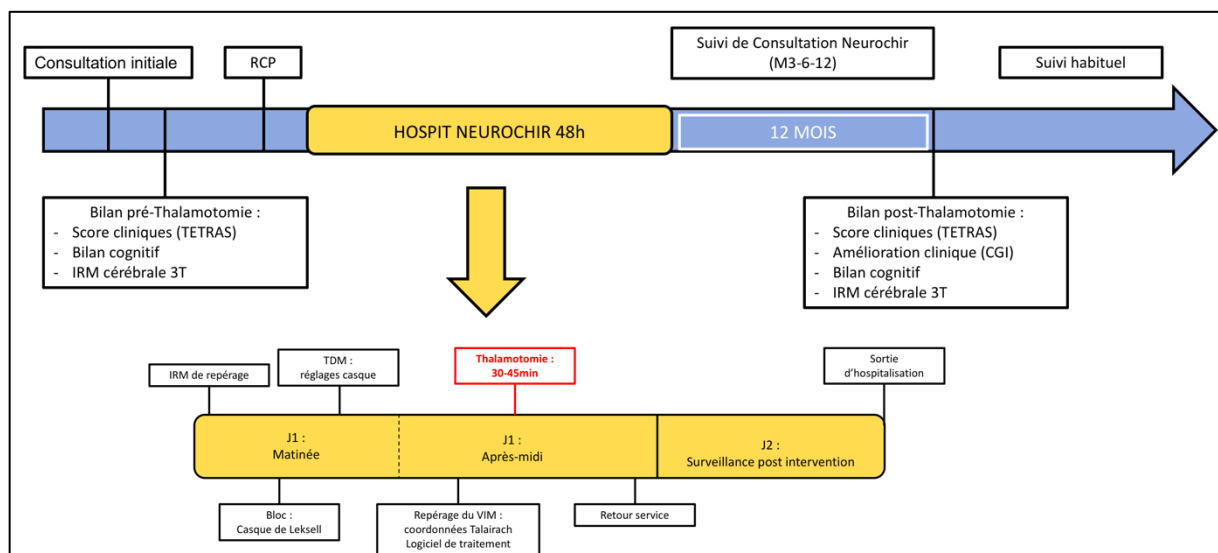


Figure I.7. Schéma de la filière « Thalamotomie » au CHU de Lille

6. Objectifs et hypothèses

Si l'efficacité de la thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife est bien établie, ses mécanismes restent incomplètement compris. Peu d'étude ont étudié les modifications morphologiques et fonctionnelles liées à la thalamotomie.

L'objectif de ce travail de thèse a été de décrire les caractéristiques cliniques et radiologiques des patients traités avec une thalamotomie par radiochirurgie au

Gamma-Knife au CHU de Lille dans le cadre d'un tremblement invalidant réfractaire lié à un tremblement essentiel ou une maladie de Parkinson.

Ce manuscrit a donc été divisé en deux parties. La première partie va s'intéresser à la description des variables démographiques et cliniques, aux modifications des scores de tremblement et à l'évaluation clinique chez ces patients.

La seconde partie, rédigée sous forme d'article scientifique, porte sur les caractéristiques radiologiques de ces patients. Les objectifs sont :

- d'une part de mettre en évidence les modifications fonctionnelles ou structurales au sein du circuit cerebello-thalamo-cortical moteur après une thalamotomie afin de mieux comprendre les conséquences anatomiques et fonctionnelles de l'intervention ;
- d'autre part d'identifier des marqueurs radiologiques associés à une amélioration clinique.

PARTIE 1 : DESCRIPTION CLINIQUE DE LA COHORTE DU CHU DE

LILLE

1. Objectif

Le premier objectif de cette partie était de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de tremblement invalidant réfractaire dans le cadre d'un tremblement essentiel ou d'une maladie de Parkinson ayant bénéficié d'une thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife (GKT) au CHU de Lille.

Le second objectif était d'évaluer l'amélioration clinique du tremblement et d'identifier les facteurs cliniques associés.

Nous faisons l'hypothèse d'une amélioration clinique de l'ordre de 70 à 80% après la thalamotomie, telle que décrit dans la littérature.

2. Matériel et méthode

2.1. Population

Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective, monocentrique portant sur des patients bénéficiant une thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife au CHU de Lille entre juin 2014 et juillet 2018. Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient être majeurs, atteints d'un tremblement invalidant réfractaire dans le cadre d'une maladie de Parkinson ou d'un tremblement essentiel et avoir accepté le suivi clinique proposé dans la filière « Thalamotomie ». Les patients souffrant d'un tremblement lié à une autre cause, n'ayant pas accepté le suivi ou ayant été perdus de vue étaient exclus de cette étude. Chaque patient a bénéficié des informations médicales orales et écrites et il lui a été proposé d'accepter ou non l'intervention et le protocole de suivi. Une déclaration locale à la Commission Nationale de l'Informatique

et des Libertés (CNIL) pour l'utilisation des données personnelles des patients a été réalisée.

2.2. Évaluation clinique

Chaque patient a bénéficié d'une évaluation clinique dans le service de neurologie CHU de Lille, dans le cadre d'une hospitalisation de jour ou d'une consultation. Une première évaluation était réalisée avant l'intervention (« pré-GKT ») puis une seconde à 12 mois de la thalamotomie (« post-GKT »).

Les variables démographiques suivantes ont été systématiquement relevées : l'âge, le sexe, la pathologie, la durée d'évolution du tremblement, l'origine géographique, la latéralité du patient, le côté du tremblement le plus invalidant, la présence d'autres antécédents médicaux et de facteurs de risque vasculaire. Les traitements prescrits contre le tremblement étaient relevés pour chaque patient parmi les bêtabloquants, la *gabapentine*, la *primidone*, le *topiramate*, le *zonisamide* et la toxine botulique pour les patients avec un tremblement essentiel et la L-DOPA, les agonistes dopaminergiques et la *rasagiline* pour les patients atteints d'une maladie de Parkinson.

Chaque patient bénéficiait d'une évaluation cognitive grâce à une échelle *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine *et al.*, 2005). La sévérité du tremblement était évaluée par l'échelle *The Essential Tremor Rating Assessment Scale* (TETRAS) (Elble *et al.*, 2012) pour les patients souffrant d'un tremblement essentiel. Cette échelle est composée d'une partie destinée à l'autonomie (TETRAS ADL) et une partie destinée aux performances fonctionnelles (TETRAS performances). Les patients atteints de maladie de Parkinson bénéficiaient d'une évaluation de la sévérité de la maladie grâce à la partie III du score *Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) (Goetz *et al.*, 2008). Lors de l'évaluation « post-

GKT », les patients bénéficiaient, en plus de ce même bilan clinique, une évaluation de l'évolution clinique globale selon l'échelle *Clinical Global Impressions change* (CGI-c) (Busner and Targum, 2007) permettant d'évaluer l'amélioration subjective de la symptomatologie, côté de 1 à 7 (de 1 fortement amélioré à 7 fortement dégradé) ([Annexe 1](#)). Si le score de la CGI était entre 0 et 2, le patient était inclus dans le groupe « Amélioration importante ». Si le score était supérieur ou égal à 3, il était inclus dans le groupe « Amélioration limitée ou nulle ». Enfin, les complications étaient relevées systématiquement.

2.3. Analyses statistiques

Les variables numériques étaient présentées par leur moyenne et écart type et les variables catégorielles par leur fréquence et pourcentages.

Concernant les comparaisons entre les deux groupes d'amélioration, les données qualitatives étaient comparées à l'aide d'un test du Chi². Les données quantitatives étaient comparées à l'aide de tests T de Student ou de tests de Mann-Whitney selon la distribution gaussienne ou non (test de Shapiro-Wilk).

Pour toutes ces analyses, le seuil de significativité statistique était fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, IBM software, version 22 (SPSS, Chicago). L'origine géographique des patients a été présentée sur une carte générée à l'aide de l'outil internet de l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN) (<https://macarte.ign.fr/statistique>).

3. Résultats

3.1. Population

Entre janvier 2014 et mai 2019, 100 patients ont été pris en charge dans la filière « Thalamotomie » du CHU de Lille, parmi lesquels 55 ont bénéficié d'une thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife dans le cadre d'un tremblement essentiel (TE) ou d'une maladie de Parkinson (MP). Parmi ces 55 patients, 42 souffraient d'un TE et 13 d'une MP. Parmi les 42 patients souffrant d'un tremblement essentiel, les données cliniques pré et post thalamotomie n'étaient pas complètement disponibles chez 30 patients en raison de l'absence d'évaluation préopératoire (patient opéré avant la mise en place de la filière) (n= 24), de l'absence d'évaluation postopératoire (patient originaire d'une région différente ne souhaitant pas revenir à Lille pour la réévaluation) (n= 5), patient perdu de vue (n= 1). Le flow chart détaillé de l'étude est représenté en [Figure I.8](#).

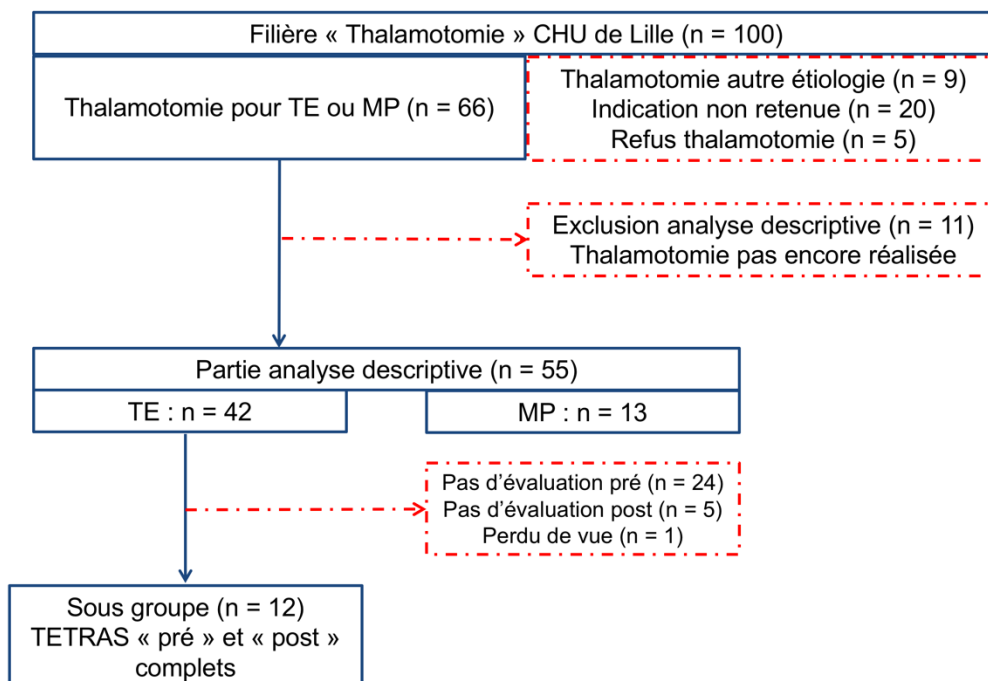


Figure I.8. Flow Chart de l'étude

MP = Maladie de Parkinson ; TE = Tremblement essentiel ; TETRAS = The Essential Tremor Rating Assessment Scale.

3.2. Description de la cohorte

La répartition géographique, en France et dans les Hauts de France, des patients ayant bénéficié d'une thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife au CHU de Lille est représentée dans la [Table I.3](#). Les cartes géographiques associées sont visibles en [Annexe 2](#) et [Annexe 3](#).

a.

Région	Hauts de France	Grand Est	Normandie	Bretagne	Centre Val de Loire
Patients (%) n = 66	46 (70%)	8 (12%)	6 (9%)	4 (6%)	2 (3%)
% par million d'hab*. (2016)	7,6%	1,4%	1,7%	0,8%	0,7%

b.

Hauts de France	Nord	Pas de Calais	Somme	Oise
Patients (%) n = 46	33 (72%)	10 (22%)	2 (4%)	1 (2%)
% par million d'hab*. (2016)	12,6%	6,8%	3,5%	1,2%

Table I.3. Répartition géographique des patients ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma-Knife au CHU de Lille entre 2015 et 2019 dans le cadre d'un tremblement essentiel ou d'une maladie de Parkinson en France Métropole (a) et dans les Hauts de France (b).

*D'après recensement population 2016, Insee (<https://www.insee.fr/fr/statistiques>).

Les résultats des analyses descriptives sont représentés dans la [Table I.4](#). pour les variables démographiques et dans la [Table I.5](#). pour les variables cliniques.

Variables démographiques	Tremblement essentiel (TE) (n = 42)	Maladie de Parkinson (MP) (n = 13)
Age (ans)	69,86 (+/- 11,08)	71,23 (+/- 7,43)
Homme	27 (64,29%)	13 (100%)
Droitier	39 (92,86%)	13 (100%)
Durée de maladie (ans)	26,26 (+/- 17,94)	6,77 (+/- 2,42)
Intervention côté gauche	34 (80,95%)	12 (92,31%)
Facteurs de risque vasculaires	24 (57,14%)	8 (61,54%)
Antécédents médicaux		
Aucun	10 (23,81%)	2 (15,38%)
Mineurs	10 (23,81%)	4 (30,77%)
Gène fonctionnelle	21 (50 %)	7 (53,85%)
Esperance de vie engagée	1 (2,38%)	0
Antécédent familial de TE	23 (54,76%)	
Traitement utilisé		
Bétabloquant	34 (80,95%)	-
Gabapentine	22 (52,38%)	-
Mysoline	30 (71,43%)	-
Epitomax	15 (35,71%)	-
Zonisamide	4 (9,52%)	-
Botulinum toxin	3 (7,14%)	-
Benzodiazepine	3 (4,76%)	-
Levodopa	-	13 (100%)
Agoniste dopaminergique	-	10 (76,92%)
Rasagiline	-	6 (46,15%)

Table I.4. Caractéristiques démographiques des patients ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma-Knife dans le cadre d'un tremblement essentiel (TE) ou d'une maladie de Parkinson (MP).

Variables cliniques	Tremblement essentiel (TE) (n=42)	Maladie de Parkinson (n=13)
« Pré-GKT »		
Score TETRAS-ADL (n = 17)	29,47 (+/- 5,83)	
Score TETRAS-Performances (n = 17)	27,82 (+/- 6,98)	
MDS-UPDRS partie 3		35,67 (+/- 17,05)
Score MoCA	24,23 (+/- 3,59)	23,45 (+/- 3,44)
« Post GKT »		
Score TETRAS-ADL (n = 22)	21,70 (+/- 10,24)	
Score TETRAS-Performances (n = 22)	21,60 (+/- 9,76)	
Score MDS-UPDRS partie 3 (ON)		39,67 (+/- 8,87)
Complications	7 (16,67%)	2 (15,38%)
Radionécrose	3 (7,14%)	2 (15,38%)
Trouble sensitif isolé	4 (9,52%)	

Table I.5. Caractéristiques cliniques des patients ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma-Knife dans le cadre d'un tremblement essentiel (TE) ou d'une maladie de Parkinson (MP).

MDS-UPDRS = Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment ; TETRAS = The Essential Tremor Rating Assessment Scale ; GKT = thalamotomie par gamma-knife.

3.3. Amélioration clinique globale

Chez les patients souffrant de TE, 85,7% décrivaient une amélioration du tremblement après thalamotomie selon le score CGI-c alors que 11,9% ne décrivaient aucun changement. Un patient a présenté une aggravation de son tremblement (2,4%). Chez les patients atteints de MP, 66,7% décrivaient une amélioration du tremblement après la thalamotomie et 33,3% ne décrivaient aucun changement. Indépendamment de l'étiologie, l'amélioration clinique était retrouvée chez 81,4% des patients alors que 16,7% ne décrivaient pas de changement et 1,9% (un patient) une aggravation. Les résultats détaillés sont décrits en [Figure I.9](#).

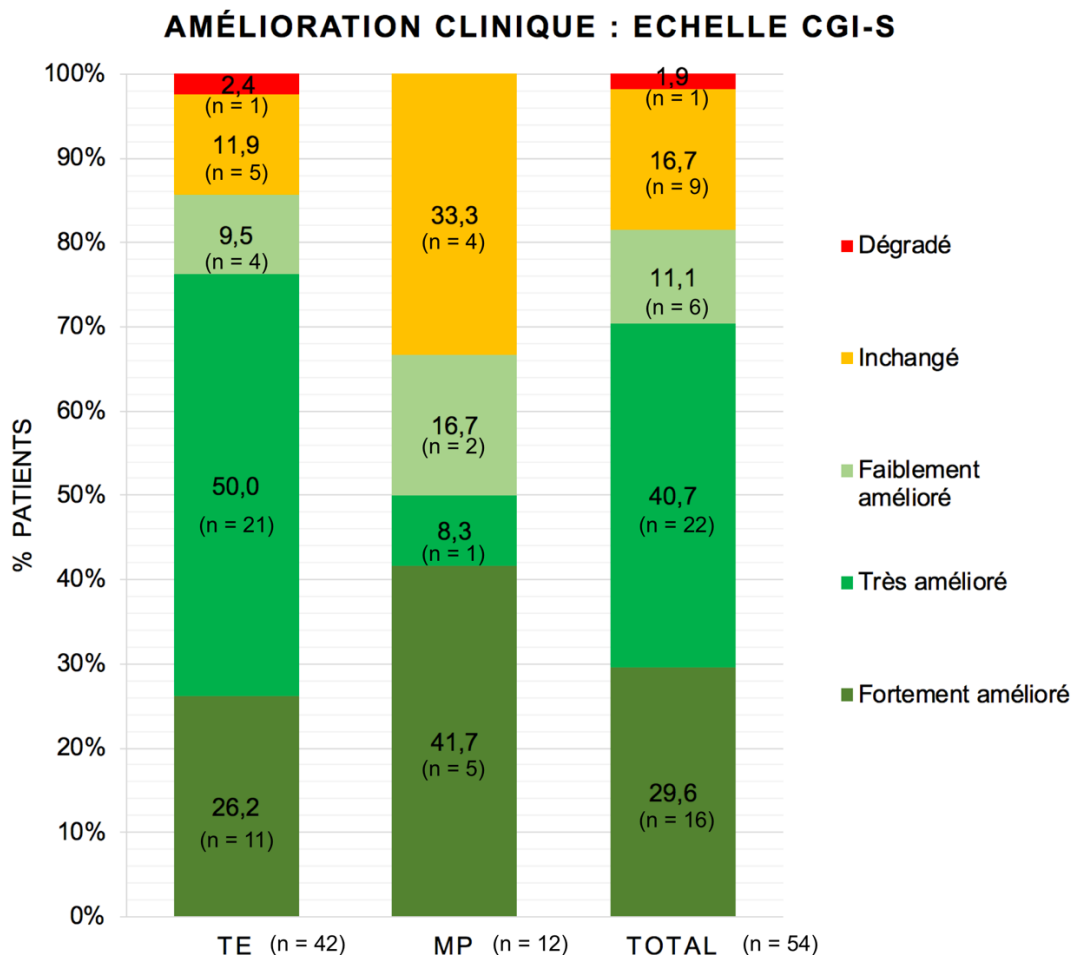


Figure I.9. Histogrammes représentant l'amélioration clinique du tremblement selon le score CGI-S après thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife chez des patients atteints de tremblement essentiel (TE) ou maladie de Parkinson (MP).
 CGI-S = Clinical Global Impressions Severity.

3.4. Facteurs associés à une amélioration clinique

On retrouvait 32 patients dans le groupe « amélioration importante » et 10 patients dans le groupe « amélioration limitée ou nulle ». Chez les patients atteints de TE, il existait une diminution significative du score TETRAS-ADL après la thalamotomie (diff._{pré/post} = -7,83 (± 9,45), p-value = 0,015). Il existait une tendance à la diminution du score TETRAS-performances (diff._{pré/post} = -5,29 (± 9,50), p-value = 0,080) (Table I.6).

Patients TE (n = 12)	Moyenne « pré-GKT »	Moyenne « post-GKT »	Moyenne de la différence	t-score	p-value
TETRAS-ADL	30.08 (± 6.35)	22.25 (± 10.25)	7.83 (± 9.45)	2.872	0.015*
TETRAS- performances	28.67 (± 7.92)	23.38(± 10.39)	5.29 (± 9.50)	1.929	0.080

Table I.6. Comparaison des scores TETRAS ADL et performances avant (pré) et après (post) thalamotomie par Gamma-Knife chez des patients atteints de tremblement essentiel (TE).
TETRAS = The Essential Tremor Rating Assessment Scale ; GKT = Thalamotomie par gamma-knife.

De plus, chez les patients TE, la durée de la maladie était significativement plus courte dans le groupe « amélioration importante » (p = 0,028). Les antécédents familiaux de TE (p=0,08) et l'utilisation de *Gabapentine* (p = 0,07) avaient tendance à être plus fréquents dans le groupe « amélioration limitée ou nulle » sans différence significative (Table I.7).

Patients TE (n = 42)	Amélioration importante (n = 32)	Amélioration limitée ou nulle (n = 10)	p-value
Age (ans)	70,13 (± 9,79)	69,00 (± 15,11)	0,61
Homme (n = 27)	20 (62%)	7 (70%)	ns
Droitier (n = 39)	29 (90%)	10 (100%)	ns
Durée de maladie (ans)	22,75 (± 14,82)	37,50 (± 22,93)	0,028*
Intervention côté gauche (n = 35)	28 (88%)	7 (70%)	0,33
Facteurs de risque vasculaires (n = 24)	19 (59%)	5 (50%)	0,72
Antécédents médicaux (n = 23)	19 (59%)	4 (40%)	0,47
Antécédent familial de TE (n = 23)	15 (47%)	8 (80%)	0,08
Traitement utilisé			
Bétabloquant (n = 34)	25 (78%)	9 (90%)	0,66
Gabapentine (n = 22)	14 (44%)	8 (80%)	0,07
Mysoline (n = 30)	21 (66%)	9 (90%)	0,23
Epitomax (n = 15)	10 (31%)	5 (50%)	0,45
MOCA	24,63 (± 3,37)	23,14 (± 4,22)	0,50
Complications (n = 5)	3 (9%)	2 (20%)	0,58

Table I.7. Comparaison des variables cliniques et démographiques entre les groupes « amélioration importante » et « amélioration limitée ou nulle » chez des patients souffrant de tremblement essentiel (TE) ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma-Knife.

Les patients atteints de MP étaient plus âgés dans le groupe « amélioration importante » que dans le groupe « amélioration limitée ou nulle » (Table I.8).

Patients MP (n = 12)	Amélioration importante (n = 6)	Amélioration limitée ou nulle (n = 6)	p-value
Age (ans)	76,17 (± 5,56)	65,83 (± 5,98)	0,011*
Durée de maladie (ans)	6,33 (+/- 2,66)	7,17 (± 2,56)	0,59
Intervention côté gauche (n = 11)	5 (83%)	6 (100%)	ns
Facteurs de risque vasculaires (n = 7)	3 (50%)	4 (67%)	ns
Antécédents médicaux (n = 7)	3 (50%)	4 (67%)	ns
Traitements utilisés			
Levodopa (n = 12)	6 (100%)	6 (100%)	ns
Agoniste dopaminergique (n = 9)	4 (67%)	5 (83%)	ns
Rasagiline (n = 50)	3 (50%)	2 (33%)	ns
MOCA	23,80 (± 1,30)	22,40 (± 4,51)	0,84
Complications (n = 1)	0	1 (17%)	ns

Table I.8. Comparaison des variables cliniques et démographiques entre les groupes « amélioration importante » et « amélioration limitée ou nulle » chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson (MP) ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma-Knife.

PARTIE 2 : CONNECTIVITE STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE

”Functional and structural connectivity changes after gamma-knife thalamotomy in patients with disabling and drug-resistant tremor”

Abbreviations:

3D-T1w = 3D T1-weighted; **BOLD** = blood-oxygen-level dependent; **CGI-c** = global impressions change; **cMFG** = caudal middle frontal gyrus; **DBS** = deep brain stimulation; **DTI** = diffusion tensor imaging; **ET** = essential tremor; **FA** = fractional anisotropy; **FC** = functional connectivity; **FDR** = false discovery rate; **GKT** = Gamma-knife thalamotomy; **GLM** = generalized linear model; **GP (I/E)** = globus pallidus internal / external; **HC** = healthy control; **I+** = “important improvement” group; **I-** = “no or low improvement” group; **mCTC** = motor cerebello-thalamo-cortical; **MRI-FUS** = MRI guided – focused ultrasound; **PD** = Parkinson’s disease; **postCG** = postcentral gyrus; **post-GKT** = MRI session after GKT (1 year); **preCG** = precentral gyrus; **pre-GKT** = MRI session before GKT; **RFT** = radiofrequency thermocoagulation; **RN** = red nucleus; **ROI** = region of interest; **rs-fMRI** = resting state functional MRI; **SFG** = superior frontal gyrus; **SMA** = supplementary motor area; **VIM** = ventral intermediate nucleus of thalamus; **VLP(d)** = ventral lateral posterior nuclei of thalamus (dorsal); **WM** = white matter.

1. Introduction

Tremor is the most prevalent movement disorder. It's defined as a rhythmic and involuntary movement of any body part (Elias and Shah, 2014). The most common tremulous diseases are essential tremor (ET) and Parkinson's disease (PD). ET's prevalence in general population is estimated at 0.4% but, it reaches 4-6% over 65 years old (Louis and Ferreira, 2010). Its diagnostic is based on bilateral and symmetrical tremor of upper limbs during an action with a frequency between 4-12 Hz while asymmetrical rest tremor is a key feature in Parkinson's disease (Elias and Shah, 2014; Sveinbjornsdottir, 2016). Although this symptom is common, its mechanisms are still poorly understood. In both diseases, several pharmacological treatments can be used to improve the tremor, but are sometimes not effective enough and tremor can progressively worsen to become disabling and drug resistant.

Stereotactic surgery can be useful for these patients, and radiofrequency thermocoagulation (RFT) (Cooper and Bravo, 1958) or deep brain stimulation (DBS) (Benabid *et al.*, 1987) of the Ventral InterMediate nucleus of the thalamus (VIM) can improve drug-resistant tremor. DBS has progressively replaced RFT as the reference technique thanks to its efficiency, reversibility and safety even if bilaterally performed. Meanwhile DBS is invasive, can lead to complications such as intracerebral haemorrhage or infection, and can be contraindicated (age, anticoagulant drugs, comorbidities). Minimally invasive neurosurgical thalamotomy can then be performed using radiosurgery with Gamma-Knife (GK) or MRI-guided focused ultrasound (MRI-FUS) (Witjas *et al.*, 2015).

Gamma-knife Thalamotomy (GKT) uses converged gamma-ray beams to induce a lesion in the VIM without craniotomy and no risk of cerebral bleeding or infection.

Several studies have reported good GKT efficiency for improving ET and PD tremor with high tolerance (Lim *et al.*, 2010; Ohye *et al.*, 2012; Witjas *et al.*, 2015). Meta-analysis estimated that GKT could improve the tremor score of the treated hand by 60-90% (Dallapiazza *et al.*, 2018; Witjas-Slucki, 2018).

However, few studies have sought to better understand the underlying mechanisms of this efficacy. The tremor circuitry has commonly been hypothesized to be driven by one or multiple pacemakers within the motor cerebello-thalamo-cortical (mCTC) pathway, including the cerebellum, contralateral VIM and motor cortex in ET (Boutin *et al.*, 2015) or PD patients (Dirkx *et al.*, 2016; Helmich, 2018). GKT effect on tremor could be related with the modifications induced in this pathway. Imaging studies would be useful to better understand the underlying mechanisms and predict tremor improvement after GKT. Some studies have found that increased functional connectivity in mCTC pathway (Tuleasca *et al.*, 2018a, b) and in visual cortex (Tuleasca *et al.*, 2018a, c) on pre-therapeutic resting-state functional MRI (rs-fMRI) could predict tremor arrest after GKT. Recently, another study has demonstrated that patients with ET and healthy controls (HC) differed in their left VIM functional connectivity to primary somatosensory and supplementary motor, visual association, or brainstem areas (Tuleasca *et al.*, 2018a, d). Thus, imaging study comparing pre-therapeutic and post-therapeutic data could be useful to further understand the mechanisms underlying tremor improvement after GKT.

The first objective of this study was to identify structural and functional connectivity changes in the mCTC pathway after GKT in patients with disabling drug-resistant tremor due to PD or ET. The second objective was to determine if imaging structural factors or connectivity changes are associated with improved tremor before and after GKT in patients with disabling drug-resistant tremor. We assumed that mCTC pathway

connectivity would change after GKT and these changes would be associated with improved tremor.

2. Methods

2.1. Population and study design

This study included patients, over 18 years old, with a diagnostic of ET or PD and a disabling drug-resistant tremor requiring GKT, according to a neurologist and neurosurgeon. Each patient was included in the “Thalamotomy” cohort of Lille University Medical Centre. Patients with other tremor’s etiology, refusing or stopping the follow-up were excluded. Patients have undergone a clinical evaluation and MRI scanners before (“pre-GKT” session) and 1 year after GKT (“post-GKT” session). According to the *Clinical Global Impressions Change* scale (CGI-c) patients were divided in “Important improvement” (I+) group (1 or 2, i.e. “very much improved” to “much improved”) and “low or no improvement” (I-) group (3 to 5, i.e. “minimally improved” to “minimally worse”). For structural and functional connectivity analysis, only patients with GKT in left VIM and a visible focal lesion were included. The aim and the procedure of the study were explained to the patients with oral and written information. Collection of data was declared to “*Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL)*”.

2.2. Imaging data acquisition

Patients were scanned in the neuroradiology department of Lille University Medical Centre, using 3T *Philips Achieva* MRI scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with identical software versions and MR sequences before and after GKT. High-resolution 3D T1-weighted (3D-T1w) images were acquired with a

magnetization-prepared gradient echo sequence (voxel size: 1 x 1 x 1 mm³; TR: 9.88 ms; TE: 4.6 ms; matrix size: 288 x 288 x 160 voxels; flip angle: 8°). Rs-fMRI was performed with a T2*-weighted EPI sequence lasting 10 min (voxel size: 3 x 3 x 3 mm³; TR: 1200 ms; TE: 56 ms; matrix size: 128 x 128 x 66 voxels; flip angle: 90°). Diffusion Tensor Imaging (DTI) was acquired with 66 axial slices (voxel size: 2 x 2 x 2 mm³; TR: 2400 ms; TE: 30 ms; matrix size: 64 x 64 x 48 voxels; flip angle: 90°). Diffusion weighting was performed along 32 independent directions. Patients were required to remain quiet, stay awake and close their eyes. For the data quality control, all images were visually inspected by an investigator. Images with largely incomplete brain coverage, high movement peaks, ghosting or large motion artefacts were excluded.

2.3. Motor cerebello-thalamo-cortical pathway identification

The left motor cerebello-thalamo-cortical pathway was used to perform connectivity analyses. It was defined as the association of the left sensori-motor cortex, left VIM, left red nucleus and right cerebellum (Gallay *et al.*, 2008; Nicoletti *et al.*, 2017).

FreeSurfer automatic cortical and subcortical segmentations on T1w images (Fischl *et al.*, 2002, 2004; Desikan *et al.*, 2006) have been used to identify left motor cortex (superior frontal gyrus (SFG), caudal middle frontal gyrus (cMFG), precentral gyrus (preCG), postcentral gyrus (postCG) and supplementary motor area (SMA)) and right cerebellum (cerebellum cortex and cerebellum white matter (WM)). These regions of interest (ROI) were automatically segmented using *FreeSurfer* 5.3 tool (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), included in *fMRIprep* software pipeline (Esteban *et al.*, 2019).

An intra-thalamic nuclei atlas (Tourdias *et al.*, 2014) was used to identify left Ventral Lateral Posterior nucleus of thalamus (VLP), whose ventral part was considered as left

VIM and dorsal part as VLP dorsal (VLPd) according to known stereotactic atlases correspondences (Schaltenbrand and Wahren, 1977; Morel *et al.*, 1997). The VIM was manually segmented in the MNI space and in each patient space using *MRICron* tool, corresponding to the lower half of the VLP nucleus. The upper half was considered as VLPd. A subcortical nuclei atlas (Pauli *et al.*, 2018) was used to identify left red nucleus in MNI space.

2.4. Structural analyses: imaging factor identification

a. Lesion type

Thalamic focal lesion of each patient was inspected on “post-GKT” 3D-T1w session. Lesions were classified in 3 types “lesion only”, “lesion + gliosis” if gliosis was identified around the lesion and “no lesion” if no lesion was identified (Figure II.1.).

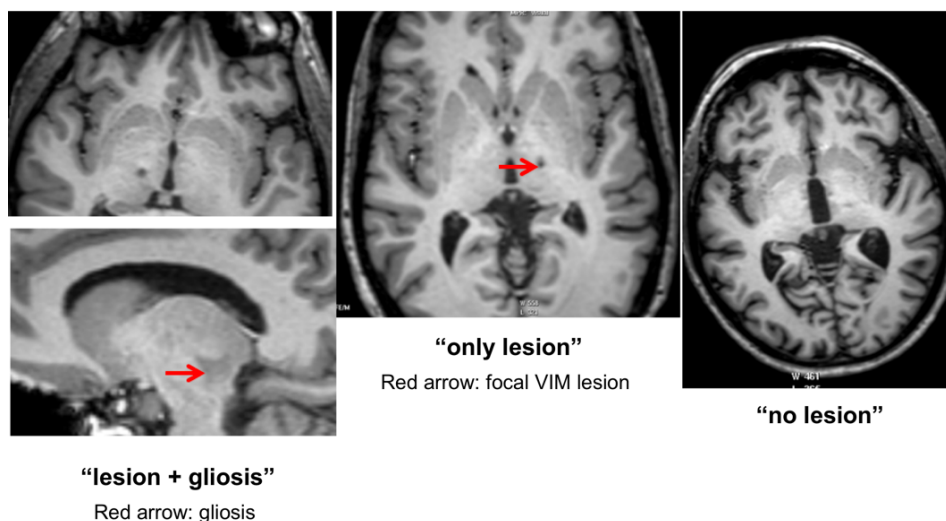


Figure II.1. Example of thalamic lesion type identification after Gamma-Knife thalamotomy in patients with disabling drug-resistant tremor.

b. Lesion localisation

Each patient thalamic focal lesion was visually inspected using *Freeview* (*FreeSurfer* software) with the intra-thalamic nuclei atlas cited above on “post-GKT” 3D-T1w images. The lesion was classified in “full VIM” localisation if at least 75% of the lesion was superimposed with the atlas left VPL; in “partial VIM” if 75 to 25% of the lesions

was superimposed with the atlas left VPL and “no lesion” if the lesion was not visually identified (Figure II.2.). No lesion was outside or less than 25% in the VPL.

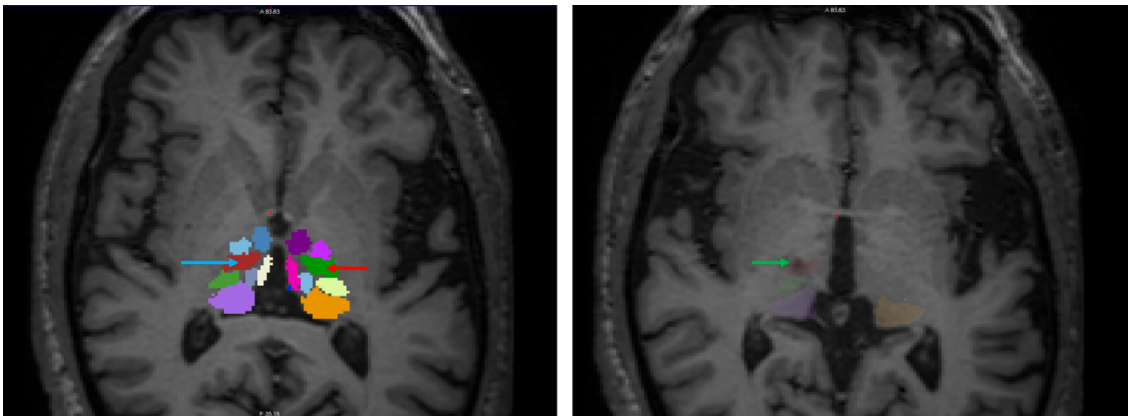


Figure II.2. Example of thalamic lesion localisation on intra-thalamic nuclei atlas (Tourdias *et al.*, 2014) after Gamma-Knife thalamotomy in patients with disabling drug-resistant tremor.

VIM corresponds to ventral part of VLP in this atlas.

Blue arrow = right VPL; green arrow = “full VIM” localisation of thalamic lesion; red arrow = left VPL; VIM = ventral intermediate nucleus of thalamus; VLP = ventral lateral posterior nucleus of thalamus.

c. Lesion segmentation and volume

Each patient thalamic focal lesion was manually segmented on “post-GKT” 3D-T1w session using *MRICRON* software (Rorden and Brett, 2000). Volumes were recorded in mm³ and normalized to the patient’s total intracranial volume estimated by *FreeSurfer* software.

d. Lesion 3D-coordinate comparisons

For each patient, segmented lesion was normalized in MNI space using non-linear deformation with *ANTs* software. To identify lesion localisation difference between “important improvement” and “low or no improvement” groups, normalized 3D maps of segmented lesions were compared with two-sample t-tests using *Statistical Parametric Mapping (SPM)*, *MATLAB*.

2.5. Structural connectivity (DTI) analyses

a. Pre-processing and mCTC pathway computation

Distortion and eddy current were corrected using *FMRIB Software Library* (FSL 5.0.11) tool (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>) and tractography were performed with *MRTrix3* (Tournier et al., 2012) using a probabilistic algorithm. First, 50.000 tracks were computed between right cerebellum white-matter (seed) and left motor cortex. Then tracks passing through the left VIM, corresponding to the mCTC pathway were selected (Figure II.3.). Fractional anisotropy (FA) maps and density of tracks were also generated using respectively FSL and *MRTrix* tools.

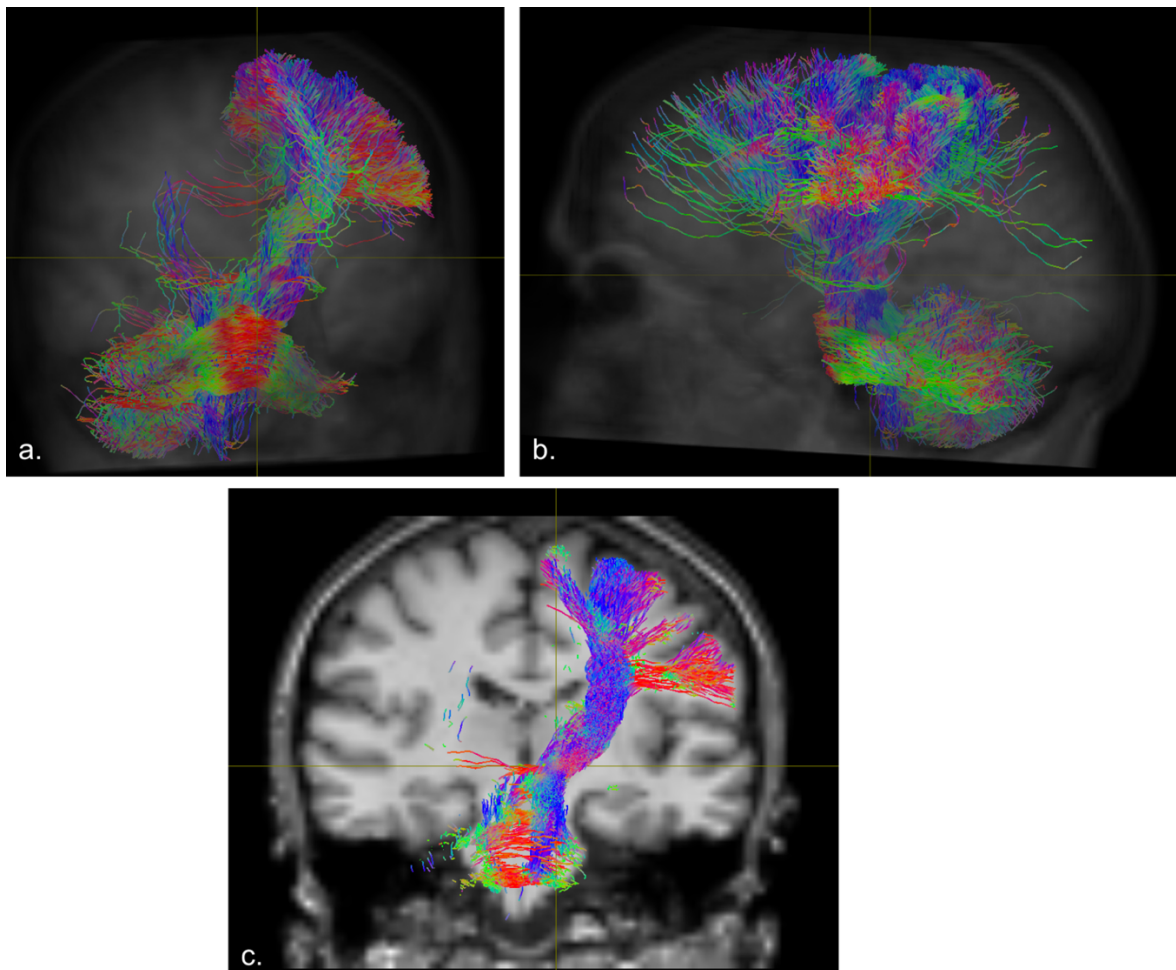


Figure II.3. Diffusion Tensor Imaging representation of the motor cerebello-thalamo-cortical pathway probabilistic tractography: 3D display of coronal view (a); 3D display of sagittal view (b) and 3D-T1w-coronal view (c).

Blue = superior-inferior diffusion; green = anterior-posterior diffusion; red = right-left diffusion.

b. Comparisons

For each patient, tracks density maps of the mCTC pathway and whole brain FA maps were computed and normalized to the MNI space (Figure II.4.). Analyses were performed at several levels: voxel, region and tract profiles.

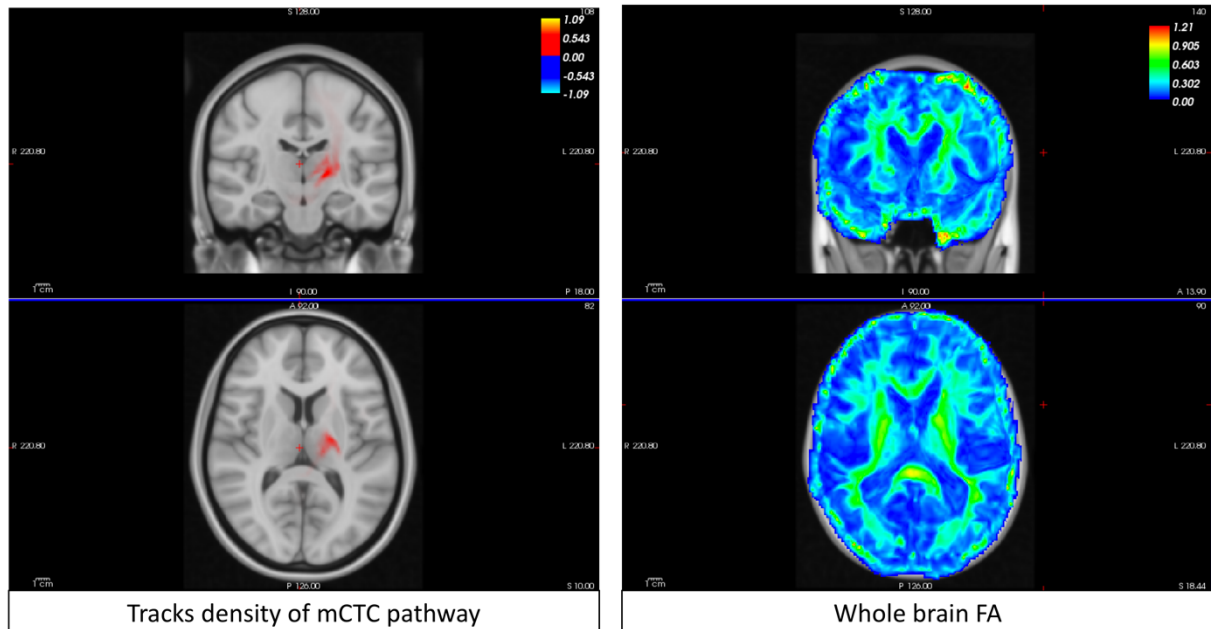


Figure II.4. Example of tracks density map of mCTC pathway (left) and whole brain FA map (right)
FA = fractional anisotropy; mCTC = motor cerebello-thalamo-cortical.

1. Voxel level

At the voxel level, FA and tracks density of the mCTC pathways across the whole brain were compared between the groups. Comparisons between groups and sessions were assessed using a permutation inference for generalized linear models (GLM) (a type of nonparametric method), to provide exact control for false positives while making only weak assumptions about the data (Winkler et al., 2014) using Permutation Analysis of Linear Models (PALM), a *FMRIB Software Library (FSL)* tool (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>).

2. Region level

Mean tracks density and mean FA in left VIM, left VLP and left VLPd were calculated for each patient in both sessions. These parameters were compared using nonparametric tests (Wilcoxon, Mann & Whitney) between groups and sessions.

3. Tract profiles

Tract profiles analysis allows comparing FA and tracks density values along the length of a tract (i.e. pathway) in patient space. For each patient, a mean trajectory of the mCTC pathway fibres is computed and a “tract profile” created. This profile is weighted by the distance between each track and the mean trajectory (Yeatman *et al.*, 2012). The “tract profile” is divided in 100 points. This is a new tractography-based approach for the analysis of diffusion-weighted imaging data. It overcomes some of the limitations of previous analysis level (voxel and ROI) by minimizing the use of registration for example (Figure II.5.). Tracks density and FA were calculated in each point and compared using parametric tests. The statistical significance threshold was corrected for multiple comparisons (FDR – False Discovery rate). In order to have better understanding and interpretation of the results, mCTC pathway was considered as divided in three parts: the cerebello-rubrum tract (between cerebellum and red nucleus), the rubro-thalamic tract (between red nucleus and thalamus) and the thalamo-cortical tract (between thalamus and motor cortex) (Dallapiazza *et al.*, 2018).

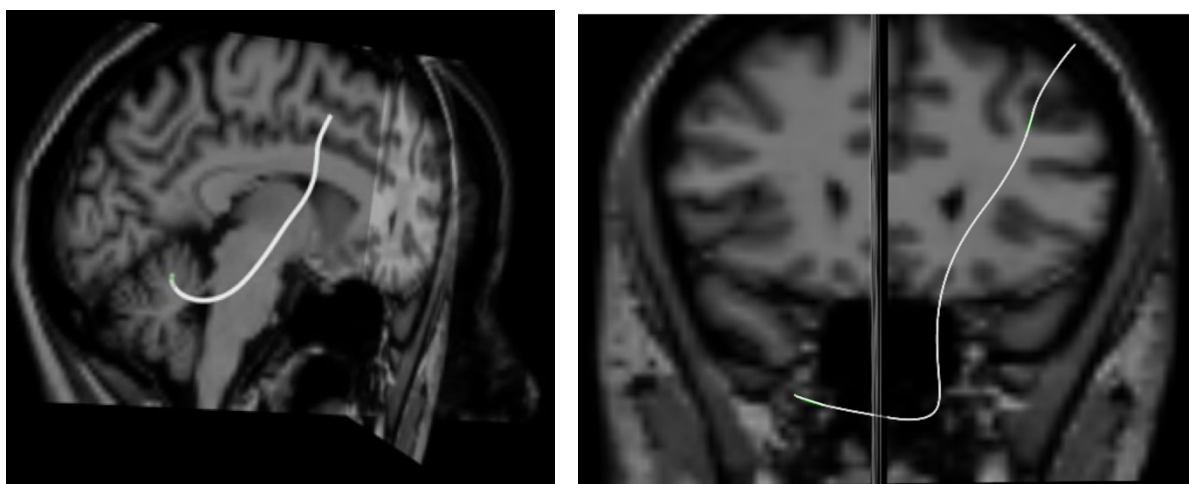


Figure II.5. Tract profile generated for comparisons between groups and sessions: coronal view (right) and sagittal view (left).

2.6. Functional connectivity analyses

a. Preprocessing and quality control

Preprocessing steps, including co-registration, normalization, unwarping, noise component extraction, segmentation, skull stripping, were performed using fMRIPrep 1.2.5 (Esteban *et al.*, 2019). At the end of this procedure, an individual quality control report was generated and indicated the mean threshold of two quality criteria for each patient as suggested by Power (Power *et al.*, 2012): The DVARS (D for time derivative and VARS for signal variance) indexed the rate of change of the BOLD signal throughout the brain at each data frame. The FD (Framewise Displacement) indexed the movement of the head from one frame to another. A superior (sT) and inferior (iT) thresholds were defined for these two criteria as

$$sT = Mt + 2\sigma \quad \text{and} \quad iT = Mt - 2\sigma$$

Mt is the average of the mean thresholds of all patients and σ the associated standard deviation ($MT_{(DVARS)}$: pre-GKT = 1.22 (\pm 0.13); post-GKT = 1.27 (\pm 0.15) / $Mt_{(FD)}$: pre-GKT = 0.59 (\pm 0.09); post-GKT = 0.25 (\pm 0.11), no significant difference). When the average threshold of a patient was outside sT or iT, he was excluded from the functional analysis. This involved no patient.

CONN Toolbox, a MATLAB-based cross-platform software (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012) was used to perform further preprocessing steps. A Gaussian kernel 6mm smoothing was applied. Then, a confound regression step was performed. This step applied linear regression in order to remove motion, physiological and other artefactual effects from BOLD signal before computing connectivity measures. A principal component analysis was performed within tissue classes of interest. We extracted 5 components for white matter and cerebrospinal fluid masks each, in addition to motion estimates and their temporal derivatives (Muschelli *et al.*, 2014).

These masks were derived from the segmentation of each subject's structural image. After these regression steps, a band-pass filter of 0.008 Hz – 0.09 Hz was applied.

b. Motor cerebello-thalamo-cortical pathway functional connectivity

The whole resting-state functional connectivity analysis of this study was performed with CONN Toolbox, a MATLAB-based cross-platform software (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). The left motor cortex, left VIM, left red nucleus and right cerebellum cortex segmentation, as described above, have been used in MNI space as ROIs and seeds in the functional analyses.

In order to bring out differences in mCTC pathway functional connectivity between “pre-GKT” and “post-GKT” session, “ROI-to-ROI” analyses were performed. Each ROI mean BOLD signal was compared to the other ROIs mean BOLD signal. At the individual level, two functional connectivity indices maps were calculated, corresponding to the correlation indices between the ROI mean BOLD signal and the other ROIs mean BOLD signals. These indices were then compared between sessions and groups.

Then, the same “ROI-to-ROI” analyses were performed, on each session, to bring out differences in mCTC pathway functional connectivity between “I+” and “I-” groups.

2.7. Statistical analyses

The numerical variables were described as means and standard deviations and the categorical variables as frequencies and percentages. Sessions were compared using paired tests and groups using independent tests.

Parametric or non-parametric tests were used according to the distribution. The lesion parameters (type, localisation, volume) were compared using non parametric tests

(Mann & Whitney, signed Wilcoxon and Chi2) with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) IBM software, version 22 (SPSS, Chicago).

Generalized linear models (GLM) were performed to compare lesions 3D-coordinates in SPM software. GLM with permutation inference were calculated (Winkler *et al.*, 2014) to compare structural and functional connectivity parameters.

The statistical significance threshold was set at p-value < 0.05 and corrected for multiple comparisons (FDR) when necessary.

3. Results

3.1. Population

Among 66 patients treated with GTK for a disabling drug-resistant tremor related to ET or PD in Lille, 32 patients were included in this imaging study. For connectivity analyses, 8 patients were excluded because of radionecrosis complication (n = 2) or GKT performed on right VIM (n = 6) and 10 patients didn't undergo rs-fMRI. The flow chart of the study is detailed on [Figure II.6](#).

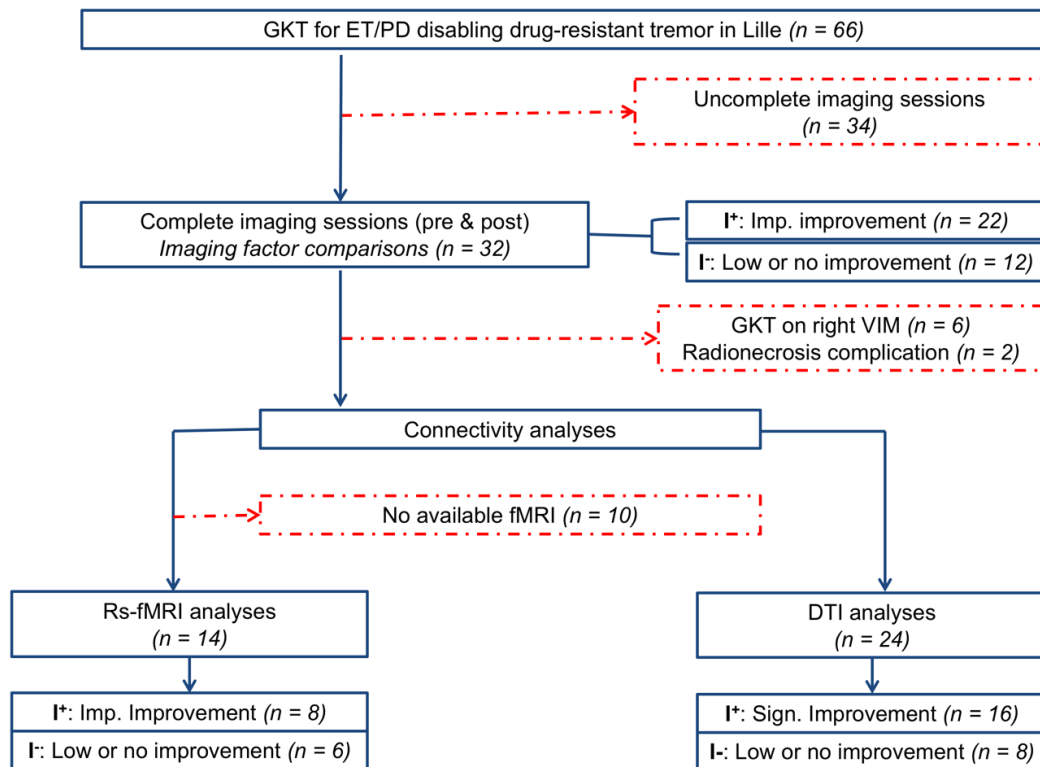


Figure II.6. Flow chart of the study.

DTI = diffusion tensor imaging; ET = essential tremor; GKT = gamma-knife thalamotomy; Imp. = important; PD = Parkinson's disease; rs-fMRI = resting-state functional MRI; VIM = ventral intermediate nucleus of thalamus; VLP = ventral lateral posterior nucleus of thalamus

3.2. Connectivity changes in mCTC loop after thalamotomy

a. Structural connectivity (DTI)

There was no significant difference between “pre-GKT” and “post-GKT” sessions on the voxel level analyses.

On region level analyses, tracks density in left VIM was higher in “post-GKT” than in “pre-GKT” while there was no difference of tracks density in left VLP and left VLP dorsal between both sessions (Table II.1. & Figure II.7.). Otherwise, there was no significant difference of FA between the two sessions.

Patients (n=24)	Pre GKT	Post GKT	Pre - Post GKT	p-value
Tracks density in left VIM (Nb of track / voxel)	430.14 (± 326.44)	666.11 (± 445.45)	-235.97 (± 448.29)	0.017*
Tracks density in left VLP (Nb of track / voxel)	273.56 (± 209.84)	364.37 (± 213.58)	-90.81 (± 225.68)	0.061
Tracks density in left VLPd (Nb of track / voxel)	116.19 (± 195.19)	123.41 (± 119.71)	-7.21 (± 218.43)	0.130

Table II.1. DTI tracks density in left VIM, left VLP and left VLPd pre-GKT and post-GKT.

* = p-value < 0.05; Nb = number; GKT = thalamotomy, VIM = Ventral Intermediate Nucleus of the thalamus; VLP = Ventral Lateral Posterior nuclei of thalamus; VLPd = VLP dorsal.

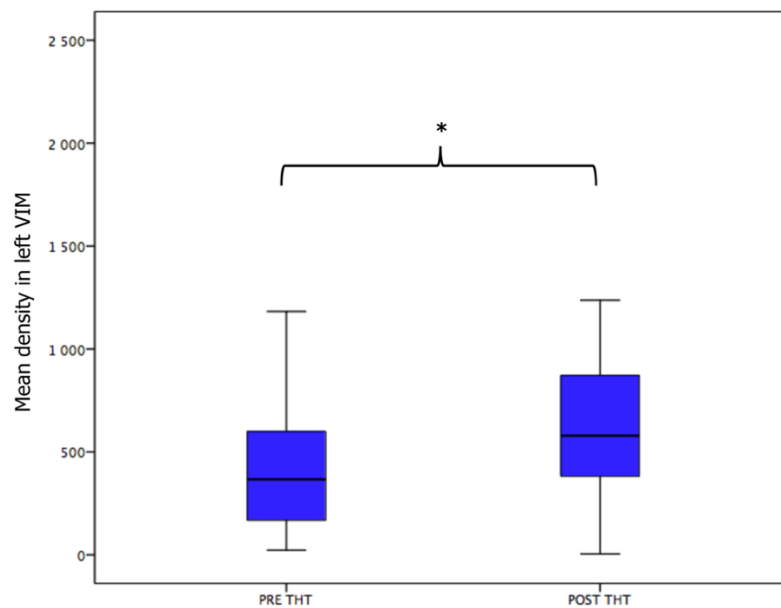
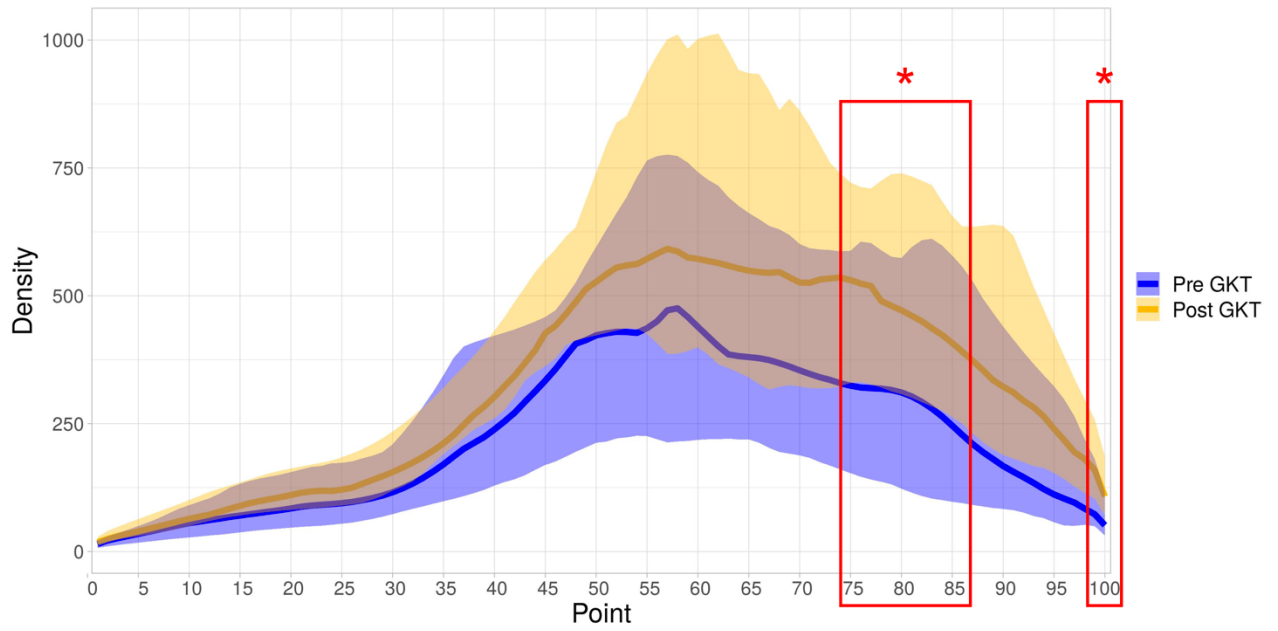


Figure II.7. DTI tracks density comparison in left VIM between pre-GKT and post-GKT after Gamma-Knife thalamotomy.

* = p-value < 0.05; THT = thalamotomy, VIM = Ventral Intermediate Nucleus of the thalamus.

In tracts profiles comparisons, there was a higher tracks density in cerebello-rubrum tract and a lower FA in rubro-thalamic and cerebello-rubrum tracts in “post-GKT” session than in “pre-GKT” session (Figure II.8. & II.9.). Results are summarized in Table II.3.

Tracks density: "Post GKT" vs "pre-GKT"

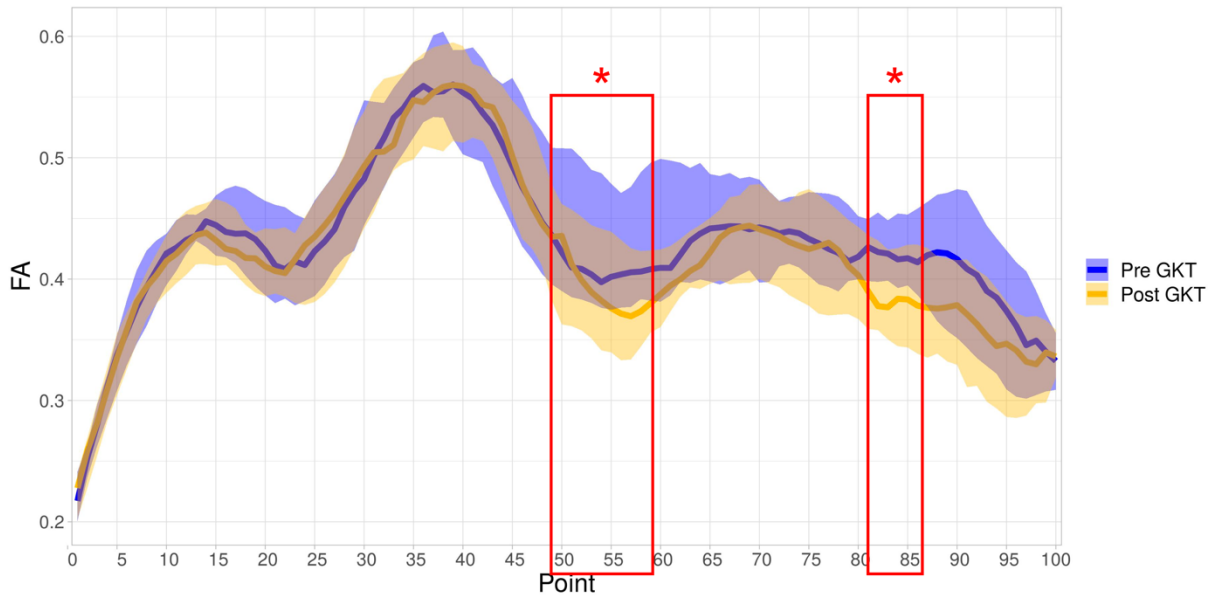


Tract	Thalamo-cortical		Rubro-thalamic	Cerebello-rubrum	
ROI	L Motor Cx		THT	RN	Cerebellum

Figure II.8. Tracts profiles comparisons of tracks density between "pre-GKT" and "post-GKT" sessions.

* = p-value < 0.05; GKT = gamma-knife thalamotomy; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

FA: "Post GKT" vs "pre-GKT"



Tract	Thalamo-cortical		Rubro-thalamic	Cerebello-rubrum	
ROI	L Motor Cx		THT	RN	Cerebellum

Figure II.9. Tracts profiles comparisons of FA between "pre-GKT" and "post-GKT" sessions.

* = p-value < 0.05; FA = fractional anisotropy; GKT = gamma-knife thalamotomy; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

b. Functional connectivity (rs-fMRI)

“Pre-GKT” session analyses showed a positive functional connectivity (FC) between left motor cortex and left VIM (t-score = 3.14 ; FDR-corrected p-value = 0.0315).

“Post-GKT” session analyses showed a positive FC between left VIM and left red nucleus (t-score = 3.27; FDR-corrected p-value = 0.0243). There was no significant FC between left motor cortex and left VIM anymore (Figure II.10.)

However, there were no significant differences for comparisons between the two sessions.

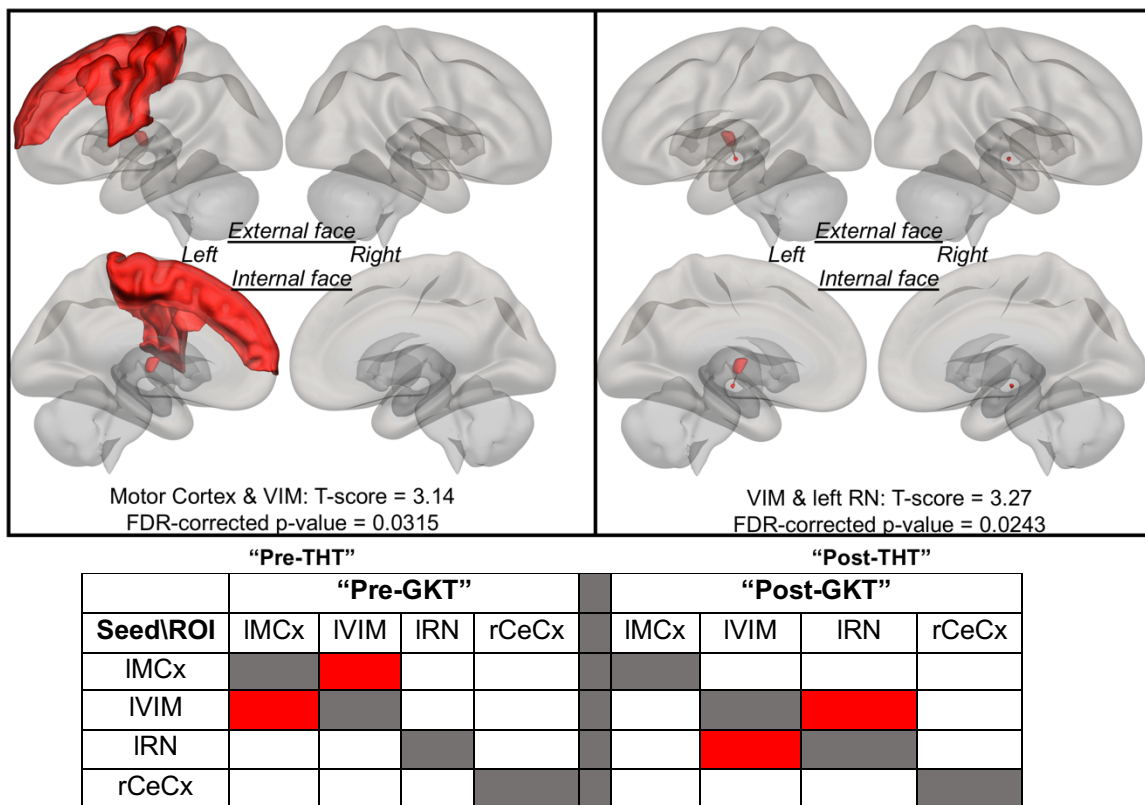


Figure II.10. FC 3D display (up) of left VIM in pre and post-GKT sessions and FC matrix between mCTC pathway ROIs (down) of each session in patients with disabling drug-resistant tremor. FC = Functional connectivity; FDR = false discovery rate; IMCx = left motor cortex; (l)RN = left red nucleus; mCTC = motor cerebello-thalamo-cortical; (l)VIM = (left) ventral intermediate nucleus of the thalamus; rCeCx = right cerebellum cortex; rCeWm = right cerebellum white matter; red = positive FC between seed and ROI; RN = red nucleus; ROI = region of interest, white = no significant correlation.

3.3. Imaging factors associated with improved tremor

a. Imaging factors comparison

There was no difference in term of lesion's type, localisation, volume (Table II.2.) and 3D coordinates between the two groups.

Patients	Significant Improvement (n=22)	Low or no improvement (n=12)	p-value
Lesion's type			
<i>Lesion only</i>	6 (27%)	2 (17%)	0.68*
<i>Lesion + gliosis</i>	14 (64%)	9 (75%)	
<i>No lesion</i>	2 (9%)	1 (8%)	
Lesion's localisation			
<i>Full VIM</i>	16 (73%)	7 (59%)	0.66*
<i>Partial VIM</i>	4 (18%)	3 (25%)	
<i>N/A (no lesion)</i>	2 (9%)	2 (16%)	
Lesion's volume			
<i>ratio TIV/lesion (mm³)</i>	50344 (± 26024)	63889 (± 32662)	0.29

Table II.2. Comparison of imaging features between patients with significant improvement and patients with low or no improvement of tremor after Gamma-Knife thalamotomy.

♣ = comparison between "lesion only" and "lesion + gliosis" ; ♦ = comparison between "Full Vim" and "Partial Vim" ; N/A = Not Applicable; VIM = ventral intermediate nucleus of the thalamus.

b. Structural connectivity (DTI)

There was no difference of tracks density or FA between the two groups in each session on voxel level analyses.

On region level analyses, in the I+ group, the tracks density was higher after than before GKT in left VLP, left VIM and left VLP dorsal (respectively: p-value = 0.013, p-value = 0.049, p-value = 0.010). When comparing the two groups, tracks density increased significantly in left VLP and left VLP dorsal after GKT in I+ group whereas it did not in the I- group (respectively: p-value = 0.036 and p-value = 0.005) (Figure II.11.). There were no differences of FA between sessions (pre-GKT vs post-GKT) and between groups (I+ vs I-).

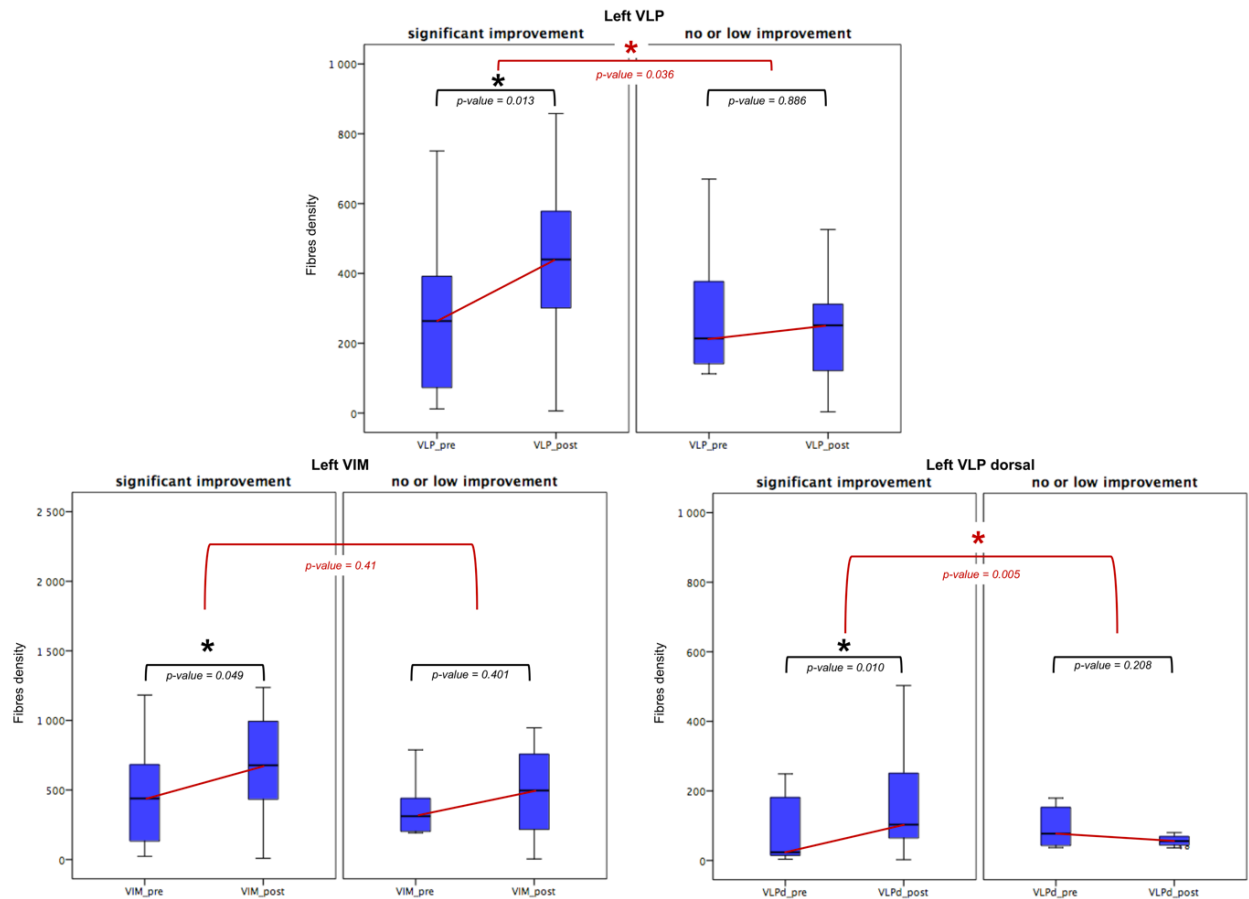


Figure II.11. Comparisons of tracks density between “pre-GKT” and “post-GKT” in each group (black) and comparisons between groups (red).

* = p-value < 0.05; black bracket = comparison between sessions (paired non-parametric tests - signed Wilcoxon); red bracket = comparison of difference (pre-post) GKT between groups (non-parametric tests – Mann & Whitney); VIM = ventral intermediate nucleus of the thalamus; VLP = ventral lateral posterior nucleus ; VLPd = ventral lateral posterior dorsal nucleus.

In “pre-GKT” tract profiles comparisons, there were no differences of tracks density between the two groups but the FA was lower in cerebello-rubrum and thalamo-cortical tracts in I⁺ group than in I⁻ group (Figure II.12. & II.13.).

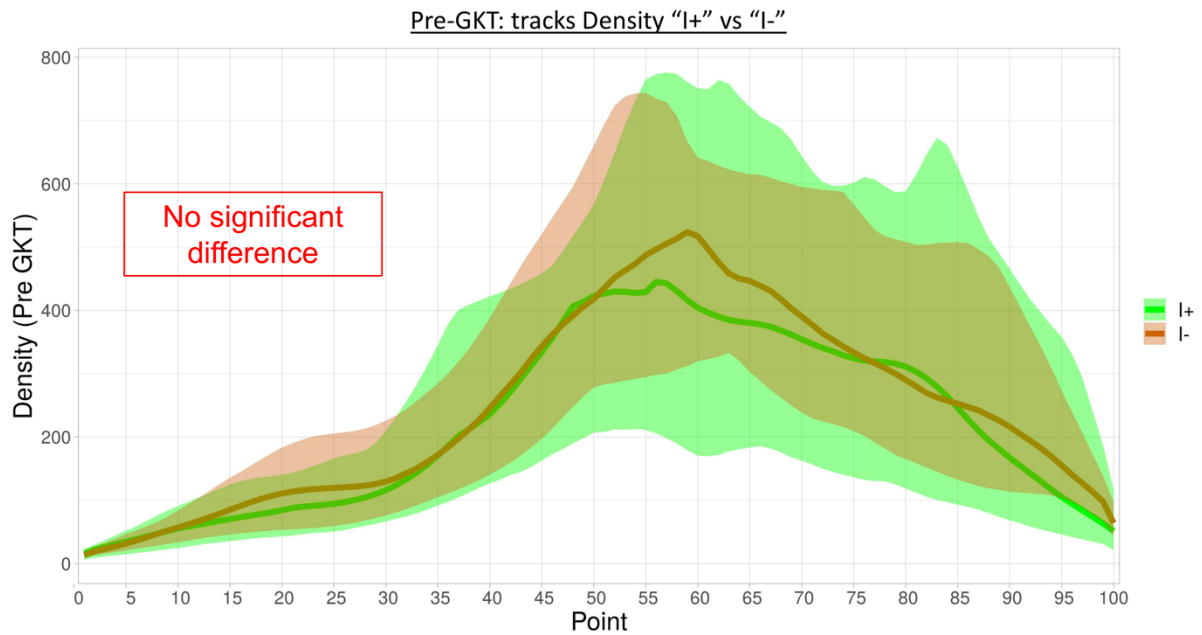


Figure II.12. Tracts profiles comparisons of tracks density between "I+" and "I-" groups before GKT.

* = p-value < 0.05; GKT = gamma-knife thalamotomy; I+ = Important improvement group; I- = low or no improvement; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

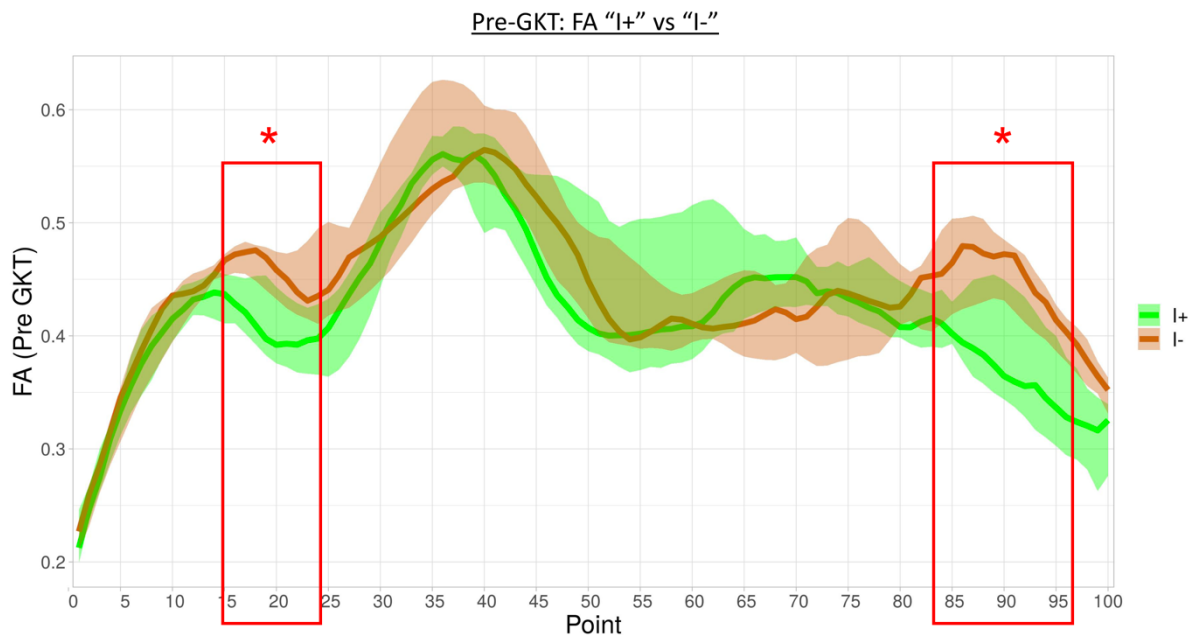


Figure II.13. Tracts profiles comparisons of FA between "I+" and "I-" groups before GKT.

* = p-value < 0.05; FA = fractional anisotropy; GKT = gamma-knife thalamotomy; I+ = Important improvement group; I- = low or no improvement; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

In “post-GKT” tracts profiles comparisons, there was a higher tracks density in cerebello-rubrum, rubro-thalamic and thalamo-cortical tracts and a lower FA in thalamo-cortical tract in “I+” group than in “I-“ group (Figure II.14. & II.15.). Moreover, tracks density increased in cerebello-rubrum tract and FA in cerebello-rubrum and thalamo-cortical tracts more in “I+” group than “I-“ group after GKT (Figure II.16 & II.17.). These tract profiles analyses are summarized on Table II.3.

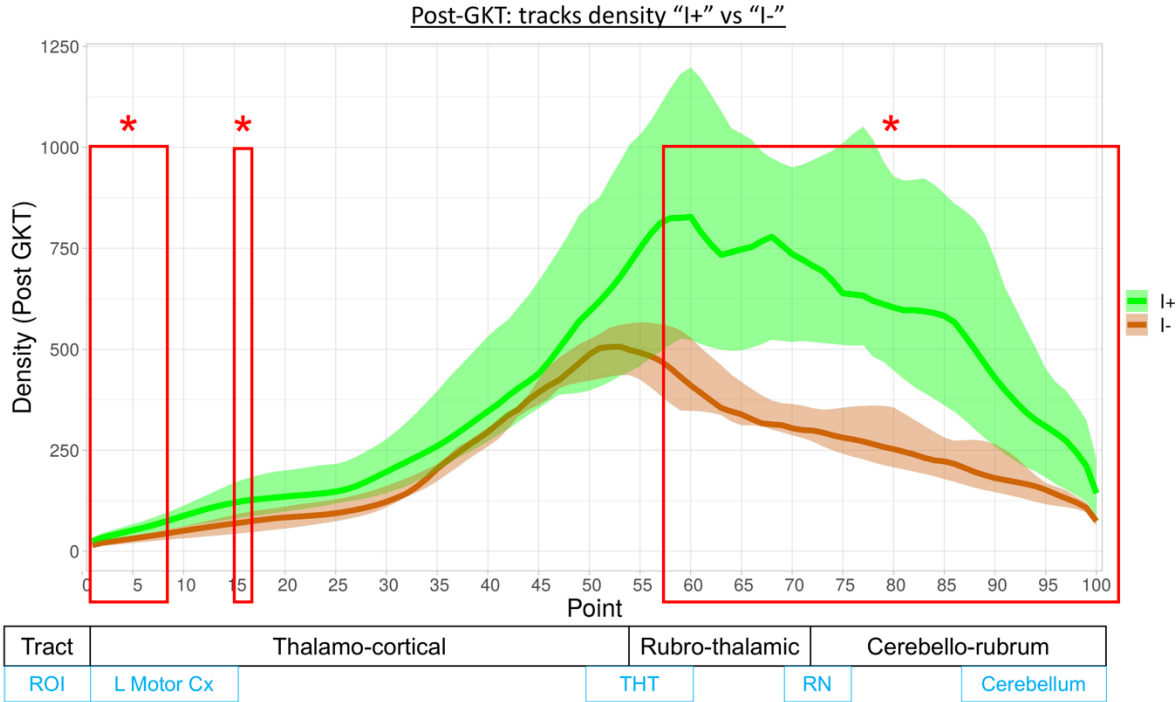


Figure II.14. Tracts profiles comparisons of tracks density between “I+” and “I-” groups after GKT.

* = p-value < 0.05; GKT = gamma-knife thalamotomy; I+ = Important improvement group; I- = low or no improvement; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

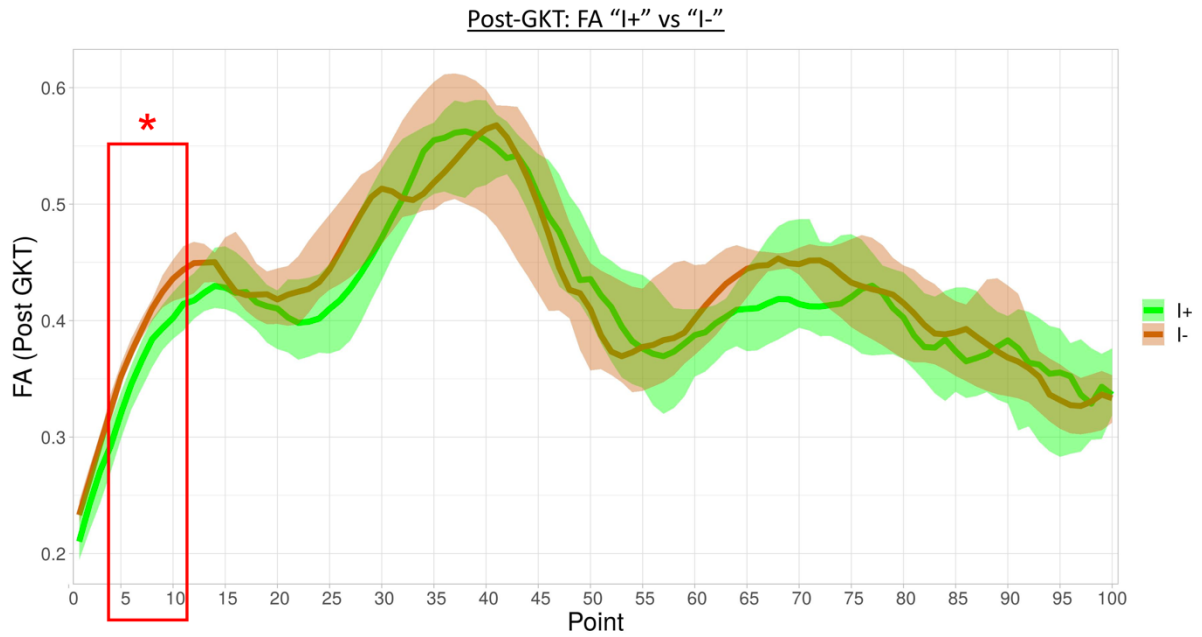


Figure II.15. Tracts profiles comparisons of FA between "I+" and "I-" groups after GKT.
 * = p-value < 0.05; FA = fractional anisotropy; GKT = gamma-knife thalamotomy; I+ = Important improvement group; I- = low or no improvement; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

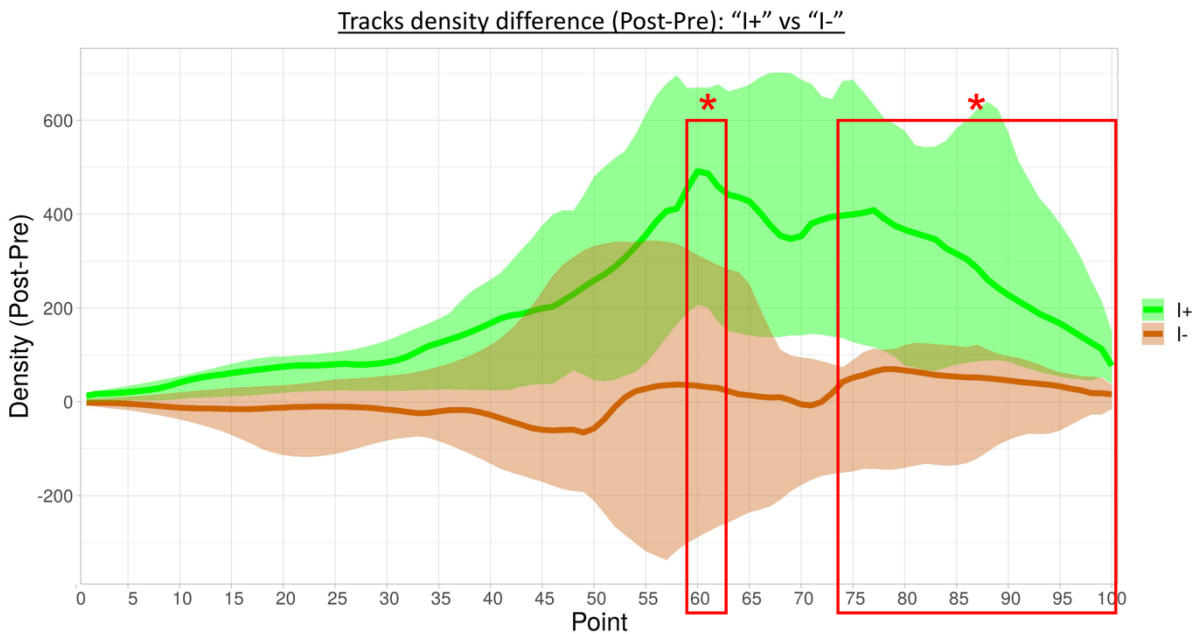


Figure II.16. Tracts profiles comparisons of tracks density difference (post-pre) between "I+" and "I-" groups.
 * = p-value < 0.05; GKT = gamma-knife thalamotomy; I+ = Important improvement group; I- = low or no improvement; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

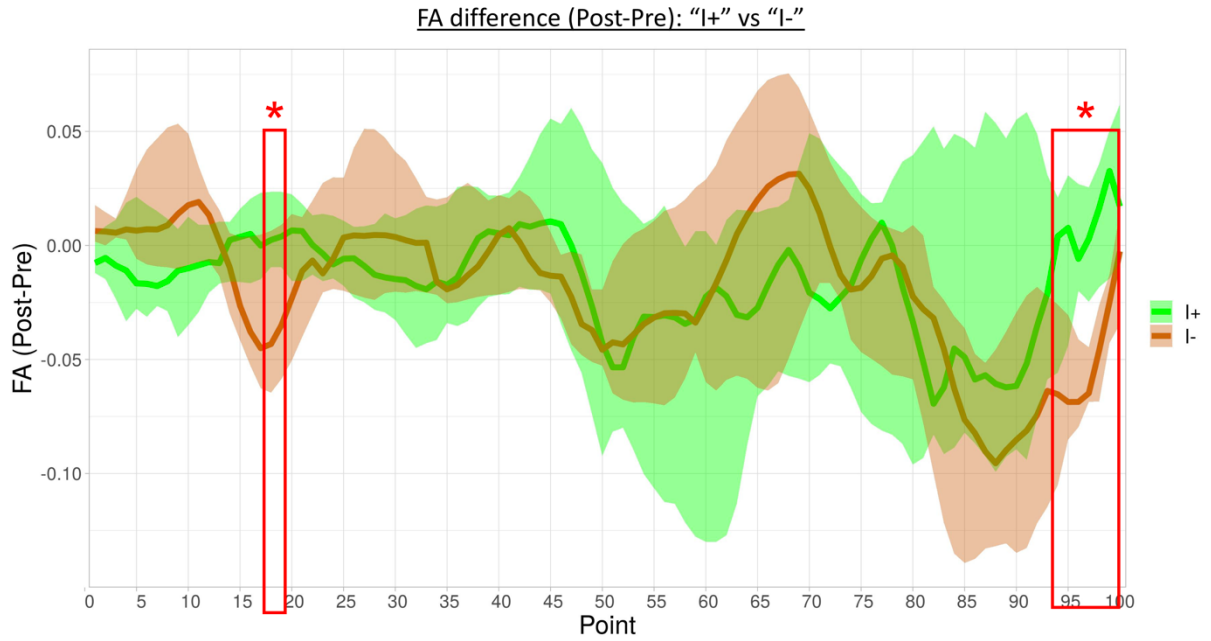


Figure II.17. Tracts profiles comparisons of FA difference (post-pre) between "I+" and "I-" groups.

* = p-value < 0.05; FA = fractional anisotropy; GKT = gamma-knife thalamotomy; I+ = Important improvement group; I- = low or no improvement; L Motor Cx = left motor cortex; THT = thalamus; RN = red nucleus.

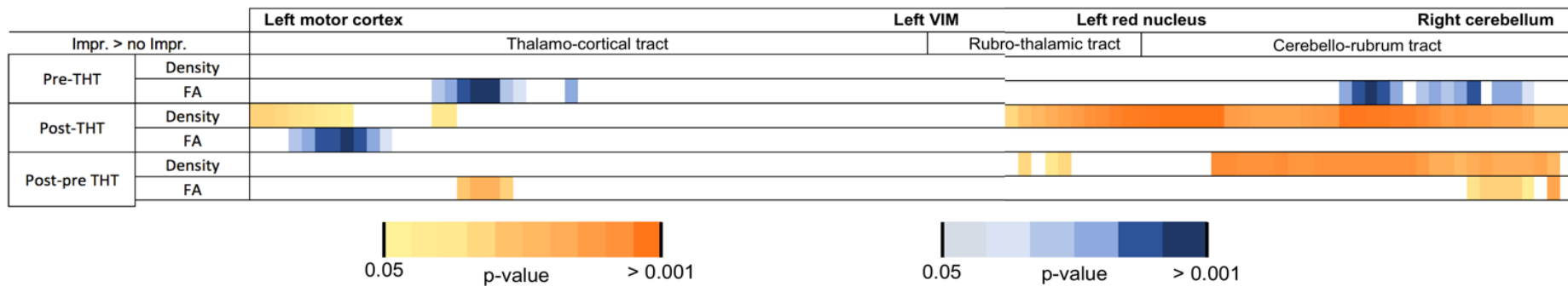
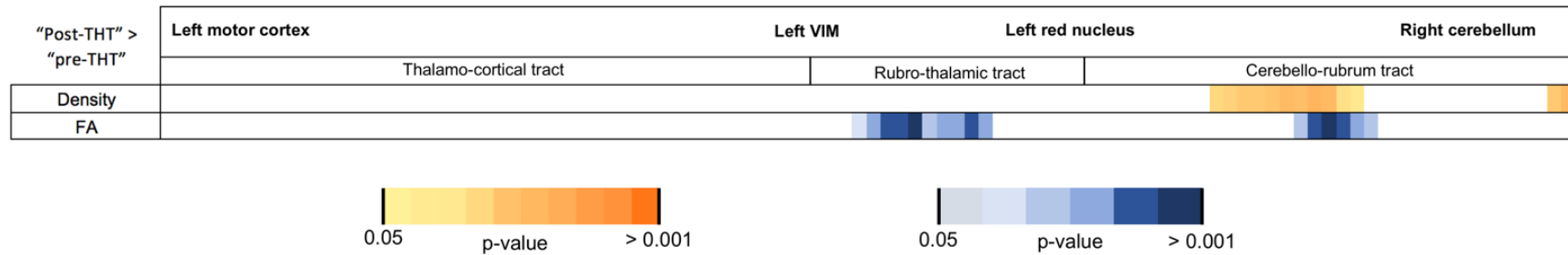


Table II.3. Motor cerebello-thalamo-cortical pathway tracts profiles comparisons for tracks density, fractional anisotropy (FA) : high: comparison between "pre-GKT" and "post-GKT" sessions; low: comparison between "important improvement" and "no or low improvement" groups in each sessions.

Scales: blue = lower in "significant improvement" group than "low or no improvement" group; orange = upper in "significant improvement" than "low or no improvement" group;

Abbreviation: VIM = ventral intermediate nucleus of thalamus.

c. Functional connectivity (rs-fMRI)

In pre-GKT session, there was a positive FC between left motor cortex and left red nucleus in “I+” group (t-score = 4.49 ; FDR-corrected p-value = 0.0113) which didn’t exist in “I-” group (Figure II.18.). When comparing the two groups, there was higher FC between left motor cortex and left red nucleus in “I+” group than in the other (uncorrected p-value = 0.014). However, after applying FDR-correction, there were no significant differences anymore (t-score = 2.88; FDR-corrected p-value = 0.056). In post-GKT session, there were no significant FC differences between groups.

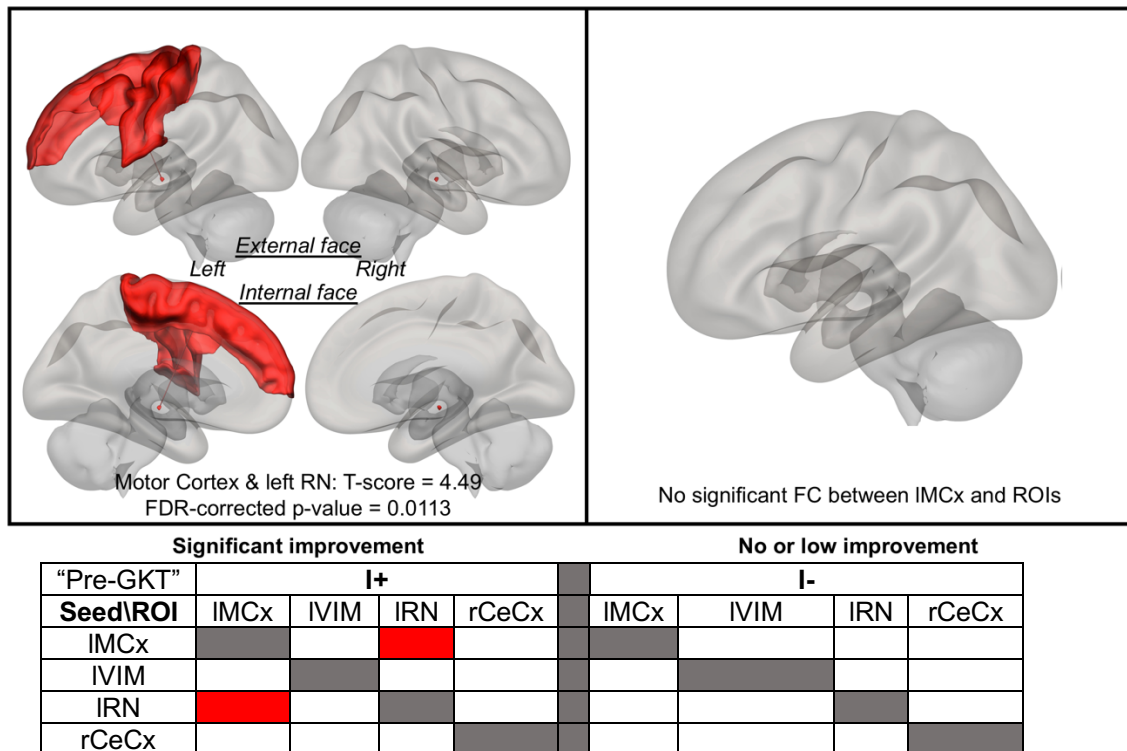


Figure II.18. “Pre-GKT” session FC 3D display (up) of left motor cortex in both groups and FC matrix between mCTC pathway ROIs (down) of each group in patients with disabling drug-resistant tremor.

FC = Functional connectivity; FDR = false discovery rate; I+: “Important improvement” group; I-: “no or low improvement” group; IMCx = left motor cortex; (l)RN = (left) red nucleus; mCTC = motor cerebello-thalamo-cortical; (l)VIM = (left) ventral intermediate nucleus of the thalamus; rCeCx = right cerebellum cortex; rCeWm = right cerebellum white matter; red = positive FC between seed and ROI; RN = red nucleus; ROI = region of interest; white = no significant correlation.

4. Discussion

The aim of this study was first to identify structural and functional connectivity changes in the sensory-motor cerebello-thalamo-cortical pathway in patients with disabling drug-resistant tremor undergoing Gamma-knife thalamotomy and secondly to determine if anatomical or connectivity features were associated with improved tremor. In the left VIM, there were a higher tracks density in “post-GKT” MRI than in “pre-GKT” MRI, and tract profiles changes were identified in mCTC pathway but no significant functional connectivity change.

Moreover, on “post-GKT” MRI, structural connectivity changes in mCTC pathway were associated with important improvement of tremor but no functional connectivity changes.

On “pre-GKT” MRI, patients who had the better improvement after GKT had a lower FA in mCTC pathway (specifically along the cortico-thalamic and rubro-cerebellar part) and a positive FC between left motor cortex and left RN.

4.1. Changes in mCTC pathway induced after GKT

Structural and functional connectivity changes were induced in mCTC pathway after GKT. To our knowledge, this was the first study to compare DTI parameters before and after GKT. Similar analyses have been performed in patients treated with MRI-FUS thalamotomy and showed a decrease in FA in mCTC pathway and cortico-spinal tracts (Wintermark *et al.*, 2014). This study’s authors assumed that the decrease in FA represented some kind of degeneration of the neuronal circuit involved in tremor triggered by the thalamic lesion, but tracks density was not explored. In our study, the tracks density in left VIM was higher after the treatment and FA did not change. GKT induces a lesion in the inferior part of the VIM slowly and gradually for 6-9 months by

radiosurgery effect (Elble *et al.*, 2018; Witjas-Slucki, 2018). It is thus assumed that neuronal fibres could be progressively reorganized in the VIM around the lesion after GKT to maintain its motor control functions leading to an increased fibres density despite the absence of fibre in the lesion itself. Moreover, there were no density differences in the whole VLP or in the VLP dorsal. These structural changes were therefore localised to the VIM. Furthermore, after GKT there was a higher tracks density and a lower FA in the cerebello-thalamic part of mCTC pathway. Usually, a lower FA is associated to a more heterogeneous and non-linear fibre's organization while a higher density is associated with an increase in neuronal fibres. These results suggest that GKT induces an increase of fibres in cerebello-thalamic tract of mCTC pathway. These fibres organization seems to be more complex and heterogeneous than before GKT. This rearrangement could be induced by the thalamic lesion and lead to an improved tremor while maintaining motor control functions of the pathway. There was no difference in voxel level analyses. The small effective and multiple comparisons reduced the statistical power and did not lead to a statistical difference. Contrary to the results of the above-mentioned study (Wintermark *et al.*, 2014), these results suggest more a neuronal rearrangement in the mCTC pathway than a pure neuronal degeneration.

The positive functional connectivity between left sensory-motor cortex and left VIM seemed to disappear after GKT when considering each session separately. But this difference was not significant when comparing the two sessions. The lack of statistical power could lead to a 2nd order error. It is thus possible to hypothesise that GKT could decrease or even suppress the FC between the VIM and the sensory-motor cortex in the mCTC which is dysfunctional in tremor. Rs-fMRI studies already found that FC between VIM and motor areas, visual areas and resting-state networks (i.e. dorsal

attention and salience) changed after GKT and a decrease of FC in mCTC pathway has been reported (Tuleasca *et al.*, 2018a, e). Our results are consistent with these studies. Nevertheless further studies with a larger effective are needed.

4.2. Factors associated with tremor improvement after GKT

No anatomical lesion features, such as type, localisation or volume, differed between the “I+” group and the “I-” group. Above all, it is important to note that all lesions were localised in the VIM as segmented with the atlas and none were outside. Anyway, the precise localisation of lesion within the VIM did not seem to be associated with the surgery outcome. In some studies, the lesion type was associated to tremor improvement. Patients were considered as responders when the lesion was seen on MRI, or hypo-responders when it was limited or not seen. The lack of tremor improvement seemed to be associated with hypo-responders (Witjas-Slucki, 2018). In our study, the type of lesion was not associated with improved tremor, but there were few patients with no lesion seen, and therefore the study is underpowered to test such a hypothesis.

Structural connectivity changes after GKT were associated with improved tremor. As mentioned above, no study has analysed structural connectivity using DTI in GKT. One study suggested that a decreased FA in mCTC pathway could be associated with improved tremor 3 months after MRI-FUS thalamotomy (Wintermark *et al.*, 2014). In our study, the tracks density was increased in left VLP, VIM and VLP dorsal following GKT in “I+” group and not in the “I-“ group. These results could suggest a neuronal rearrangement around the lesion after GKT which could explain tremor improvement. The treated tract could change and reorganize its tissue and neuronal fibres in the thalamus and especially in the nuclei next to the VIM (i.e. VLP dorsal). Neuronal fibres

rearrangements around the lesion would lead to improved tremor while no rearrangement could lead to a lack of effectiveness. Moreover, track profiles analyses revealed a greater increase in tracks density and decrease in FA in mCTC pathway in the “I+” group than the “I-“ group. Once again, it seems that improved tremor could be explained by a more important neuronal rearrangement all along the mCTC pathway. On the one hand, neuronal fibres increased after GKT in this pathway. On the other hand, its neuronal organization changed to be less linear. Furthermore, there were no significant FC differences after GKT in the mCTC pathway between the two groups. So, we can assume that GKT could trigger a brain plasticity in the mCTC pathway explaining a part of the mechanism underlying tremor improvement after GKT. The more this brain plasticity would be induced, the more the tremor would be improved. But the reason why some patients would not trigger this brain plasticity effect remains to be determined. Improvement factors identification is thus needed to try to predict GKT results.

4.3. [Pretherapeutic connectivity associated with a better GKT benefit](#)

When comparing the two groups before GKT, there was no difference in voxel and region level DTI analyses. However, the tract profiles comparisons associated a lower FA in a part of mCTC pathway (cerebello-rubrum and thalamo-cortical tracts) with I+ group and no tracks density change. These differences could be due to different mechanisms underlying the tremor. Indeed, GKT could be more effective when tremor is associated with mCTC pathway dysfunction. Moreover, there was a strong positive FC between left sensory-motor cortex and left red nucleus before GKT in patients with a subsequent improvement in tremor while red nucleus and sensory-motor cortex were not functionally connected for patients with no or low improvement. Several studies

tried to identify FC changes associated with reduced tremor. First, a study suggested that the strength of the functional connections between the left VIM and right visual association area; left fusiform gyrus, posterior cingulate and lateral temporal cortex could predict tremor improvement after GKT (Tuleasca *et al.*, 2018b). Another study suggested that a positive pretherapeutic functional connectivity of primary motor cortex with inferior olivary nucleus, bilateral thalamus with motor cerebellum lobule V and anterior default-mode network with Brodmann area 10 (frontopolar prefrontal cortex) could predict tremor arrest after GKT (Tuleasca *et al.*, 2018a). More recently, the same authors sought to identify the extrastriate visual system implication in tremor improvement after GKT. They suggested that clinical improvement after GKT was related to changes in basal ganglia and extrastriate cortex circuitry introducing the concept of cerebello-visual-motor and thalamo-visuo-motor tracts (Tuleasca *et al.*, 2019). In our study, a pretherapeutic positive FC in mCTC pathway and especially between the motor cortex and red nucleus could be associated with improved tremor after GKT. The red nucleus is the first synaptic relay in the mCTC pathway between cerebellum and motor tracts. This cortico-rubral functional connectivity could reflect a mCTC dysfunction that can be improved using GKT, whereas patients with less mCTC dysfunction would have a smaller benefit from the surgery. It could be supposed that patients with high FC between motor cortex and red nucleus and more generally patients with high FC in the mCTC pathway, as previously reported, could have a better benefit from the GKT. Whether structural or functional connectivity data, all these results suggest that a pretherapeutic dysfunction in mCTC pathway could be associated with an improved tremor after GKT. Further studies are needed to confirm these findings and investigate their potential use as predictive factors.

4.4. Limitations

This study has some limitations. First, the limited number of patients included in these analyses, in part due to the stringent imaging criteria and preprocessing steps lead to limited statistical power that cannot rule out a risk of 2nd order errors. Meanwhile, positive findings are likely to reflect strong effects. The intra-thalamic nuclei atlas used identified the VLP and not the VIM, which was defined as the ventral part of the VLP. Other atlases could have been used, but no gold standard is clearly established for the segmentation of the thalamus. However, this atlas has already been used in several studies and is reliable (Tourdias *et al.*, 2014; Su *et al.*, 2019). Finally, there was no healthy control group to disentangle the effects of the disease and the effects of the surgery on mCTC functional and anatomic connectivity. A longitudinal study comparing patients with GKT and healthy controls would be helpful to better understand the underlying mechanisms of GKT efficiency and to identify predictors of improved tremor after GKT.

4.5. Conclusion

To conclude, gamma knife thalamotomy for patients suffering from disabling drug-resistant tremor induced rearrangements around the lesion and trigger a brain plasticity in mCTC pathway. This brain plasticity was associated with improved tremor and can explain a part of the underlying mechanism of GKT efficiency. Moreover, pretherapeutic structural and functional connectivity in the mCTC pathway was associated with improved tremor. These parameters could be helpful to select good responders before performing GKT.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif de ce travail a été d'une part de décrire les caractéristiques cliniques des patients ayant bénéficié d'une GKT dans le cadre d'un tremblement invalidant réfractaire lié à un TE ou une MP et d'identifier les facteurs associés à une amélioration clinique. D'autre part, nous avons cherché à déterminer les modifications cérébrales anatomiques et fonctionnelles induites par la GKT et d'en identifier les facteurs associés à une meilleure amélioration clinique. Nous avons confirmé l'efficacité importante du traitement, avec plus de 80% des patients améliorés. Chez les patients souffrants d'un TE, les patients les plus améliorés avaient une durée de maladie qui était plus courte que ceux dont l'amélioration du tremblement était limitée. Chez les patients atteints d'une MP, c'est par contre un âge plus élevé qui est associé à une plus grande amélioration. La GKT induisait des modifications de connectivité structurale et fonctionnelle dans l'ensemble du circuit mCTC associées à l'amélioration clinique. Enfin, sur l'IRM pré thérapeutique, des différences de connectivité structurale et fonctionnelle dans le circuit mCTC étaient associées à l'importance du bénéfice de la chirurgie.

Des caractéristiques cliniques attendues et un traitement efficace

Les patients ayant bénéficiés d'une GKT au CHU de Lille présentaient bien les caractéristiques cliniques attendues puisqu'il s'agissait de patients âgés de plus de 65 ans, présentant de nombreux antécédents, un tremblement pharmacorésistant et un retentissement important sur leurs fonctions et performances selon le score TETRAS. La majorité des patients était originaire de la région Hauts-de-France, plus particulièrement du département du Nord, mais des patients de l'ensemble du tiers nord de la France ont pu bénéficier d'une GKT au CHU de Lille.

Selon la CGI-S, 81,4% des patients présentaient une amélioration importante de leur tremblement après la GKT, dont 85,7% chez les patients TE et 66,7% chez les patients MP. De plus, chez les patients TE, le retentissement fonctionnel du tremblement (évalué par le score TETRAS-ADL) était significativement amélioré après la GKT tandis que l'évaluation objective du tremblement (par le score TETRAS-performance) ne mettait en évidence qu'une tendance à l'amélioration. Le caractère unilatéral de l'intervention, ciblée sur le côté le plus invalidant fonctionnellement pour le patient (et le plus souvent le coté dominant) peut expliquer cette dissociation entre une amélioration fonctionnelle plus importante que l'amélioration objective. Ces résultats d'amélioration clinique sont en accord avec les différentes études d'efficacité, notamment les études prospectives récentes (Ohye *et al.*, 2012; Witjas *et al.*, 2015). Malgré tout, il semble exister dans notre étude, une différence d'efficacité entre les patients souffrants d'un TE et d'une MP. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence. Tout d'abord, l'amélioration clinique a été évaluée par une échelle d'évaluation clinique générale (CGI-c) et non par une échelle d'évaluation spécifique du tremblement (TETRAS, FTM : Fahn–Tolosa–Marin). Cette échelle est donc sensible à l'état général du patient et éventuellement aux autres symptômes associés. Il est donc possible qu'un patient atteint d'une MP puisse décrire une amélioration moins forte selon la CGI-c en raison de la présence d'autres symptômes que le tremblement, moteurs ou non moteurs. De plus, le petit effectif de patients avec MP dans ce travail doit faire interpréter ces résultats avec prudence. Enfin, il est possible que l'efficacité du GKT soit moins importante chez les patients MP du fait du mécanisme neurodégénératif de cette pathologie. Malgré tout, aucune étude n'a mis en évidence de différence d'efficacité selon la pathologie (Dallapiazza *et al.*, 2018; Witjas-Slucki, 2018). Une étude s'est intéressée à l'évolution au long terme après la

GKT dans le TE et dans la MP (Young *et al.*, 2010) décrivant une amélioration des tremblements dans les deux pathologies pendant au moins quatre ans. Il ne semblait pas exister de différence significative d'efficacité entre ces deux pathologies.

Parmi tous les patients, cinq ont présenté une radionécrose après la GKT. Le retentissement clinique était variable, allant de simples paresthésies des doigts jusqu'à une hémiparésie. Tous ces patients ont bénéficié d'un suivi neurologique et de kinésithérapie voire d'une corticothérapie pour les radionécroses les plus symptomatiques permettant une nette amélioration clinique chez tous ces patients. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature qui estiment entre 5 et 10% le risque de radionécrose post-GKT (Witjas-Slucki, 2018). Par ailleurs, quatre patients ont présenté de légers troubles sensitifs isolés des extrémités sans lésion en IRM. Il est possible qu'un remaniement post-GKT au sein du noyau ventral postérieur latéral (VPL) puisse être à l'origine de ces symptômes puisqu'il est un relai des voies sensitives (lemniscus médian) et se situe en arrière du VIM. Ces patients ont présenté une amélioration clinique spontanée de ces symptômes sensitifs.

La durée de maladie est un facteur d'amélioration du tremblement chez les patients souffrant d'un TE

Les patients atteints d'un TE avec une amélioration importante avaient une durée de maladie plus courte par rapport à ceux avec une amélioration limitée ou nulle. Il est possible que les patients opérés plus rapidement aient un meilleur bénéfice de la GKT. A notre connaissance, aucune étude n'a mis en évidence ce facteur (Dallapiazza *et al.*, 2018). Il est classique d'observer une phase initiale moins sévère avec un tremblement peu invalidant ne nécessitant pas ou peu de traitement puis une seconde phase plus tardive d'aggravation du tremblement (Boutin *et al.*, 2015). La durée

d'évolution moyenne chez les patients TE au moment de la GKT était d'environ 26 ans dans cette étude, ce qui semble correspondre à cette évolution en deux temps. Il est possible que le retard de décision thérapeutique dès lors que le tremblement est invalidant et réfractaire puisse impacter la réponse clinique de la GKT. Afin d'identifier l'impact de ce facteur sur l'amélioration du tremblement, il semble important dans un futur travail, d'évaluer précisément le délai entre la survenue d'un tremblement invalidant résistant au traitement et la GKT. Si un délai plus court se confirmait être un facteur prédictif d'une meilleure réponse à la GKT, cela conduirait à proposer le traitement chirurgical plus précocement.

Les patients atteints d'une MP plus âgés ont une meilleure amélioration du tremblement

Les patients souffrant d'une MP avec une amélioration importante du tremblement étaient plus âgés que ceux avec une amélioration limitée ou nulle. Il est possible que l'âge puisse être un facteur de confusion lié au profil des patients bénéficiant de la GKT. En effet, les patients présentant une indication de GKT dans la MP ont des contre-indications à une SCP du VIM ou du NST. Ces patients doivent alors être plus âgés et avec des comorbidités plus importantes que ceux bénéficiant d'une SCP. On peut donc imaginer que les patients plus jeunes bénéficiant d'une GKT présentent d'autres contre-indications à la SCP, et en particulier des profils cognitifs, comportementaux voire moteurs particuliers qui peuvent s'associer à un plus mauvais pronostic fonctionnel et évolutif de la maladie. De ce fait, ces patients plus jeunes présenteraient plus volontiers une amélioration limitée ou nulle de la GKT. Par ailleurs, le petit effectif de patients atteints de maladie de Parkinson dans ce travail doit faire

interpréter ces résultats avec prudence et ne permettent pas de conclure avec certitude sur ce point.

Des modifications de connectivité cérébrale sont induites par le GKT

Comme déjà discuté précédemment dans la discussion de la « *Partie II* » de ce travail, les résultats de l'étude d'imagerie a permis de suggérer que le GKT induirait des modifications principalement de connectivité structurale au sein du circuit mCTC et éventuellement de connectivité fonctionnelle. Ces modifications reflèteraient principalement des mécanismes lents et retardés de plasticité cérébrale au sein de ce circuit à l'origine d'une réorganisation et d'un remaniement de ses neurones induits par la GKT. De plus, l'importance de cette plasticité cérébrale pourrait être un facteur déterminant l'importance de l'amélioration du tremblement.

Atouts, limites et perspectives du travail

C'est la première fois que la cohorte de patient ayant bénéficié d'une GKT au CHU de Lille dans le cadre d'un tremblement invalidant réfractaire est décrite. Ce travail se distingue surtout par son design qui permet de comparer des patients avant et après l'intervention mais également selon l'efficacité qu'a eue l'intervention chez eux. Enfin, bien que les études d'imagerie fonctionnelle dans ce domaine soient de plus en plus nombreuses, aucun auteur à notre connaissance, n'a rapporté les modifications de connectivité structurale induite par la GKT. Quelques limites doivent toutefois être signalées. Le caractère observationnel de cette étude, portant sur des données acquises dans le cadre du soin courant a entraîné un certain nombre de données manquantes, en particulier le score TETRAS pour les patients dont l'intervention est la plus ancienne, avant que la filière d'évaluation clinique pré et post thérapeutique ne

soit bien établie. Concernant les données d'imagerie, l'effectif de patients analysés, surtout en IRM fonctionnelle, reste limité et pouvait être à l'origine d'une perte de puissance statistique. De plus l'absence de groupe contrôle de sujets sains ne permet pas d'évaluer les effets de la maladie sur la connectivité fonctionnelle et anatomique indépendamment de l'intervention. L'inclusion d'un tel groupe permettrait d'approfondir les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques du tremblement et les effets de la GKT sur celui-ci.

Il est donc nécessaire de poursuivre le suivi de cette cohorte clinique et d'imagerie afin d'inclure plus de patients pour de futures études. De plus, l'établissement d'une cohorte de sujet sain bénéficiant du même protocole d'IRM au CHU de Lille permettrait d'explorer les hypothèses formulées dans la littérature et dans ce travail. Enfin, les résultats de ce travail pourraient permettre d'identifier de meilleurs répondeurs potentiels en se basant sur la durée d'évolution du tremblement essentiel, le délai entre l'aggravation du tremblement et l'intervention ou encore des données de connectivité. Il semble essentiel d'approfondir la recherche de facteurs prédictifs sur les données de cette cohorte longitudinale. Si ces résultats se confirmaient, il serait alors nécessaire de permettre une intervention de la filière « Thalamotomie » plus précoce dans l'évolution de la maladie des patients.

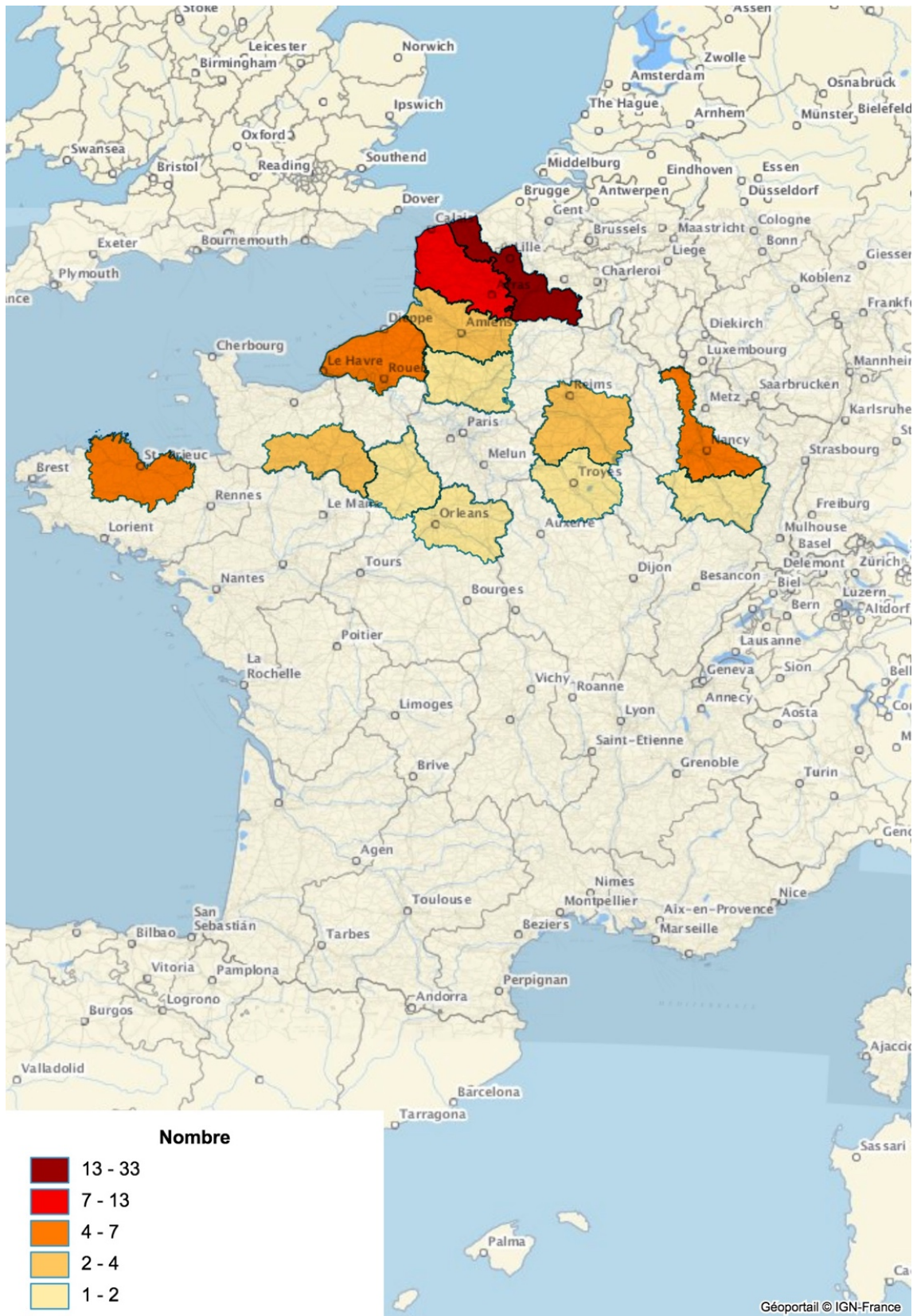
CONCLUSION GENERALE

En conclusion, la thalamotomie par radiochirurgie au Gamma-Knife est efficace pour améliorer le tremblement réfractaire dans la cohorte lilloise issue du suivi en soins courant. Cette efficacité était associée à une durée de maladie plus courte chez les patients avec un tremblement essentiel et un âge plus élevé chez les patients parkinsoniens. En imagerie, la thalamotomie induisait des modifications de connectivité potentiellement liées à une réorganisation anatomique et fonctionnelle au sein du circuit moteur cérébello-thalamo-cortical. De plus, cette réorganisation était associée à l'importance de l'amélioration clinique du tremblement. Enfin, il est possible que la connectivité au sein de ce circuit sur l'IRM pré-thérapeutique puisse permettre d'identifier les patients répondant le mieux à la thalamotomie par Gamma-Knife. Des études complémentaires sont nécessaires afin de tester la validité de ces facteurs prédictifs potentiels.

ANNEXES

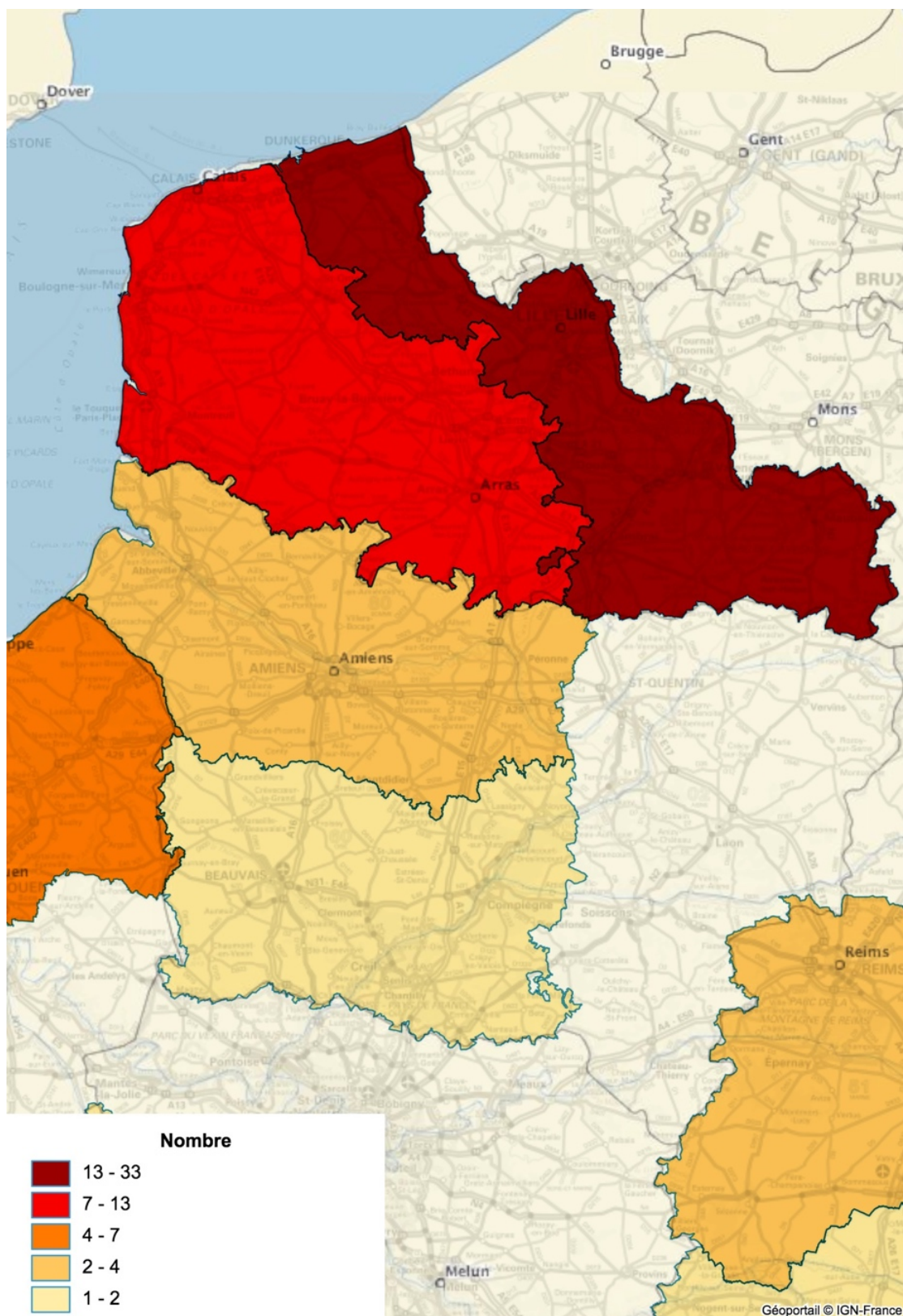
Échelle CGI-S	
1 = Fortement amélioré (Very much improved)	Presque tout est mieux. Bon niveau de fonctionnement, symptômes rendus au minimum. L'amélioration est majeure.
2 = Très amélioré (Much improved)	Diminution significative des symptômes et élévation du niveau de fonctionnement. Toutefois, quelques symptômes restent notables.
3 = Faiblement amélioré (Minimally improved)	Légèrement mieux avec une réduction des symptômes faiblement voire pas cliniquement significatives. Ceci correspond à un très faible changement par rapport au statut clinique initial, au niveau de soins requis, ou la capacité à fonctionner.
4 = Inchangé (No change)	Les symptômes restent globalement identiques.
5 = Plus mal (Minimally worse)	L'enfant va légèrement plus mal mais cela n'est pas cliniquement significatif. Ceci correspond à un très faible changement par rapport au statut clinique initial, au niveau de soins requis, ou la capacité à fonctionner.
6 = Pire (Much worse)	Aggravation cliniquement significative des symptômes et diminution du fonctionnement. L'aggravation de la situation est nettement perceptible.
7 = Fortement dégradé (Very much worse)	Exacerbation des symptômes. Perte du fonctionnement, effets indésirable semblant intolérables. Le traitement pourrait devoir être modifié voire interrompu.

Annexe 1. Echelle de la Clinical Global Impressions - Severity (CGI-S) (Busner and Targum, 2007)



Annexe 2. Carte géographique des patients ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma-Knife au CHU de Lille entre 2015 et 2019 dans le cadre d'un tremblement essentiel ou d'une maladie de Parkinson en France Métropole.

Carte générée par l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN) (<https://macarte.ign.fr/statistique>).



Annexe 3. Carte géographique des patients ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma-Knife au CHU de Lille entre 2015 et 2019 dans le cadre d'un tremblement essentiel ou d'une maladie de Parkinson dans les Hauts de France.

Carte générée par l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN) (<https://macarte.ign.fr/statistique>).

BIBLIOGRAPHIE

Béliveau E, Tremblay C, Aubry-Lafontaine É, Paris-Robidas S, Delay C, Robinson C, et al. Accumulation of amyloid- β in the cerebellar cortex of essential tremor patients. *Neurobiol Dis* 2015; 82: 397-408.

Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease. *Stereot Funct Neuros* 1987; 50: 344–346.

Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disord* 2018; 33: 75–87.

Boutin E, Vaugoyeau M, Eusebio A, Azulay J, Witjas T. News and controversies regarding essential tremor. *Rev Neurol* 2015; 171: 415-425.

Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))* 2007; 4: 28-37.

Campbell AM, Glover J, Chiang VL, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2015; 114: 296-301.

Choe M, Cortés E, Vonsattel J-PG, Kuo S-H, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell loss in essential tremor: Random sampling quantification and nearest neighbor analysis. *Movement Disord* 2016; 31: 393-401.

Cooper IS. Chemopallidectomy and Chemothalamectomy for Parkinsonism and Dystonia. *J Roy Soc Med* 1959; 52: 47–60.

Cooper IS, Bravo G. Chemopallidectomy and Chemothalamectomy. *J Neurosurg* 1958; 15: 244–250.

Dallapiazza R, Lee DJ, Vloo P, Fomenko A, Hamani C, Hodaie M, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2018; 90: jnnp-2018-318240.

Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006; 31: 968–980.

Dirkx MF, den Ouden H, Aarts E, Timmer M, Bloem BR, Toni I, et al. The Cerebral Network of Parkinson's Tremor: An Effective Connectivity fMRI Study. *J Neurosci* 2016; 36: 5362–5372.

Dirkx MF, Zach H, van Nuland A, Bloem BR, Toni I, Helmich RC. Cerebral differences between dopamine-resistant and dopamine-responsive Parkinson's tremor. *Brain J Neurology* 2019

Dovzhenok A, Rubchinsky LL. On the Origin of Tremor in Parkinson's Disease. *Plos One* 2012; 7: e41598.

Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2016; 172: 14–26.

Elble R, Comella C, Fahn S, Hallett M, Jankovic J, Juncos JL, et al. Reliability of a new scale for essential tremor. *Movement Disord* 2012; 27: 1567–1569.

Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 303–321.

Elias JW, Shah BB. Tremor. *Jama* 2014; 311: 948–954.

Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW, Moodie CA, Isik IA, Erramuzpe A, et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods* 2019; 16: 111–116.

Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex* 2004; 14: 11–22.

Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole Brain Segmentation Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron* 2002; 33: 341–355.

Forsaa E, Larsen J, Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disord* 2008; 23: 1420–1427.

Friedman D, Goldman H, Flanders A, Gollomp S, Curran W. Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation--preliminary experience. *Radiology* 1999; 212: 143–150.

Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct* 2008; 212: 443–463.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disord* 2008; 23: 2129–2170.

Helmich RC. The cerebral basis of Parkinsonian tremor: A network perspective. *Movement Disord* 2018; 33: 219–231.

Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol* 2011; 69: 269–281.

Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Curr Neurol Neurosci* 2013; 13: 378.

Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Parkinsonism Relat D* 2018; 46: S92–S96.

Hornyak M, Rovit R, Simon A, Couldwell W, Irving S, Cooper and the early surgical management of movement disorders. Video history. *Neurosurg Focus* 2001; 11: E6.

Jain S, Lo SE, Louis ED. Common Misdiagnosis of a Common Neurological Disorder: How Are We Misdiagnosing Essential Tremor? *Arch Neurol-chicago* 2006; 63: 1100–1104.

Jankovic J. Parkinson's disease tremors and serotonin. *Brain J Neurology* 2018; 141: 624–626.

Koller WC. Pharmacologic Treatment of Parkinsonian Tremor. *Arch Neurol-chicago* 1986; 43: 126–127.

Kondziolka D, Ong JG, Lee JY, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford DL. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 2008; 108: 111–117.

Kooshkabadi A, Lunsford DL, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg* 2013; 118: 713–718.

Kuhlenbäumer G, Hopfner F, Deuschl G. Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology* 2014; 82: 1000–1007.

Lim S-Y, Hodaie M, Fallis M, Poon Y-Y, Mazzella F, Moro E. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. *Arch Neurol-chicago* 2010; 67: 584–588.

Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disord* 2010; 25: 534–541.

Louis ED, Ma K, Babij R, Cortés E, Liem RK, Vonsattel J-PG, et al. Neurofilament protein levels: quantitative analysis in essential tremor cerebellar cortex. *Neurosci Lett* 2012; 518: 49–54.

Duma C, Jacques D, Kopyov O, Mark R, Copcutt B, Farokhi H. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J Neurosurg* 1998; 88: 1044–1049.

McClelland S, Jaboin JJ. Treatment of the ventral intermediate nucleus for medically refractory tremor: A cost-analysis of stereotactic radiosurgery versus deep brain stimulation. *Radiother Oncol* 2017; 125: 136–139.

Meng Y, Huang Y, Solomon B, Hynynen K, Scantlebury N, Schwartz ML, et al. MRI-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients with Medically-refractory Essential Tremor. *J Vis Exp Jove* 2017

- Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* 1997; 387: 588–630.
- Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: Characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage* 2011; 54: 1244–1253.
- Muschelli J, Nebel M, Caffo BS, Barber AD, Pekar JJ, Mostofsky SH. Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *Neuroimage* 2014; 96: 22–35.
- Nahimi A, Sommerauer M, Kinnerup MB, Østergaard K, Wintherdahl M, Jacobsen J, et al. Noradrenergic Deficits in Parkinson Disease Imaged with 11C-MeNER. *J Nucl Med* 2018; 59: 659–664.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699.
- Nicoletti G, Valentino P, Chiriaco C, Granata A, Barone S, Filippelli E, et al. Superior Cerebellar Peduncle Atrophy Predicts Cognitive Impairment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients with Cerebellar Symptoms: A DTI Study. *Autism-open Access* 2017; 04: 202.
- Niranjan A, Jawahar A, Kondziolka D, Lunsford L. A comparison of surgical approaches for the management of tremor: radiofrequency thalamotomy, gamma knife thalamotomy and thalamic stimulation. *Stereot Funct Neuros* 1999; 72: 178–184.
- Niranjan A, Kondziolka D, Baser S, Heyman R, Lunsford L. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology* 2000; 55: 443–446.
- Niranjan A, Raju SS, Kooshkabi A, Monaco E, Flickinger JC, Lunsford DL. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience. *Movement Disord* 2017a; 32: 769–777.
- Niranjan A, Raju SS, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford DL. Is staged bilateral thalamic radiosurgery an option for otherwise surgically ineligible patients with medically refractory bilateral tremor? *J Neurosurg* 2017b; 128: 617–626.
- Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2012; 70: 526–535-discussion 535–536.
- Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland E, Dubinsky R, Hubble J, Gray C, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995; 45: 822–824.

- Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain* 2012; 135: 105–116.
- Pasquini J, Ceravolo R, Brooks D, Bonuccelli U, Pavese N. Progressive loss of raphe nuclei serotonin transporter in early Parkinson's disease: A longitudinal 123I-FP-CIT SPECT study. *Parkinsonism Relat D* 2019
- Pauli WM, Nili AN, Tyszka MJ. A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Sci Data* 2018; 5: 180063.
- Prajakta G, Horisawa S, Kawamata T, Taira T. Feasibility of Staged Bilateral Radiofrequency Vim Thalamotomy for Bilateral Essential Tremor. *World Neurosurg* 2019; 125: e992–e997.
- Putzke J, Uitti R, Obwegeser A, Wszolek Z, Wharen R. Bilateral thalamic deep brain stimulation: midline tremor control. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 684–690.
- Rorden C, Brett M. Stereotaxic Display of Brain Lesions. *Behav Neurol* 2000; 12: 191–200.
- Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas For Stereotaxy of The Human Brain. 1977
- Schuurman RP, Bosch AD, Bossuyt P, Bonsel GJ, van Someren E, de Bie R, et al. A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor. *New Engl J Medicine* 2000; 342: 461–468.
- Schuurman RP, Bosch AD, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Movement Disord* 2008; 23: 1146–1153.
- Speakman T. Results of Thalamotomy for Parkinson's disease. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 652–6.
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016; 139: 318–324.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 1988
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund H, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003; 126: 199–212.
- Tourdias T, Saranathan M, Levesque IR, Su J, Rutt BK. Visualization of intra-thalamic nuclei with optimized white-matter-nulled MPRAGE at 7T. *Neuroimage* 2014; 84: 534–545.

- Tuleasca C, Bolton TA, Régis J, Najdenovska E, Witjas T, Girard N, et al. Normalization of aberrant pretherapeutic dynamic functional connectivity of extrastriate visual system in patients who underwent thalamotomy with stereotactic radiosurgery for essential tremor: a resting-state functional MRI study. *J Neurosurg* 2019; 1–10.
- Tuleasca C, Najdenovska E, Régis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Pretherapeutic functional neuroimaging predicts tremor arrest after thalamotomy. *Acta Neurol Scand* 2018a; 137
- Tuleasca C, Najdenovska E, Régis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Pretherapeutic motor thalamus resting-state functional connectivity with visual areas predicts tremor arrest after thalamotomy for essential tremor: tracing the cerebello-thalamo-visuo-motor network. *World Neurosurg* 2018b; 117: e438–e449.
- Tuleasca C, Najdenovska E, Régis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Ventrolateral motor thalamus abnormal connectivity in essential tremor before and after thalamotomy: a resting-state fMRI study. *World Neurosurg* 2018c; 113: e453–e464.
- Tuleasca C, Najdenovska E, Régis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Clinical response to Vim’s thalamic stereotactic radiosurgery for essential tremor is associated with distinctive functional connectivity patterns. *Acta Neurochir* 2018d; 160: 611–624.
- Tuleasca C, Régis J, Najdenovska E, Witjas T, Girard N, Bolton T, et al. Pretherapeutic resting-state fMRI profiles are associated with MR signature volumes after stereotactic radiosurgical thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 2018e; 129: 63–71.
- Tuleasca C, Witjas T, de Ville D, Najdenovska E, Verger A, Girard N, et al. Right Brodmann area 18 predicts tremor arrest after Vim radiosurgery: a voxel-based morphometry study. *Acta Neurochir* 2017; 160: 1 7.
- Virgili J, Faucher-Genest A, Aubry-Lafontaine É, Dupré N, Calon F. Le tremblement essentiel : où en sommes-nous? *Pharmactuel* 2016; 49
- Visser M, van Rooden S, Verbaan D, Marinus J, Iggelbout A, van Hilten J. A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson’s disease. *J Neurol* 2008; 255: 1580–1587.
- Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity* 2012; 2: 125–141.
- Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 2014; 92: 381–397.
- Wintermark M, Huss DS, Shah BB, Tustison N, Druzgal JT, Kassell N, et al. Thalamic Connectivity in Patients with Essential Tremor Treated with MR Imaging-guided Focused Ultrasound: In Vivo Fiber Tracking by Using Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology* 2014; 272: 202–209.

Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 2015; 85: 1562-1568.

Witjas-Slucki T. Nouvelles approches de neurochirurgie fonctionnelle dans le tremblement. *Pratique Neurologique - Fmc* 2018; 9: 70–74.

Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, et al. MR imaging of ventral thalamic nuclei. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 732-735.

Yeatman JD, Dougherty RF, Myall NJ, Wandell BA, Feldman HM. Tract Profiles of White Matter Properties: Automating Fiber-Tract Quantification. *Plos One* 2012; 7: e49790.

Young R. Functional neurosurgery with the Leksell Gamma knife. *Stereot Funct Neuros* 1996; 66: 19-23.

Young R, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *Journal of Neurosurgery* 2000; 93 Suppl 3: 128-135.

Young R, Shumway-Cook A, Vermeulen S, Grimm P, Blasko J, Posewitz A, et al. Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery. *J Neurosurg* 1998; 89: 183-193.

Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results. *J Neurosurg* 2010; 112: 1311-1317.

Zesiewicz T, Elble R, Louis E, Gronseth G, Ondo W, Dewey R, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77: 1752-1755.

AUTEUR : Nom : CAREY

Prénom : Guillaume

Date de Soutenance : 25 octobre 2019

Titre de la Thèse : Thalamotomie par Gamma-Knife dans le tremblement invalidant réfractaire
: description clinique et radiologique de la cohorte du CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *Neurologie*

DES + spécialité : *Neurologie*

Mots-clés : Thalamotomie, tremblement essentiel, Parkinson, Gamma-knife

Résumé :

Contexte : Le tremblement est le mouvement anormal le plus fréquent dans le monde et se retrouve le plus fréquemment dans le tremblement essentiel (TE) ou la maladie de Parkinson (MP). Il est fréquent que les traitements usuels soient insuffisants afin de contrôler ce symptôme. En cas de tremblement invalidant réfractaire, il est possible d'avoir recours à des techniques de seconde ligne comme la thalamotomie par Gamma-Knife (GKT).

Objectif : 1) Décrire les caractéristiques cliniques et identifier les facteurs associés à l'amélioration du tremblement après GKT. 2) Décrire les modifications en imagerie induites par la GKT et identifier les facteurs associés à l'amélioration clinique du tremblement.

Méthode : Des patients avec un tremblement invalidant réfractaire dans le cadre de TE ou MP ont bénéficié de sessions d'évaluation clinique et en IRM cérébrale avant et après (12 mois) la GKT. Les patients étaient divisés en groupe « amélioration importante » (I⁺) et « amélioration limitée ou nulle » (I⁻). La connectivité structurale était analysée à l'aide de d'images e tenseur de diffusion (DTI) et la connectivité fonctionnelle à l'aide d'IRM fonctionnelle de repos (rs-fMRI).

Résultats : 80% des patients présentaient une amélioration clinique du tremblement. L'amélioration était associées à une durée de maladie plus courte dans le TE et un âge plus élevé dans la MP. Des modification de connectivité structurale et fonctionnelle dans le circuit cerebello-thalamo-cortical moteur (mCTC) étaient associées à l'amélioration clinique après GKT. De plus, la connectivité pré-thérapeutique au sein de ce circuit était associée à l'amélioration clinique.

Conclusion : La GKT induit des modifications de connectivité structurale et fonctionnelle dans le circuit mCTC qui reflète la plasticité cérébrale induite par l'intervention. Des facteurs cliniques et d'imagerie pourraient être associés à l'amélioration du tremblement. Malgré tout, des études complémentaires sont nécessaires afin d'identifier avec certitude ces facteurs prédictifs.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Luc Defebvre

Asseseurs : Monsieur le Professeur Nicolas Reyns, Madame le Professeur Caroline Moreau, Monsieur le Docteur Gustavo Touzet, Monsieur le Docteur Gregory Kuchcinski, Monsieur le Docteur Nicolas Carrière