



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Identification de facteurs prédictifs de la réponse clinique suite à une
thalamotomie par Gamma Knife pour un tremblement essentiel**

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Romain BARRIOL**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Nicolas CARRIERE

Monsieur le Docteur Gustavo TOUZET

Monsieur le Docteur Loïc DURON

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume CAREY

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

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
1. Le tremblement essentiel : tableau clinique et physiopathologie	3
2. Le tremblement essentiel : évaluation clinique et traitement médical.....	4
3. Le tremblement essentiel : traitements interventionnels.....	5
4. La thalamotomie par Gamma-Knife : efficacité et tolérance	7
5. Prédicteurs potentiels d'efficacité et de tolérance de la radiochirurgie stéréotaxique : la dose équivalente biologique.....	8
6. Prédicteurs d'efficacité et de tolérance de la radiochirurgie stéréotaxique : facteurs cliniques et radiologiques.....	9
7. Objectifs et hypothèses	10
MATERIEL ET METHODES	12
1. Population et design de l'étude	12
2. Filière de prise en charge par TGK au CHU de Lille	12
3. Données démographiques et cliniques.....	14
4. Evaluation du tremblement et de l'efficacité clinique.....	15
5. Evaluation de la tolérance : radionécrose	17
6. Acquisition des données d'imagerie anatomique.....	17
7. Acquisition des données d'imagerie fonctionnelle	19
a. <i>Prétraitement des données</i>	19
b. <i>Connectivité fonctionnelle au sein du circuit cérébello-thalamo-cortical</i>	20
8. Données machine : la BED.....	21
9. Analyses statistiques	22
a. <i>Comparaisons de groupes</i>	22
b. <i>Analyses de corrélation</i>	22
RESULTATS	24
1. Population d'étude	24
2. Caractéristiques de la population	25
3. Données cliniques, score Fazekas et BED	26
4. Données de volumétrie cérébrale et cérébelleuse.....	28
a. <i>Comparaison de groupes : « amélioration » et « absence d'amélioration »</i>	28
b. <i>Corrélations au score $\Delta TETRAS_{ADL}$</i>	28
c. <i>Corrélations au score $\Delta TETRAS_{performance}$</i>	29

d. <i>Corrélations au score $\Delta TETRAS_{performance_hémicorps}$</i>	30
e. <i>Comparaison de groupes : radionécrose</i>	31
5. Données d'IRM fonctionnelle.....	31
DISCUSSION	34
1. Un volume thalamique plus petit est associé à un meilleur contrôle du tremblement de l'hémicorps traité	34
2. Une épaisseur corticale plus importante de certaines régions préfrontales est corrélée à une régression plus importante du handicap lié au TE	36
3. Des différences de connectivité fonctionnelle au sein du réseau cérébello-thalamo-cortical semblent associées à une meilleure réponse clinique	37
4. La BED ne semble pas associée à l'efficacité de la TGK ou au risque de radionécrose .	39
5. Atouts et limites de cette étude, perspectives de travail	40
CONCLUSION	43
ANNEXES	44
REFERENCES	49

INTRODUCTION

1. Le tremblement essentiel : tableau clinique et physiopathologie

Le tremblement est défini par un mouvement involontaire, rythmique et oscillatoire d'une partie du corps.¹ Sa cause la plus fréquente est le tremblement essentiel (TE), dont la prévalence à l'échelle mondiale chez l'adulte se situe entre 0,4 et 6%. Celle-ci s'élève à 4 à 5% chez les sujets de plus de 65 ans.² Ce tremblement d'action, de composante posturale et cinétique dans sa forme classique, se caractérise par une progression insidieuse, une atteinte préférentielle des membres supérieurs, du chef ainsi que de la voix, et une fréquence comprise entre 8 et 12 Hz. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ce tremblement restent débattus à ce jour. Cependant, certaines études ont permis d'identifier un réseau d'aires encéphaliques associées au tremblement, comprenant le cortex moteur primaire, le cortex prémoteur, le thalamus et le tronc cérébral (notamment la région olivaire) controlatéraux au tremblement, ainsi que le cervelet ipsilatéral au tremblement.³ Parmi les structures de ce circuit cérébello-thalamo-cortical existeraient un ou plusieurs oscillateurs (structures génératrices d'une oscillation de l'activité électrique neuronale), qui seraient relayés vers le cortex moteur via le thalamus, engendrant ainsi un tremblement. Un de ces oscillateurs potentiels serait l'olive inférieure controlatérale au tremblement, qui est connue pour ses propriétés de *pacemaker*. Un autre oscillateur possible serait le noyau dentelé, au sein de l'hémisphère cérébelleux homolatéral au tremblement. D'autres hypothèses existent concernant la physiopathologie du TE, qui pourraient être complémentaires de l'hypothèse d'un réseau

oscillatoire : certains auteurs évoquent celle d'un dysfonctionnement primitif de la neurotransmission GABA-ergique,¹ ou celle d'une pathologie neurodégénérative affectant le cervelet.⁴

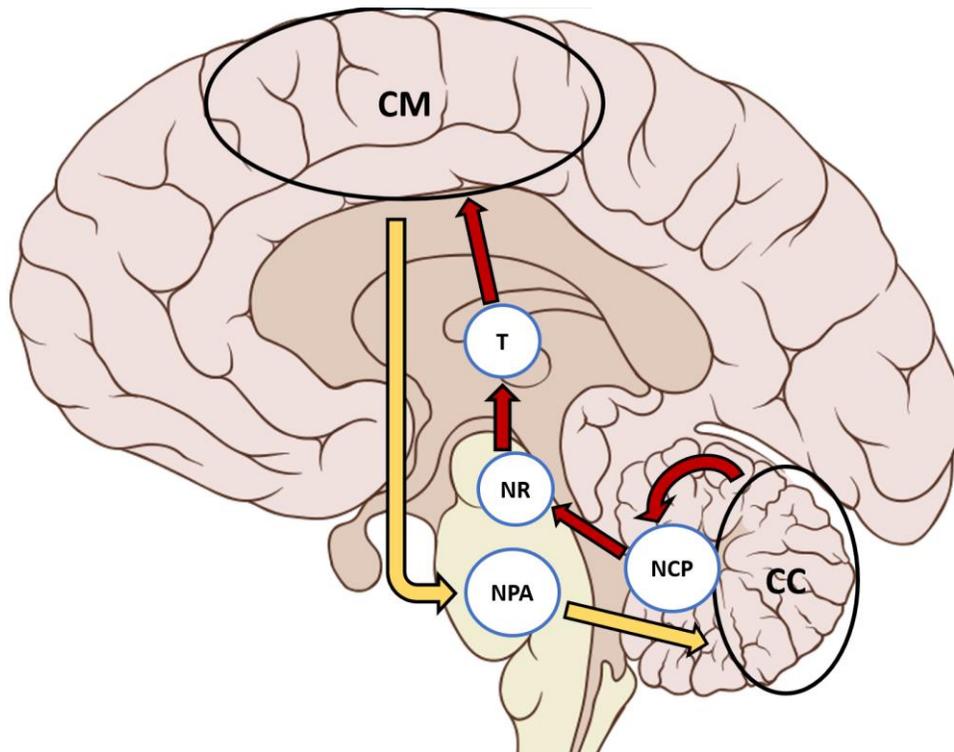


Figure 1 – Schématisation du circuit cérébello-thalamo-cortical
Ce schéma représente la connectivité bidirectionnelle entre le cortex cérébelleux (CC) et le cortex moteur (CM). Les flèches rouges représentent les réseaux efférents du cervelet, les flèches jaunes représentent les réseaux afférents. T = Thalamus ; NR = Noyau Rouge ; NCP = Noyaux Cérébelleux Profonds ; NPA = Noyaux Pontiques Antérieurs

2. Le tremblement essentiel : évaluation clinique et traitement médical

Certains patients atteints de TE rapportent une symptomatologie peu invalidante, et de ce fait ne nécessitent pas de traitement. Chez d'autres patients, le TE peut retentir sur les gestes de la vie quotidienne, et ainsi altérer la qualité de vie. Des échelles d'évaluation spécifiques du TE existent et permettent de quantifier son retentissement. *The Essential Tremor Rating Assessment Scale* (TETRAS) est une échelle d'hétéroévaluation validée dans le TE et ayant démontré de bonnes performances pour distinguer les différents

grades de sévérité du tremblement et une faible variabilité inter-évaluateur.^{5,6} Lorsque le retentissement du TE est cliniquement significatif, un traitement est alors proposé. Ce traitement est avant tout médical. Les deux molécules recommandées en première intention par l'*American Academy of Neurology* sont le propranolol, un bêtabloqueur, et la primidone, un anticonvulsivant.⁷ Ces deux traitements ont une efficacité similaire : ils permettent une diminution moyenne de l'amplitude du tremblement de 54,1% et 59,9% respectivement.⁸ Les effets indésirables du propranolol incluent entre autres l'hypotension artérielle, la bradycardie, la survenue de syncopes, l'asthénie et la dysfonction érectile. Ceux de la primidone incluent la sédation, le syndrome confusionnel et la dépression. D'autres molécules sont utilisées en routine, notamment le topiramate, la gabapentine, l'alprazolam et le clonazépam. Ces traitements sont également sous-optimaux : leur efficacité est modérée et tous peuvent provoquer des effets indésirables invalidants. En effet, une étude Nord-Américaine montre qu'environ un patient sur trois chez qui un traitement médical est prescrit interrompt spontanément son traitement.⁹ D'autres stratégies telles que les injections de toxine botulique peuvent être proposées afin de diminuer le tremblement des membres ou du chef.

3. Le tremblement essentiel : traitements interventionnels

Des traitements interventionnels neurochirurgicaux peuvent être proposés aux patients atteints de TE réfractaire au traitement médical. La technique de référence est la stimulation cérébrale profonde (SCP), qui consiste en l'implantation uni- ou bilatérale d'électrodes, habituellement au sein du noyau ventral intermédiaire du thalamus (ViM).¹⁰ Chez les patients présentant une contre-indication à la SCP (traitement anticoagulant,

contre-indication à l'anesthésie générale, refus de l'intervention par le patient...), des traitements interventionnels alternatifs peuvent être proposés.

La thalamotomie par Gamma Knife (TGK) est une technique de radiochirurgie stéréotaxique mono-fractionnée dont l'objectif est d'induire une lésion radio-induite au sein du ViM controlatéral au membre traité. Sa seule limite est la contre-indication à l'IRM cérébrale de calibrage, prérequis nécessaire à l'intervention. La dose standard administrée au sein de la cible est de 130 Gy, à l'aide d'un collimateur unique de 4 mm. Son effet s'installe progressivement et l'efficacité complète de l'intervention est obtenue au bout de 3 semaines à 12 mois. Ceci s'explique par l'installation progressive d'un phénomène de mort cellulaire par apoptose au niveau de la zone cible, secondaire aux lésions ADN radio-induites.¹⁰

La thalamotomie par ultrasons focalisés avec guidage IRM (MRgFUS) est une autre technique interventionnelle, qui induit une lésion thermique par émission d'ultrasons focalisés d'haute intensité, combinée à une IRM en temps réel pour monitorer le traitement. Elle permet d'atteindre dans la zone d'intérêt une température entre 55 et 60 °C, suffisante à sa destruction.¹⁰ Enfin, il existe la thérapie thermique interstitielle par laser avec guidage IRM (MRgLITT), technique récente visant à induire une lésion thermique par rayons laser convergents.¹¹

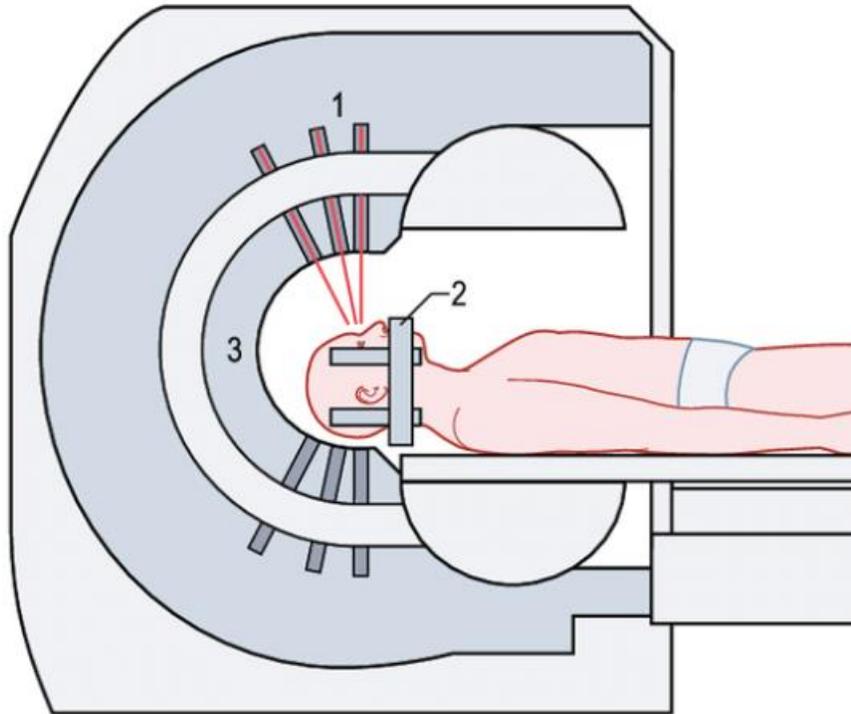


Figure 2 - Dessin représentant un patient bénéficiant d'un traitement par radiochirurgie par Gamma Knife. Les faisceaux émis par les sources de Cobalt-60 (1) convergent au niveau du ViM. La tête du patient est fixée à l'aide d'un cadre de Leksell (2) au casque du collimateur interne (3). Figure d'après Dieckmann et al. 2014.¹²

4. La thalamotomie par Gamma-Knife : efficacité et tolérance

Une revue de la littérature concernant la TGK publiée en 2019 fait lieu d'un taux d'amélioration clinique de 82% chez les patients traités pour un tremblement, toutes causes confondues (tremblement essentiel, maladie de Parkinson, tremblement de Holmes). Le tremblement disparaissait chez 31% des patients inclus et 22% présentaient une réponse jugée excellente. L'amélioration des scores de qualité de vie était de 35,23%. Le délai moyen d'efficacité était de 4,8 mois. Les complications surviennent en moyenne 4 mois après l'intervention, et ont tendance à être transitoires avec une récupération au bout de 9 mois. Ces complications sont liées à la constitution d'un œdème péri lésionnel et/ou d'une hémorragie à la suite de l'irradiation. On parle alors de

radionécrose (Figure 3). Leur prévalence se situe entre 1,6% et 16,7% en fonction des études. Elle se traduit cliniquement par une hémiparésie, une hypoesthésie, des difficultés de langage, et/ou par une dysphagie.¹³ A ce jour, il n'est pas possible de prédire à l'échelle individuelle la réponse d'un patient à la TGK, ni son risque de développer une radionécrose dans les suites de l'intervention.

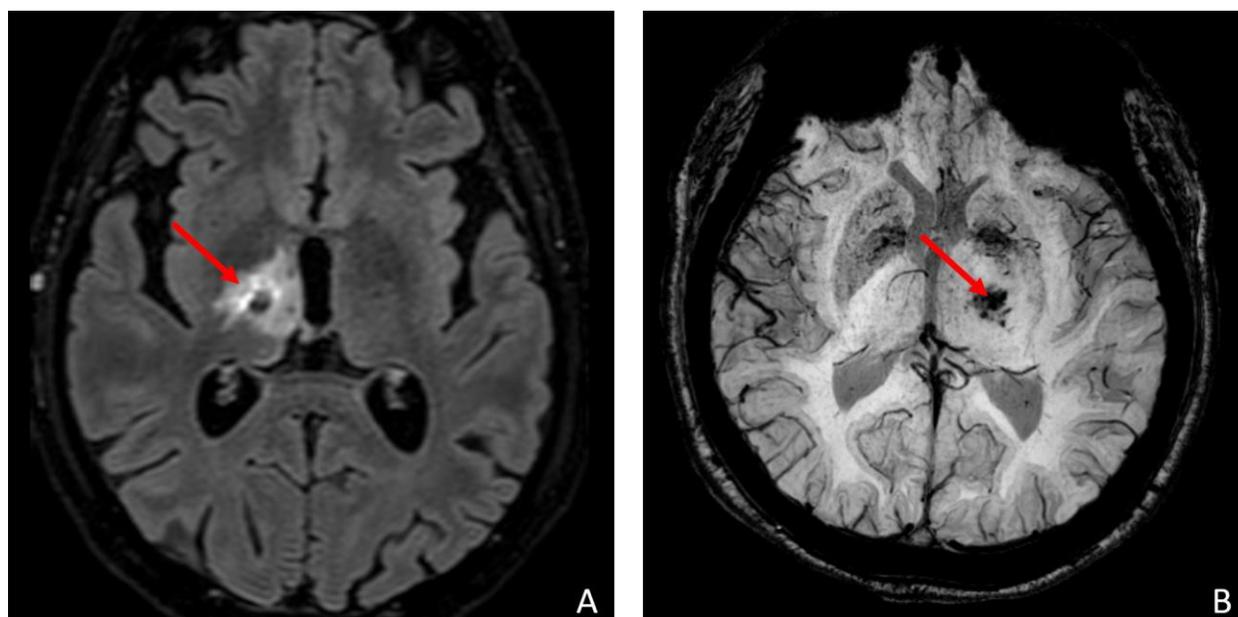


Figure 3 - Clichés IRM issus de deux patients de notre étude ayant présenté une radionécrose. Sur la séquence axiale FLAIR (à gauche), la flèche indique une réaction œdémateuse au pourtour d'une lésion de thalamotomie droite (A). Sur la séquence axiale SWI (à droite), la flèche indique une hémorragie en regard d'une lésion de thalamotomie gauche (B).

5. Prédicteurs potentiels d'efficacité et de tolérance de la radiochirurgie stéréotaxique : la dose équivalente biologique

La notion de dose équivalente biologique (BED) est une piste actuellement explorée à la recherche de prédicteurs de l'efficacité de la radiochirurgie stéréotaxique dans d'autres indications (malformations artério-veineuses, névralgies, méningiomes, etc.), ainsi que de son risque de radionécrose. Le concept de BED permet d'exprimer l'irradiation subie

par un tissu en termes de destruction cellulaire par induction de lésions ADN double-brin. Il prend en compte des paramètres impactant l'ampleur de ces lésions tels que la dose irradiante prescrite, la durée d'exposition aux radiations ionisantes, et les demi-vies de réparation des lésions ADN spécifiques au tissu irradié.^{14,15} En d'autres termes, la BED est un outil exprimant l'importance de la destruction cellulaire provoquée par l'irradiation. Une étude publiée en 2019 a montré qu'après radiochirurgie pour névralgie du trijumeau, la disparition de la névralgie survenait plus tardivement lorsque la BED était plus basse, et que la BED avait une corrélation positive avec la survenue d'une hypoesthésie dans le territoire traité.¹⁴ Dans une autre étude réalisée au CHU de Lille et publiée en 2021, la BED était le meilleur prédicteur de la réussite d'oblitérations radio-chirurgicales de malformations artério-veineuses, avec une corrélation positive entre la BED et le taux d'oblitération¹⁶. Une autre étude a suggéré un lien entre la BED et l'efficacité de la radiochirurgie pituitaire chez des patients atteints d'acromégalie.¹⁷ Ces observations suggèrent que certains traitements radio chirurgicaux pourraient être plus efficaces lorsque la BED est plus élevée, indépendamment de la dose d'irradiation prescrite. L'étude portant sur la névralgie du trijumeau suggère que certains effets indésirables de la radiochirurgie pourraient être plus fréquents lorsque la BED est plus élevée. A notre connaissance, il n'existe aucune étude dans la littérature ayant étudié la valeur de la BED comme prédicteur de l'efficacité de la TGK chez les patients atteints d'un TE.

6. Prédicteurs d'efficacité et de tolérance de la radiochirurgie stéréotaxique : facteurs cliniques et radiologiques

Nos résultats lors d'un travail de thèse précédent (G. Carey) suggéraient que l'âge au diagnostic pourrait être un prédicteur de réponse à la TGK. Notre expérience clinique

semblait nous suggérer que les patients ayant des facteurs de risque vasculaire présentaient une moins bonne réponse à la TGK. Cependant, aucune donnée de la littérature ne conforte ces observations. A notre connaissance, aucun facteur clinique prédictif d'efficacité ou de tolérance de la TGK n'est décrit dans la littérature. Certains facteurs radiologiques semblent cependant être de bons prédicteurs d'efficacité de la TGK. L'étude d'une cohorte de 17 patients traités pour un TE et ayant tous eu une IRM fonctionnelle pré-thérapeutique a montré qu'une connectivité fonctionnelle plus importante au sein de trois réseaux était associée à une meilleure réponse clinique au traitement : un réseau reliant cortex moteur primaire et noyau olivaire inférieur, un réseau reliant les thalamus bilatéraux avec le lobule cérébelleux moteur V, ainsi qu'un réseau impliquant l'aire de Brodmann 10 (cortex préfrontal antérieur).¹⁸ Une autre étude, qui réalise une analyse volumétrique d'IRM pré-thérapeutiques de 52 patients pris en charge par TGK, a trouvé comme seul prédicteur anatomique de l'amélioration des scores de tremblement une densité de matière grise plus importante dans l'aire de Brodmann 18 (aire visuelle associative droite).¹⁹

7. Objectifs et hypothèses

L'objectif de notre travail était d'identifier des facteurs prédictifs cliniques, radiologiques (IRM anatomique et fonctionnelle) et liés à l'intervention (valeur de BED) d'amélioration du tremblement et de radionécrose après une TGK chez des patients traités pour un TE. Concernant les données cliniques, notre hypothèse était que la présence de facteurs de risque vasculaire serait associée à une moins bonne réponse à la TGK. Concernant les données d'imagerie anatomique, notre hypothèse était qu'une atrophie des structures du réseau cérébello-thalamo-cortical serait associée à une pathologie plus sévère, et donc

à une réponse clinique moindre. En IRM fonctionnelle, notre hypothèse était qu'une connectivité fonctionnelle plus importante entre les structures impliquées dans le circuit cérébello-thalamo-cortical serait associée à une meilleure réponse clinique à la TGK, conformément à des résultats déjà rapportés.¹⁹ Enfin, nous avons formulé l'hypothèse qu'une BED plus élevée serait associée à une meilleure réponse clinique après TGK, au prix d'un risque de radionécrose plus important.

MATERIEL ET METHODES

1. Population et design de l'étude

Nous avons inclus dans ce travail les patients ayant un diagnostic de TE confirmé par un neurologue, ayant suivi la filière de prise en charge dédiée à la TGK au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille après une évaluation globale et discussion pluridisciplinaire, et ayant bénéficié d'une TGK entre février 2015 et janvier 2021. Les patients n'ayant pas pu bénéficier d'une évaluation clinique initiale complète ou n'ayant pas d'IRM cérébrale exploitable ont été exclus des analyses de cette étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, portant sur des données de soins courants. 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. Filière de prise en charge par TGK au CHU de Lille

Afin de bénéficier d'une TGK, les patients sont admis dans une procédure spécifique nommée « filière Thalamotomie ». En premier lieu, le patient souffrant d'un TE invalidant et réfractaire aux traitements habituels est adressé en consultation ou en hôpital de jour de Neurologie au CHU de Lille. Le patient bénéficie alors d'une évaluation clinique complète auprès d'un neurologue, d'une évaluation cognitive standardisée auprès d'un neuropsychologue et d'une IRM cérébrale. Au décours de ce bilan, le dossier du patient est discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, afin de valider ou non l'indication et la faisabilité de la TGK chez le patient. Lorsque l'indication thérapeutique

est retenue, le patient est convoqué pour une hospitalisation de 48 heures dans le service de neurochirurgie.

En hospitalisation de neurochirurgie, une IRM cérébrale pré-thérapeutique est réalisée comprenant les séquences 3DT1, T2w et DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), qui permet de définir les coordonnées anatomiques du patient. Une IRM cérébrale fonctionnelle de repos est également réalisée. Un scanner cérébral de repérage est réalisé avec pose préalable d'un cadre de stéréotaxie *Leksell* sous anesthésie locale. Le couplage de ces données d'imagerie permet ensuite le repérage de la cible de thalamotomie, au sein du noyau ViM, en tenant compte de données statistiques et des données individuelles du patient. Ce repérage est fait à l'aide du logiciel *Leksell Gamma Plan (Elekta)* (<https://www.elekta.com/radiosurgery/leksell-gammaplan.html>). La cible est localisée en avant, en haut et en externe de la commissure postérieure selon une méthode manuelle utilisant comme repères la ligne bi-commissurale Commissure Antérieure – Commissure Postérieure (CACP) et la largeur du troisième ventricule (procédure détaillée en [Annexe 1](#)). Le parcours du patient en *filière Thalamotomie* est résumé dans la [Figure 4](#).

La TGK au *CHU de Lille* utilise une machine *Leksell Gamma Knife® Icon™*, qui comprend une source radioactive de Cobalt-60. Une dose totale de 130 Gy est administrée en un seul tir via un collimateur de 4mm. La vitesse de dégradation de la source de Cobalt-60 et la durée d'exposition aux radiations ionisantes sont systématiquement relevées à chaque session. L'intervention dure en moyenne 60 minutes. Le patient reste hospitalisé 24 à 48 heures après l'intervention pour surveillance, puis rentre à domicile.

Les patients bénéficient de consultations de neurochirurgie de suivi à 3, 6 et 12 mois de l'intervention. A 12 mois, une consultation de neurologie « post-thérapeutique » est réalisée, ainsi qu'une nouvelle IRM cérébrale.

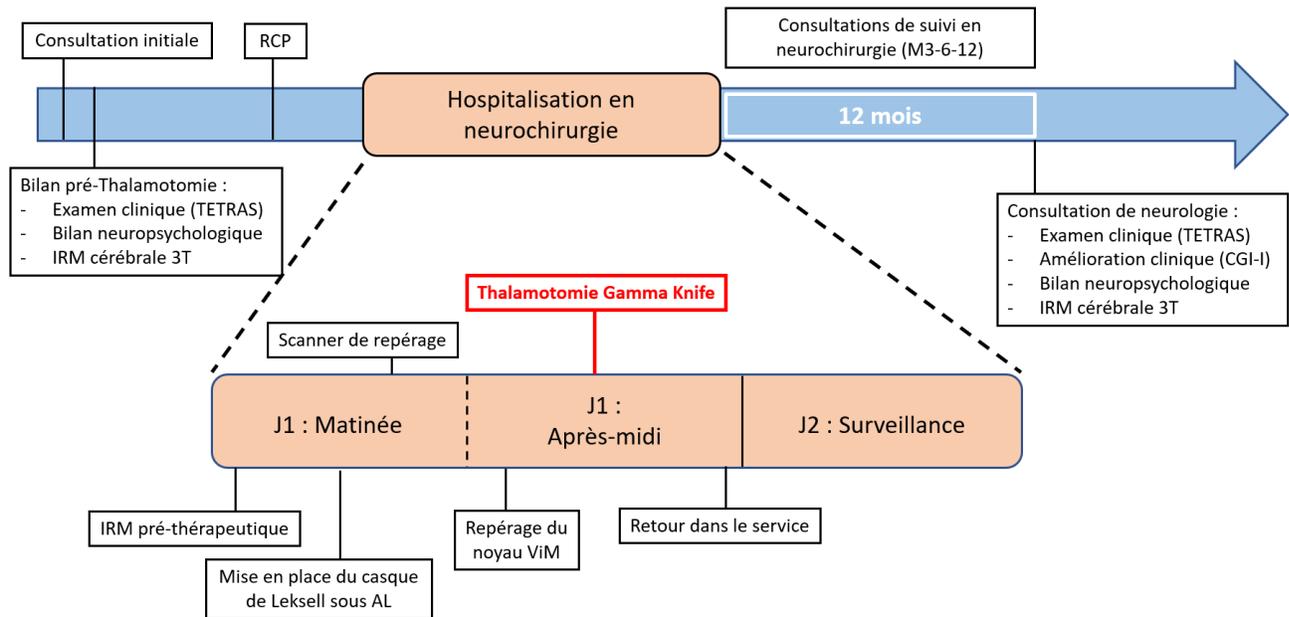


Figure 4 – Frise chronologique représentant la filière Thalamotomie du CHU de Lille

3. Données démographiques et cliniques

Les données démographiques recueillies lors de l'évaluation initiale étaient l'âge au moment de l'intervention, le sexe et la latéralité du patient.

Les données cliniques recueillies lors de l'évaluation initiale étaient la prédominance du tremblement (droite ou gauche), la latéralité de la TGK, la durée d'évolution du TE au moment de l'intervention, la liste des traitements ayant déjà été utilisés pour le TE, la présence de facteurs de risque vasculaires dont l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'obésité, la dyslipidémie et la présence d'antécédents familiaux de TE. L'efficacité cognitive globale était évaluée à l'aide de l'échelle *Montreal Cognitive*

Assessment (MoCA). Lors de la consultation à 12 mois, une évaluation clinique identique est réalisée et complétée par la recherche d'effets indésirables du traitement par TGK.

4. Evaluation du tremblement et de l'efficacité clinique

Les caractéristiques du tremblement, son intensité et son retentissement sur les activités de vie quotidienne ont été évaluées aux moments de la consultation pré-thérapeutique et de la consultation à 12 mois par l'échelle clinique *TETRAS*. Cette échelle comprend deux parties : une section *TETRAS-ADL* (*Activities of Daily Life*) comprenant 12 items évaluant le retentissement fonctionnel du tremblement dans les différentes composantes de la vie quotidienne (la parole, l'alimentation, l'habillage, les interactions sociales...); et une section *TETRAS-performance* qui contient 9 items évaluant la gravité objective du tremblement, avec pour certains de ces items une attribution de points distincte entre les deux hémicorps.²⁰

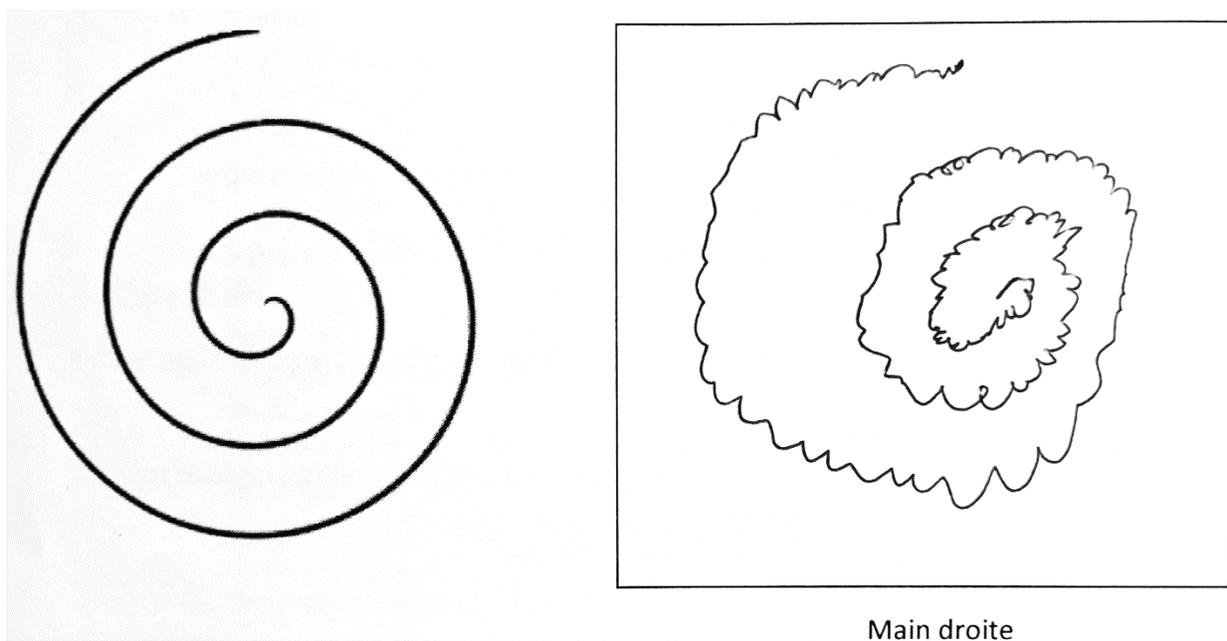


Figure 5 - Exemple d'item de la section performance de l'échelle *TETRAS* : la spirale d'Archimède.

Afin de quantifier l'amélioration clinique du tremblement après TGK, un score $\Delta TETRAS$ a été calculé selon la formule suivante :

$$\Delta TETRAS = (TETRAS_{INITIALE} - TETRAS_{1_AN}) / TETRAS_{INITIALE}$$

La valeur de $\Delta TETRAS$ a été calculée pour les sections *ADL* et *performance* de l'échelle TETRAS, ainsi que pour la somme des items de la section *performance* relatifs à l'hémicorps traité. Ainsi, trois scores sont obtenus : $\Delta TETRAS_{ADL}$, $\Delta TETRAS_{performance}$ et $\Delta TETRAS_{performance_hémicorps}$.

Lors de la consultation à 12 mois, le sentiment d'amélioration globale du patient a été évalué via l'échelle *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I). Cette échelle validée permet d'évaluer l'amélioration d'un symptôme ressentie par le patient après une intervention ou un traitement. La gradation s'étend de 1 « *very much improved* » à 7 « *very much worse* ». ²¹

TABLE 2. CGI-I guidelines	
1	= Very much improved—nearly all better; good level of functioning; minimal symptoms; represents a very substantial change
2	= Much improved—notably better with significant reduction of symptoms; increase in the level of functioning but some symptoms remain
3	= Minimally improved—slightly better with little or no clinically meaningful reduction of symptoms. Represents very little change in basic clinical status, level of care, or functional capacity
4	= No change—symptoms remain essentially unchanged
5	= Minimally worse—slightly worse but may not be clinically meaningful; may represent very little change in basic clinical status or functional capacity
6	= Much worse—clinically significant increase in symptoms and diminished functioning
7	= Very much worse—severe exacerbation of symptoms and loss of functioning
Adapted from Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. <i>Psychiatry Res</i> 1997;73(3):159–71.	

Figure 6 - Critères de gradation selon l'échelle *Clinical Global Impressions – Improvement*

Deux groupes ont été créés selon le score CGI-I : un groupe « amélioration importante » comprenant les patients ayant un score égal à 1 ou 2 ; un groupe « absence d'amélioration importante » comprenant les patients ayant un score supérieur ou égal à 3.

5. Evaluation de la tolérance : radionécrose

Pour cette étude, nous avons défini la survenue de radionécrose comme étant la réunion de deux critères : (1) la survenue d'un symptôme neurologique (parésie, hypoesthésie, trouble de l'équilibre, trouble du langage ou dysphagie) dans l'année suivant la TGK, et (2) l'apparition sur une IRM de contrôle de lésions hémorragiques ou d'œdème en regard de la région irradiée, décrite par un neuroradiologue comme étant évocatrice de radionécrose.

6. Acquisition des données d'imagerie anatomique

Les données d'imagerie morphologique ont été extraites à partir des séquences IRM 3DT1 pré-thérapeutiques. Les données analysées étaient les suivantes :

- Volume du thalamus de manière bilatérale,
- Epaisseurs corticales de 38 régions d'intérêt : pôle frontal, gyrus rectus, gyrus frontal operculaire inférieur, gyrus orbital inférieur frontal, gyrus frontal triangulaire inférieur, cortex frontal médial, gyrus frontal moyen, gyrus orbital antérieur, gyrus orbital latéral, gyrus orbital moyen, gyrus orbital postérieur, gyrus précentral, segment moyen du gyrus précentral, aire sous-calleuse, gyrus frontal supérieur,

segment moyen du gyrus frontal supérieur, cortex moteur supplémentaire, gyrus post-central, segment moyen du gyrus post-central,

- Epaisseurs corticales cérébelleuses de 24 régions d'intérêt : lobules I et II, lobule III, lobule IV, lobule V, lobule VI, lobule Crus I, lobule Crus II, lobule VIIIB, lobule VIIIA, lobule VIIIB, lobule IX, lobule X.

Ces structures sont toutes bilatérales. Les volumes thalamiques et épaisseurs corticales cérébrales ont été calculés à l'aide du programme *vol2Brain 1.0* de l'outil en ligne *volBrain* (<https://www.volbrain.upv.es/>), un système de volumétrie cérébrale automatisé. Les épaisseurs corticales cérébelleuses ont été calculées à l'aide du programme *CERES* de ce même outil²². Les résultats obtenus ont tous été normalisés par division par le volume intracrânien total. Chaque segmentation a été soumise au contrôle visuel de l'auteur, afin de ne pas méconnaître une mesure aberrante.

Pour chaque patient inclut, nous avons également recherché une IRM cérébrale avec séquence *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) réalisée dans un intervalle de 3 ans avant à 3 ans après la TGK. A partir de ces séquences, nous avons quantifié les anomalies de substance blanche liées à l'âge selon l'échelle de Fazekas. Ce score grade l'étendue de ces anomalies de substance blanche à l'aide de deux valeurs, comprises entre 0 et 3. Une valeur correspond aux régions périventriculaires et l'autre à la substance blanche profonde.²³ Pour cette étude, nous avons attribué à chaque patient un score total de leucoaraiose, constitué de la somme de ces deux valeurs.

7. Acquisition des données d'imagerie fonctionnelle

a. Prétraitement des données

Le prétraitement des données d'IRM fonctionnelle a été réalisé à l'aide du programme *fMRIPrep 1.2.5*.²⁴ Pour chaque signal BOLD obtenu par sujet, un volume de référence et sa version *skull-stripped* ont été générés à l'aide d'une méthodologie propre au programme *fMRIPrep*. Nous avons réalisé une correction pour distorsion de susceptibilité (SDC). La référence BOLD était ensuite *co-registrée* avec l'image T1w de référence à l'aide de *FreeSurfer*, qui implémente une registration basée sur les frontières anatomiques.²⁵ La *co-registration* était configurée avec six degrés de liberté. Les paramètres de mouvement de tête en rapport avec la référence BOLD (matrices de transformation, et six paramètres de rotation et translation correspondants) ont été estimés avant le filtrage spatiotemporel à l'aide de *McFlirt*.²⁶ Les signaux BOLD ont été corrigés pour le temps de coupe à l'aide de *3dTshfit* provenant d'*AFNI 20160207*.²⁷ Les séries BOLD ont été réimplémentées dans leur espace original en appliquant les corrections pour les mouvements de tête. Ces séries BOLD sont nommées *preprocessed BOLD*. Un volume de référence et sa version *skull-stripped* ont été générés à l'aide d'une méthode propre à *fMRIPrep*. Un retrait automatique des artefacts de mouvement à l'aide d'une méthode d'analyse en composante indépendante a été réalisé sur les séries *preprocessed BOLD*.²⁸ Des séries avec retrait « non agressif » de bruit ont été produites. Des séries de confusion ont été calculées à partir de *preprocessed BOLD* : *framewise displacement (FD)*, *DVARS* et trois signaux globaux régionaux. Les *FD* et *DVARS* ont été calculés pour chaque séquence fonctionnelle à l'aide de leurs implémentations dans *Nipype*, selon leurs définitions par Power (Power et al. 2014). Ces trois signaux globaux

ont été extraits au sein du liquide cérébro-spinal (LCS), de la substance blanche (SB) et des masques pan-cérébraux. De plus, une série de régresseurs physiologiques ont été extraits afin de permettre une correction pour bruit de fond selon la méthode *CompCor*.²⁹ Trois masques (LCS, SB et la combinaison LCS+SB) ont été générés dans l'espace anatomique. Ces masques sont ré-intégrés dans l'espace BOLD. Une étape de *resampling* volumétrique a été réalisée à l'aide de *antsApplyTransforms* (ANTs), et les *resampling* de surface ont été réalisés à l'aide de *mri_vol2surf* (FreeSurfer).

Des étapes de *prétraitement* complémentaires ont été réalisées à l'aide de *CONN Toolbox*, un logiciel multi-plateforme rattaché à l'outil *MATLAB*®.³⁰ Un lissage Gaussien de 6 mm a été appliqué. Une étape de régression pour facteurs de confusion a ensuite été réalisée. Nous avons appliqué une régression linéaire afin d'éliminer les modifications artéfactuelles du signal BOLD physiologiques et dues au mouvement du patient. Une analyse des composantes principales a été effectuée dans les classes de tissu d'intérêt. Nous avons extrait 5 composantes pour la substance blanche ainsi que pour le liquide cérébro-spinal, en plus des estimations de mouvement et de leurs dérivés temporels.³¹ Les masques ont été dérivés des segmentations de l'image structurale de chaque sujet. A la suite de ces étapes de régression, un filtre passe-bande de 0,008 Hz– 0.09 Hz a été appliqué.

b. Connectivité fonctionnelle au sein du circuit cérébello-thalamo-cortical

L'analyse de connectivité fonctionnelle de repos a été réalisée à l'aide de *CONN Toolbox*. Les cortex précentraux et post-centraux, l'aire motrice supplémentaire, le cortex frontal supérieur et le thalamus controlatéral au tremblement ainsi que les noyaux rouges et les lobules cérébelleux (III, IV, V, Crus 1 et 2, VI, VII, VIII et IX) bilatéraux ont été utilisées

comme régions d'intérêt (ROI). Ces régions étaient extraites d'une parcellisation cérébrale incluant 91 aires corticales et 15 aires sous-corticales à partir de l'atlas FSL Harvard-Oxford dans l'espace du référentiel MNI (*Montreal Neurological Institute*).³² Afin de révéler les différences de connectivité fonctionnelle entre les différents groupes de réponse à la TGK, des analyses « *ROI-to-ROI* » ont été réalisées. Les signaux BOLD moyens de chaque ROI ont été comparés entre ces groupes. A l'échelle individuelle, des cartographies d'indices de connectivité fonctionnelle ont été calculées, correspondant aux indices de corrélation entre les signaux BOLD moyens d'une ROI et ceux des autres ROI. Ces indices ont ensuite été comparés entre les groupes de réponse clinique.

8. Données machine : la BED

Les valeurs de BED ont été calculées selon la formule de Jones et Hopewell adaptée aux irradiations réalisées en un seul tir :

$$BED = D + \frac{1}{k} \left(\frac{f(\mu_1 T) + c \cdot f(\mu_2 T)}{1 + c} \right) \cdot D^2$$

Avec pour fonction f :

$$f(\mu T) = \frac{2}{\mu T} \left(1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right)$$

D représentant la dose prescrite (en Gy), k une constante tissu-spécifique de tolérance à l'irradiation (en Gy), μ_1 et μ_2 les composantes respectivement lentes et rapides de la demi-vie de réparation des cassures ADN double-brin (en min^{-1}), c le coefficient de partition relatif à la composante lente de réparation, et T la durée d'irradiation (en min).³³

9. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel *IBM SPSS Statistics, version 28 (SPSS, Chicago)*. Les données qualitatives ont été exprimées sous forme d'effectifs et de fréquences, les données ordinales sous forme de médianes et d'étendues et les données continues sous forme de moyennes et d'écart type. Les valeurs de BED ont été exprimées sous forme de *Z-score* selon la formule :

$$Z\text{-score}_{(BED)} = (BED_{\text{patient}} - \text{Moyenne_}BED_{\text{population}}) / \text{Écart-Type_}BED_{\text{population}}.$$

La distribution des données a été calculée à l'aide d'un test de *Kolmogorov-Smirnov*.

a. Comparaisons de groupes

Entre les groupes « Amélioration importante » et « Absence d'amélioration importante », les données qualitatives ont été comparées à l'aide de *test de Chi2* ou d'un *test exact de Fisher*. Les données continues ont été comparées à l'aide d'un *test T de Student* lorsque la distribution était gaussienne, et à l'aide d'un *test U de Mann-Whitney* pour les distributions non gaussiennes. Les données ordinales ont été comparées à l'aide d'un *test U de Mann-Whitney*. La même procédure statistique a été appliquée pour comparer les groupes avec et sans radionécrose. Une correction pour comparaisons multiples (*FDR – False Discovery Rate*) a été réalisée lorsque nécessaire. Le seuil de significativité a été fixé à $p\text{-value} < 0,05$.³⁴

b. Analyses de corrélation

Les données qualitatives ont été corrélées aux scores $\Delta\text{TETRAS}_{\text{performance_hémicorps}}$, $\Delta\text{TETRAS}_{\text{ADL}}$ et $\Delta\text{TETRAS}_{\text{performance}}$ à l'aide d'un *test de régression logistique binaire*. Les

données quantitatives et ordinales ont quant à elles été corrélées à ces scores à l'aide d'un *test de corrélation non paramétrique de Spearman*. Une correction pour comparaisons multiples (*FDR – False Discovery Rate*) a été réalisée lorsque nécessaire. Le seuil de significativité était fixé à $p\text{-value} < 0,05$.

RESULTATS

1. Population d'étude

Entre janvier 2015 et janvier 2021, 77 patients ont été pris en charge par TGK pour un TE au CHU de Lille via la filière Thalamotomie. Parmi ces patients, l'impression subjective d'amélioration du tremblement selon l'échelle CGI-I était connue chez 74 patients, 3 patients ayant été perdu de vue. Les sections ADL et performance de l'échelle TETRAS étaient disponibles avant et après l'intervention chez 35 patients. Parmi ces 35 patients, les valeurs attribuées aux items de la section TETRAS performance relatifs à l'hémicorps traité étaient disponibles chez 19 patients. Par ailleurs, parmi les patients inclus, 5 patients n'avaient pas bénéficié de séquence IRM 3DT1 lors de leur IRM pré-thérapeutique, et n'ont de ce fait pas pu être inclus dans les analyses d'imagerie anatomique. Quatorze patients n'ont pas bénéficié d'une IRM fonctionnelle de repos pré-thérapeutique, et n'ont donc pas été inclus dans les analyses d'IRM fonctionnelle. Les données permettant le calcul de BED (durée d'irradiation, vitesse de dégradation des sources de Cobalt-60) étaient disponibles chez 51 des 77 patients. Le flow chart détaillé de l'étude est représenté en [Figure 7](#).

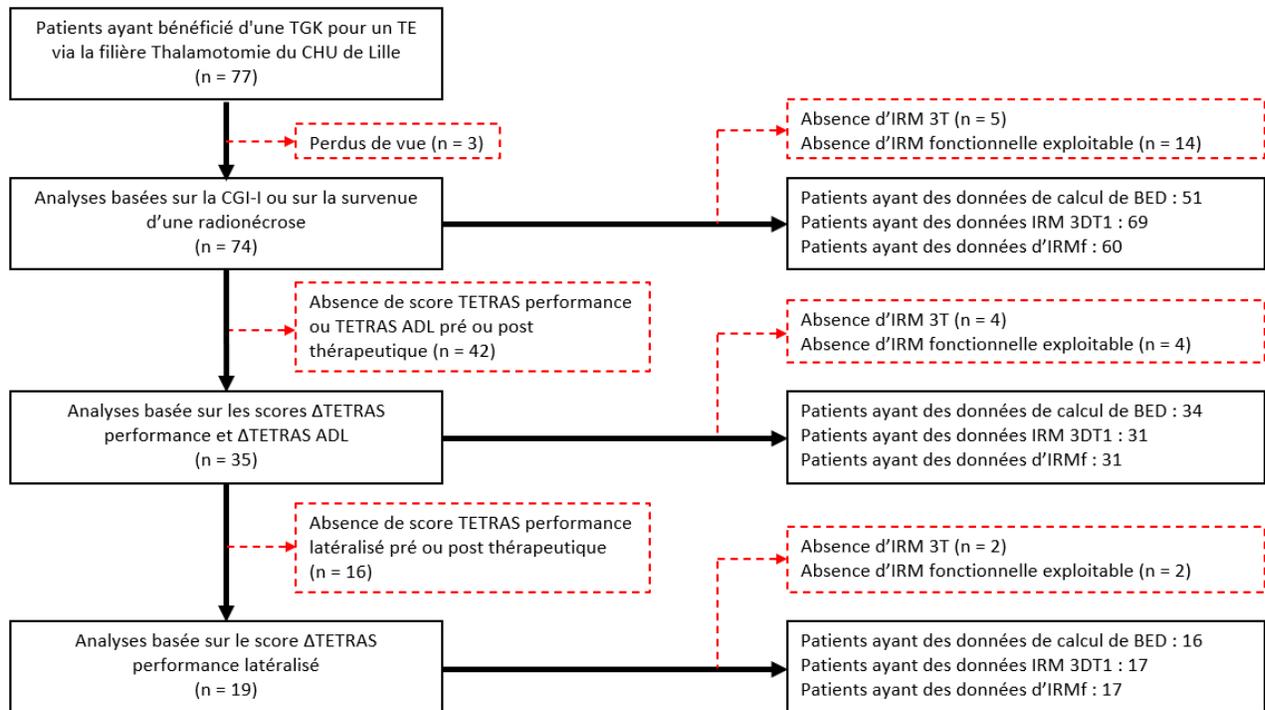


Figure 7 - Flow chart. TGK = Thalamotomie par Gamma Knife ; TE = Tremblement essentiel ; BED = Biologically equivalent dose ; IRMf = IRM fonctionnelle.

2. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques, la latéralité prédominante du tremblement, la latéralité de l'intervention, la durée d'évolution de la pathologie, la présence de facteurs de risque vasculaires, les traitements ayant été utilisés pour le TE, et le score MoCA avant traitement des patients inclus sont présentés dans le [Tableau 1](#).

Patients inclus (n = 77)	
Age moyen (DS) en années	69.17 (10.14)
Sexe féminin	30 (39%)
Patients droitiers	69 (90%)
Durée d'évolution (DS) en années	27.79 (18.42)
Prédominance du TE à droite	54 (70%)
Intervention TGK à droite	15 (19%)
Présence de facteurs de risque vasculaire	52 (68%)
HTA	29 (38%)
Diabète	21 (27%)
Obésité	19 (25%)
Dyslipidémie	22 (29%)
Antécédents familiaux de TE	39 (51%)
Traitement antérieur par propranolol	68 (88%)
Traitement antérieur par mysoline	53 (69%)
Traitement antérieur par topiramate	27 (35%)
Toxine botulique	14 (18%)
Score MoCA (DS)	23.81 (3.37)

Tableau 1 - Caractéristiques des patients de l'étude au moment de l'inclusion.

3. Données cliniques, score Fazekas et BED

Les analyses de comparaison entre les groupes « amélioration importante » et « absence d'amélioration importante » n'ont montré aucune différence significative concernant les données démographiques et cliniques, le score Fazekas et la BED administrée lors du traitement (Tableau 2). Par ailleurs, aucune de ces données n'était corrélée aux scores $\Delta\text{TETRAS}_{\text{performance_hémicorps}}$, $\Delta\text{TETRAS}_{\text{ADL}}$ ou $\Delta\text{TETRAS}_{\text{performance}}$. Enfin, les analyses de comparaison entre les patients ayant présenté une radionécrose et ceux indemnes de radionécrose n'ont montré aucune différence significative concernant ces données (Tableau 3).

Variables cliniques, Fazekas et BED : association avec la CGI-I			
	Amélioration importante (n = 50)	Absence d'amélioration importante (n = 24)	p-value
Données démographiques			
Age (DS) en années	70.22 (9.30)	67.25 (12.33)	0.25
Sexe féminin	40%	38%	0.84
Patients droitiers	88%	92%	0.99
Intervention TGK à droite	20%	21%	0.93
Données cliniques			
Prédominance du TE à droite	66%	75%	0.43
Durée d'évolution (DS) en années	26.20 (17.86)	31.00 (20.84)	0.32
Présence de facteurs de risque vasculaires	72%	58%	0.15
HTA	42%	29%	0.21
Diabète	20%	38%	0.14
Obésité	26%	21%	0.53
Dyslipidémie	32%	25%	0.44
Antécédents familiaux de TE	54%	46%	0.72
Traitement antérieur par propranolol	88%	92%	0.42
Traitement antérieur par mysoline	68%	67%	0.91
Traitement antérieur par topiramate	34%	38%	0.67
MoCA (DS)	23.77 (3.16)	23.90 (4.03)	0.81
Autres données			
Score Fazekas total	2 (1-6)	3 (0-6)	0.42
BED exprimée en Z-score (DS)	-0.01 (0.96)	-0.05 (1.09)	0.95

Tableau 2 - Comparaison des caractéristiques cliniques, scores Fazekas et valeurs de BED entre les patients ayant présenté une « amélioration importante » et les patients ayant présenté une « absence d'amélioration importante ».

Variables cliniques, Fazekas et BED : association avec le risque de radionécrose			
	Radionécrose (n = 8)	Absence de radionécrose (n = 69)	p-value
Données démographiques			
Age (DS) en années	67.88 (9.06)	69.32 (10.24)	0.93
Sexe féminin	63%	36%	0.18
Patients droitiers	88%	90%	1.00
Intervention TGK à droite	13%	20%	0.68
Données cliniques			
Prédominance du TE à droite	13%	20%	0.68
Durée d'évolution (DS) en années	36.00 (18.91)	27.07 (18.20)	0.70
Présence de facteurs de risque vasculaires	63%	68%	0.27
HTA	38%	38%	0.73
Diabète	38%	26%	1.00
Obésité	38%	23%	0.71
Dyslipidémie	13%	30%	0.16
Antécédents familiaux de TE	25%	54%	1.00
Traitement antérieur par propranolol	88%	88%	0.59
Traitement antérieur par mysoline	75%	68%	0.72
Traitement antérieur par topiramate	25%	36%	1.00
MoCA (DS)	24.50 (3.10)	23.74 (3.39)	0.94
Autres données			
Score Fazekas total (DS)	3.00 (1.96)	2.66 (1.34)	0.69
BED exprimée en Z-score (DS)	0.24 (0.75)	-0.03 (1.02)	0.43

Tableau 3 - Comparaison des caractéristiques cliniques, scores Fazekas et valeurs de BED entre les patients ayant présenté une radionécrose et les patients n'ayant pas présenté de radionécrose.

4. Données de volumétrie cérébrale et cérébelleuse

a. Comparaison de groupes : « amélioration » et « absence d'amélioration »

Les volumes thalamiques, épaisseurs corticales cérébrales et cérébelleuses des régions d'intérêt sélectionnées ne différaient pas de manière significative entre le groupe « amélioration importante » et « absence d'amélioration importante » ([Annexes 1 et 2](#)).

b. Corrélations au score $\Delta TETRAS_{ADL}$

Le volume du thalamus n'était pas corrélé au score $\Delta TETRAS_{ADL}$. En revanche, les épaisseurs corticales des gyrus orbital antérieur, orbital latéral, et orbital postérieur

homolatéraux à la lésion thalamique ainsi que les épaisseurs corticales du gyrus rectus et du cortex frontal médial controlatéraux à la lésion thalamique étaient positivement corrélées au score $\Delta TETRAS_{ADL}$ (Tableau 4).

Volumétrie cérébrale et cérébelleuse : analyses de corrélation avec le score $\Delta TETRAS_{ADL}$		
ROI	Rho de Spearman	p-value corrigée FDR
Épaisseurs corticales cérébrales normalisées		
Gyrus rectus contro.	0,48	0,046*
Cortex frontal médial contro.	0,498	0,046*
Gyrus orbital antérieur homo.	0,591	0,018*
Gyrus orbital latéral homo.	0,487	0,046*
Gyrus orbital postérieur homo	0,485	0,046*

Tableau 4 - Corrélations de Spearman entre les régions d'intérêt (ROI) et le score $\Delta TETRAS_{ADL}$ après thalamotomie par Gamma-Knife dans le cadre d'un tremblement essentiel. Seuls les résultats significatifs sont présentés ici. * **p-value corrigée pour FDR < 0.05**

c. Corrélations au score $\Delta TETRAS_{performance}$

Le volume du thalamus n'était pas corrélé au score $\Delta TETRAS_{performance}$. En revanche, les épaisseurs corticales du gyrus orbital antérieur et du lobule cérébelleux V homolatéraux à la lésion thalamique étaient positivement corrélées au score $\Delta TETRAS_{performance}$ (Tableau 5).

Volumétrie : analyses de corrélation avec le score $\Delta TETRAS_{performance}$		
ROI	Rho de Spearman	p-value corrigée FDR
Épaisseurs corticales cérébrales normalisées		
Gyrus orbital antérieur homo.	0.563	0.037*
Épaisseurs corticales cérébelleuses normalisées		
Lobule V homo.	0.526	0.048*

Tableau 5 - Corrélations de Spearman entre les régions d'intérêt (ROI) et le score $\Delta TETRAS_{performance}$ après thalamotomie par Gamma-knife dans le cadre d'un tremblement essentiel. Seuls les résultats significatifs sont présentés ici. * **p-value corrigée pour FDR < 0.05**

d. Corrélations au score $\Delta TETRAS_{performance_hémicorps}$

Les volumes des thalamus homolatéraux et controlatéraux à la lésion étaient négativement corrélés au score $\Delta TETRAS_{performance_hémicorps}$ (Figure 8 et Tableau 6). Il n'y avait aucune corrélation avec les épaisseurs corticales cérébrales ou cérébelleuses.

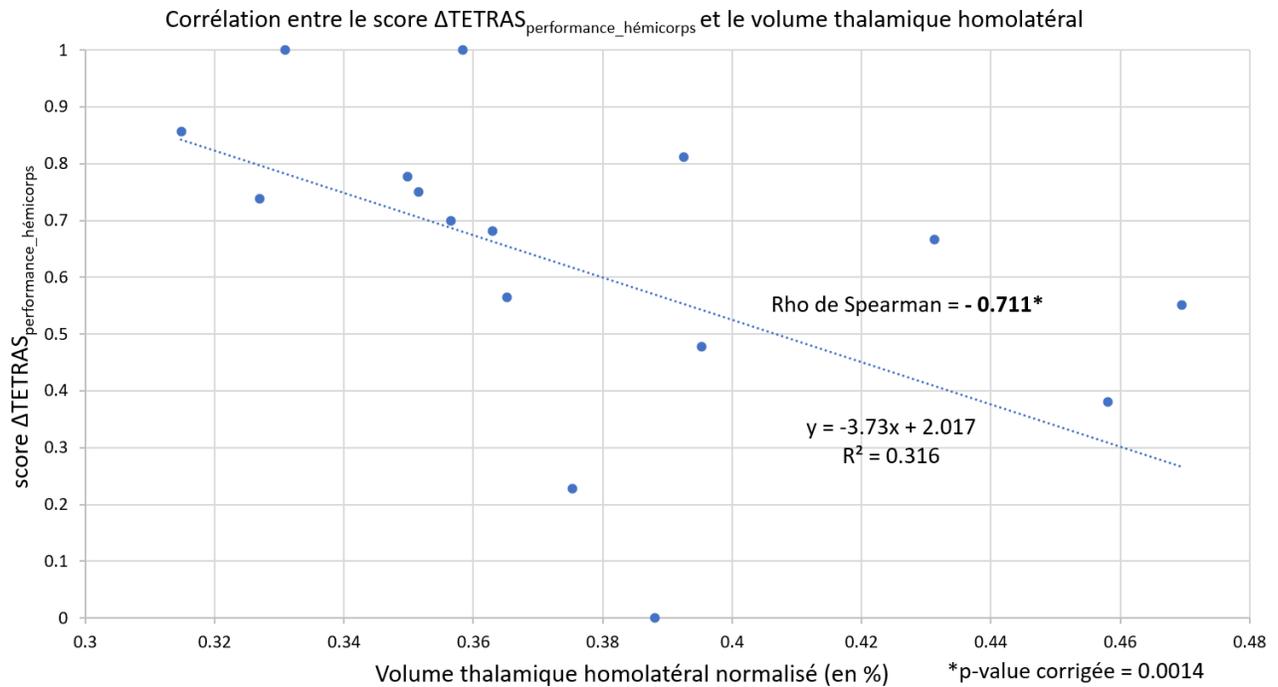


Figure 8 - Nuage de points représentant la corrélation entre le score $\Delta TETRAS_{performance_hémicorps}$ et le volume thalamique homolatéral à la lésion.

Volumétrie : analyses de corrélation avec le score $\Delta TETRAS_{performance_hémicorps}$		
ROI	Rho de Spearman	p-value corrigée FDR
Volume du thalamus normalisé		
Thalamus controlatéral	-0.826	0.0014*
Thalamus homolatéral	-0.711	0.0014*

Tableau 6 - Corrélations de Spearman entre les régions d'intérêt (ROI) et le score $\Delta TETRAS_{performance_hémicorps}$ après thalamotomie par Gamma-knife pour tremblement essentiel. Le volume thalamique est normalisé par division par le volume intracrânien total. Seuls les résultats significatifs sont présentés ici. * p-value corrigée pour FDR < 0.05

e. Comparaison de groupes : radionécrose

Il n'y avait aucune différence en terme de données d'imagerie entre les patients ayant présenté une radionécrose et les patients indemnes de radionécrose ([Annexes 3 et 4](#)).

5. Données d'IRM fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle était significativement moins importante entre les gyrus pré- et post-centraux homolatéraux à la lésion et les lobules cérébelleux 4-5 controlatéraux dans le groupe « amélioration importante » en comparaison avec le groupe « absence d'amélioration importante ». Par ailleurs, la connectivité fonctionnelle était significativement plus importante entre différentes structures cérébelleuses controlatérales à la lésion : crus I et lobule 6, crus I et lobules 4-5, lobules 4-5 et lobule 7 dans le groupe « amélioration importante » en comparaison avec le groupe « absence d'amélioration importante » ([Figure 9](#) et [Figure 10](#)). Du fait du faible nombre de données exploitables, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse statistique associant la connectivité fonctionnelle avec la survenue de radionécrose.

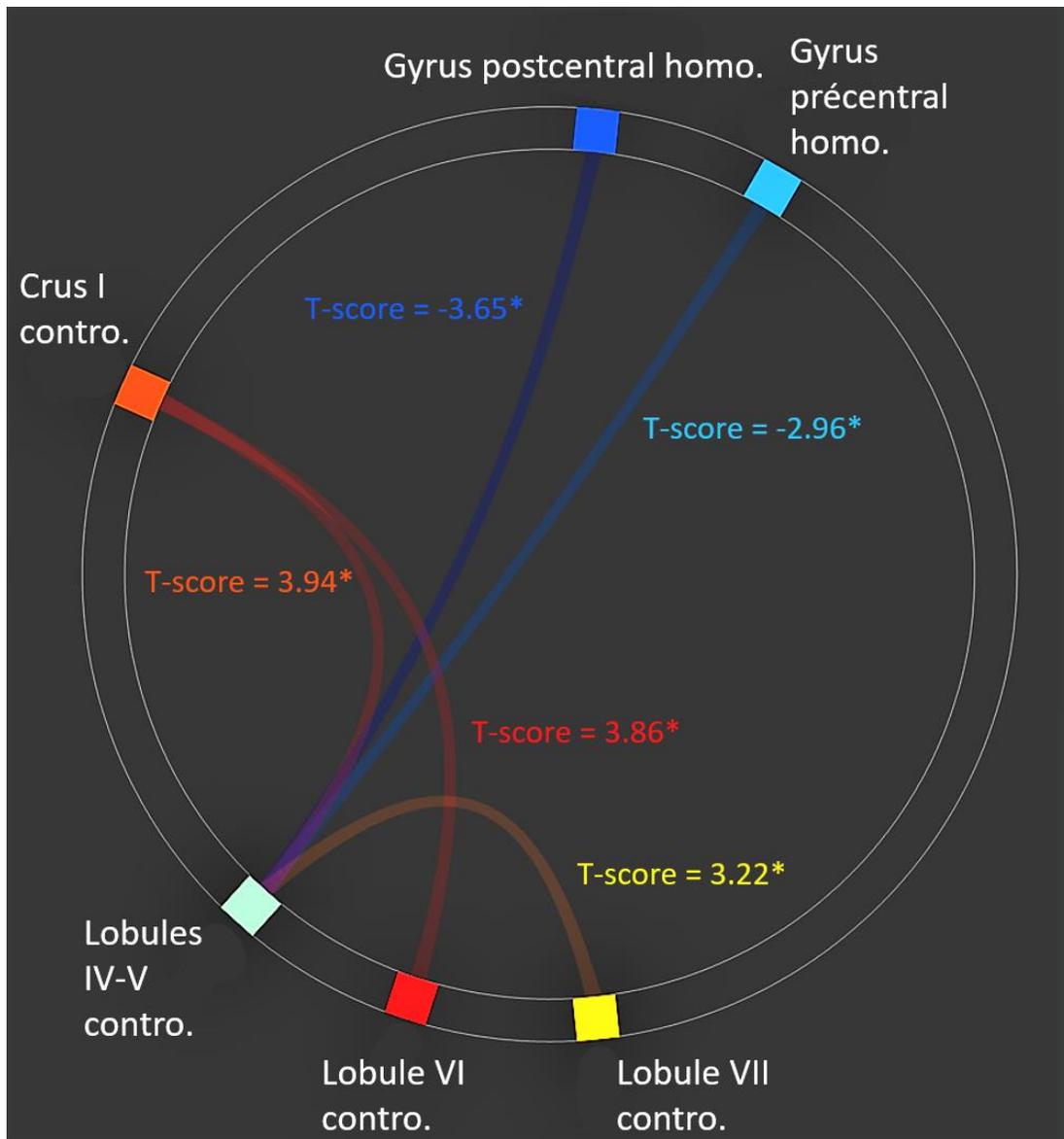


Figure 9 – Graphique de réseaux illustrant les différences de connectivité fonctionnelle entre les patients du groupe « amélioration importante » et ceux du groupe « absence d'amélioration importante ». Un T-score positif traduit une connectivité plus importante chez les patients améliorés, et inversement pour un T-score négatif. * = **p-value corrigée pour FDR < 0,05.**

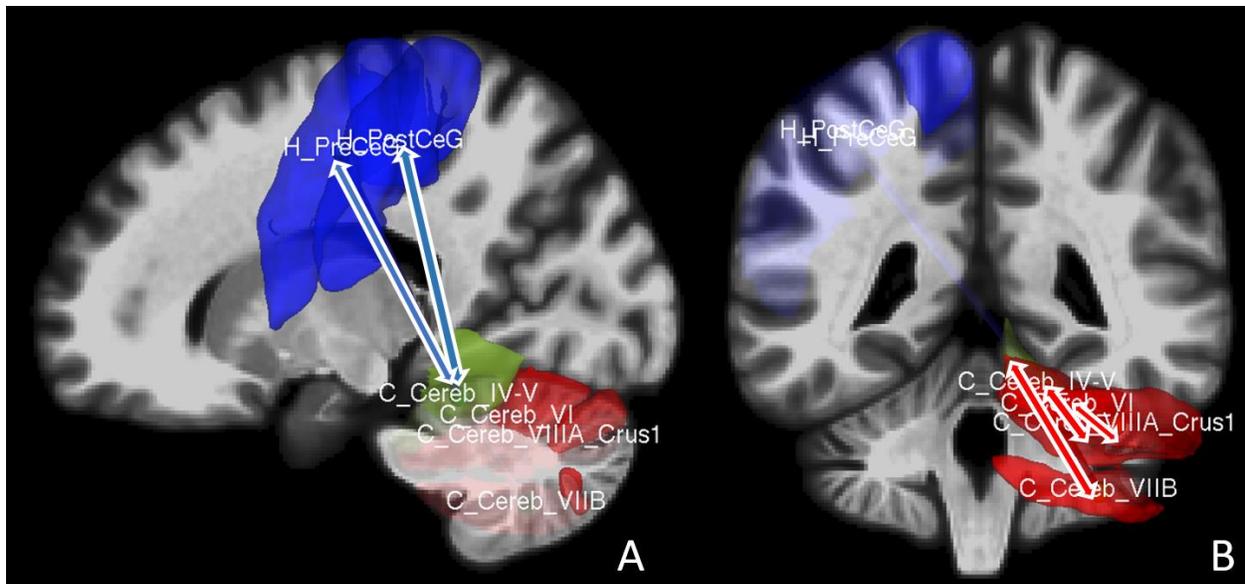


Figure 10 - Représentation anatomique illustrant les différences de connectivité fonctionnelle entre les patients du groupe « amélioration importante » et ceux du groupe « absence d'amélioration importante ». Les flèches bleues indiquent une connectivité moins importante entre les régions désignées chez les patients ayant présenté une amélioration importante (A). Les flèches rouges indiquent une connectivité plus importante entre les régions désignées chez les patients ayant présenté une amélioration importante (B).

DISCUSSION

Notre étude n'a pas montré de caractéristique clinique prédictive de l'efficacité clinique de la TGK, ni du risque de radionécrose. La variation de la BED n'était pas associée à l'efficacité clinique ou au risque de radionécrose. Nous avons cependant trouvé une corrélation négative forte et statistiquement significative entre les volumes des thalamus homolatéral et controlatéral à la lésion de thalamotomie et l'amélioration du tremblement de l'hémicorps traité. Nous avons également trouvé des corrélations positives significatives, bien que plus modérées, entre les épaisseurs corticales de régions cérébrales pré-frontales homolatérales (gyrus orbitaux antérieur, latéral et postérieur) et controlatérales (gyrus rectus) et l'amélioration des échelles d'évaluation du tremblement (TETRAS-performance) et de son retentissement fonctionnel (TETRAS-ADL). En IRM fonctionnelle, les patients ayant présenté une amélioration importante du tremblement après la TGK présentaient des différences de connectivité entre des structures de la voie cérébello-thalamo-corticale comparativement aux autres patients.

1. Un volume thalamique plus petit est associé à un meilleur contrôle du tremblement de l'hémicorps traité

Il s'agit du résultat principal de cette étude avec une corrélation forte (score de corrélation supérieur à 0,7). Les images IRM disponibles en pratique courante ne permettent pas de visualiser les contours du noyau ViM, et son volume présumé est déduit du volume thalamique. Sa localisation est estimée à partir de repères anatomiques proches du thalamus ([Annexe 1](#)). Cette estimation est basée sur des données statistiques, et pourrait ne pas tenir compte de manière parfaite des variations anatomiques de chaque individu.

Une hypothèse permettant d'expliquer ce résultat serait que le volume recevant la dose de radiation ionisante, qui est de la même taille chez tous les patients traités par TGK (collimateur de 4 mm), aurait plus de chances de recouvrir l'ensemble du noyau ViM lorsque la taille du thalamus est moindre. Il est intéressant de noter que l'étude menée par Tuleasca et al en 2018 avait montré une corrélation positive entre la taille de la lésion de thalamotomie (mesurée sur des IRM post-thérapeutiques) et la baisse du score TSTH, un score évaluant le tremblement de la main traitée.¹⁹

Des études complémentaires utilisant des images IRM de plus haut champ magnétique (IRM 7 Tesla) capables d'identifier les contours de ce noyau, ou utilisant un atlas permettant de segmenter les différents noyaux thalamiques, pourraient conforter ou infirmer cette hypothèse du meilleur recouvrement du noyau ViM par la lésion radio-induite. Il est important de noter que les volumes utilisés lors de cette analyse sont rapportés au volume intracrânien. Afin de renforcer la pertinence de notre hypothèse, il serait également nécessaire de vérifier que cette corrélation existe également avec les volumes thalamiques bruts. Ce résultat, s'il est conforté par d'autres études, pourrait ouvrir vers d'autres recherches cherchant à déterminer une taille de collimateur optimale pour chaque patient, qui serait dépendante du volume thalamique.

Ce résultat conforte l'hypothèse d'une voie cérébello-thalamo-corticale génératrice du TE, dans laquelle le noyau ViM serait un des relais principaux. Effectivement, un meilleur recouvrement de ce noyau par la lésion radio-induite semble améliorer l'efficacité clinique du traitement par TGK.

Ce résultat n'était pas retrouvé lors des analyses de corrélation avec l'amélioration des sections *performance* et *ADL* de l'échelle TETRAS. Effectivement, l'amélioration des

items spécifiques à l'hémicorps traité de la section *performance* pourrait être un reflet plus direct de l'effet de la TKG, et donc plus sensible pour détecter une variation de l'efficacité de ce traitement. Par ailleurs, les populations étudiées n'étaient pas identiques entre les différentes analyses de corrélation, ce qui peut également expliquer la discordance des résultats.

2. Une épaisseur corticale plus importante de certaines régions préfrontales est corrélée à une régression plus importante du handicap lié au TE

Une épaisseur corticale plus importante des gyrus orbitaux antérieur, postérieur et latéraux homolatéraux à la lésion était associée à une plus forte amélioration des valeurs obtenues aux sections *ADL* et *performance* de l'échelle TETRAS. Cette corrélation n'était pas retrouvée lors des analyses de corrélation basées sur l'amélioration des items spécifiques de l'hémicorps traité. Les corrélations étaient ici plus faibles (scores de corrélation entre 0,4 et 0,6) que celles impliquant les volumes thalamiques. Il se pourrait que nous n'ayons pas eu une puissance suffisante pour montrer cette corrélation lors des analyses se basant sur les items spécifiques d'un hémicorps, du fait d'un nombre de données moindre. Ces gyrus font partie du cortex orbitofrontal, une région corticale connue pour son rôle dans certaines fonctions exécutives (planification, prise de décision) et dans la gestion des affects.³⁵ Par ailleurs, il a été décrit que le TE est associé à la présence de déficits cognitifs légers dans les domaines attentionnels, exécutifs et mnésiques. L'existence de ces déficits pourraient, selon certains auteurs, suggérer un mécanisme neurodégénératif lentement progressif à l'origine du TE.³⁶ Nous pourrions faire l'hypothèse que les patients présentant une préservation de la trophicité corticale orbitofrontale présenteraient une forme moins évoluée de TE, plus limitée au

tremblement. Ils répondraient ainsi mieux à la TGK, qui intervient sur un réseau principalement moteur. A contrario, les patients atteints de TE avec une extension des lésions vers les aires non-motrices pourraient avoir une sémiologie plus complexe, incluant des symptômes cognitivo-comportementaux, qui serait donc moins accessible à la TGK. L'association entre l'épaisseur corticale au sein du cortex orbitofrontal et l'amélioration suite à la TGK reste cependant à confirmer par d'autres études.

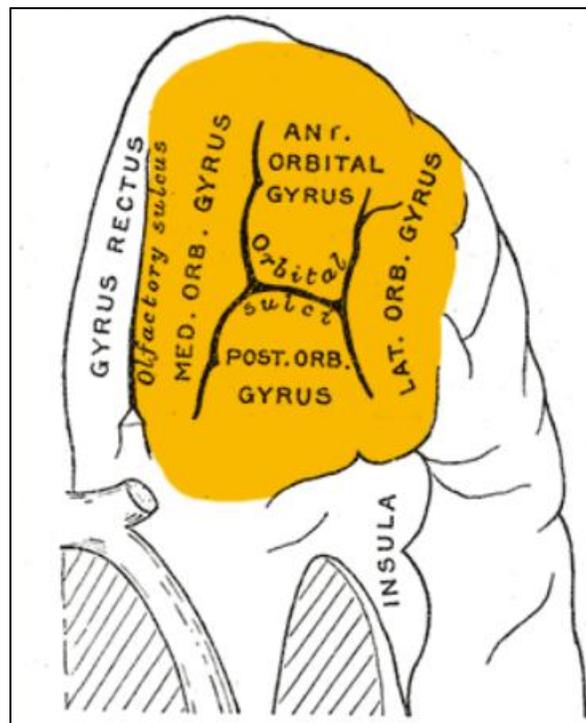


Figure 11 - Dessin représentatif du cortex orbitofrontal, situé en position antérieure et sur la face inférieure du cortex préfrontal. Dessin d'après Gray, domaine Public, via Wikimedia Commons.

3. Des différences de connectivité fonctionnelle au sein du réseau cérébello-thalamo-cortical semblent associées à une meilleure réponse clinique

Une étude cherchant à établir la somatotopie du cervelet par stimulation peropératoire *in vivo* de cervelets humains rapporte que les mouvements du membre supérieur et du chef sont provoqués par des stimulations en regard des lobules V, VI et VIIb.³⁷ Dans notre

étude, les patients fortement améliorés présentaient une connectivité fonctionnelle plus importante entre les lobules cérébelleux IV-V, VI, et VII. Ceci renforce l'hypothèse d'un réseau cérébello-thalamo-cortical générateur du tremblement, qui dans le TE prédomine aux membres supérieurs et au chef. Une lésion du noyau ViM, qui reçoit les efférences de ces lobules, permettrait donc de mieux traiter la cause du tremblement chez les patients pour lesquels la connectivité au sein de ce réseau est plus forte.

Les patients fortement améliorés présentaient une connectivité fonctionnelle moins importante entre les lobules cérébelleux IV et V et les gyrus pré- et post-centraux controlatéraux. Ces gyrus sont le siège des cortex moteur primaire et cortex somato-sensoriel. Ce résultat peut être mis en lien avec une étude de Pohl et al. en 2022, qui étudie les modifications en IRM fonctionnelle avant et après traitement chez des patients atteints d'un TE pris en charge par thalamotomie par MRgFUS. Cette étude montrait une réduction d'activité significative au sein des cortex moteur primaire et somato-sensoriel controlatéraux, vermis homolatéral et lobules cérébelleux IV, V et VI homolatéraux après thalamotomie.³⁸ Un des mécanismes de la thalamotomie serait donc de réduire les liens fonctionnels au sein du réseau cérébello-thalamo-cortical. Ces résultats pourraient suggérer que les patients présentant une connectivité plus faible entre le cortex moteur et le cervelet avant traitement bénéficieraient mieux de cet effet. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent reste cependant incertain. Si ces résultats venaient à être confirmés, de prochaines études pourraient être envisagées cherchant à établir des seuils de connectivité fonctionnelle au sein des structures du réseau cérébello-thalamo-cortical permettant éventuellement de prédire à l'échelon individuel la réponse attendue d'un patient à la TgK. Une étude longitudinale serait alors nécessaire.

4. La BED ne semble pas associée à l'efficacité de la TGK ou au risque de radionécrose

A notre connaissance, notre étude est le premier travail scientifique cherchant à déterminer l'impact des variations de BED sur l'efficacité de la TGK et son risque de radionécrose. Sur la durée de notre étude, les sources de Cobalt-60 ont été changées une fois, entre mai et novembre 2017. Les durées d'exposition aux radiations ionisantes variaient entre 47,3 et 70,0 minutes, et les valeurs estimées de BED administrée aux patients variaient entre 4415 et 4894 Gy_{2,47}. Ces valeurs sont moindres que celles retrouvées dans une autre étude ayant mesuré la BED en thalamotomie *Gamma Knife*, qui variait entre 5050 et 6891 Gy_{2,47}, pour une durée moyenne de traitement de 80 minutes.³⁹

Les analyses statistiques concernant la BED étaient toutes négatives. On note cependant que les BED étaient en moyenne plus élevées dans le groupe radionécrose (z-score à 0,24 versus 0,03 dans l'autre groupe), bien que ce résultat ne soit pas significatif. Nous avons recueilli 8 cas de radionécrose. A cause d'un effectif trop faible, nous avons donc un manque de puissance pour chercher une association entre BED et radionécrose. Il est donc difficile de conclure définitivement à l'absence de lien entre la BED et la radionécrose devant la présence d'une erreur de second type (risque beta). D'autres études incluant un plus grand nombre de patients ayant présenté une radionécrose après TGK pourraient être utiles afin de compléter nos résultats.

La prévalence de la radionécrose dans notre étude était de 10,4%, soit un taux plus élevé que dans d'autres études rétrospectives ayant des effectifs similaires, qui rapportent des

taux compris entre 4% et 6%.¹³ Cette différence pourrait être liée à un délai de suivi moyen parfois plus court que dans notre étude, à l'absence de suivi IRM post-thérapeutique systématique, ou au hasard.⁴⁰ Nous avons noté que les cas de radionécrose sont survenus chez des patients opérés au sein de deux périodes : entre novembre 2017 et octobre 2018, puis entre juin et octobre 2020. Cette étude n'a pas permis de trouver d'élément pouvant expliquer cette répartition temporelle des cas de radionécrose. Néanmoins ce résultat souligne l'importance d'un suivi clinique et radiologique étroit après TGK afin de dépister et de traiter précocement ces complications, qui peuvent être pourvoyeuses de séquelles importantes. Ce résultat rappelle également que la décision de proposer un traitement par TGK doit prendre en compte ce risque non négligeable. Ce traitement doit concerner des patients ayant un tremblement réellement réfractaire aux thérapeutiques médicamenteuses et dont l'impact fonctionnel est significatif.

5. Atouts et limites de cette étude, perspectives de travail

Une des forces de cette étude est l'effectif de patients inclus. Effectivement, le CHU de Lille fait partie des trois centres pratiquant la TGK en France, avec l'Hôpital de la Timone à Marseille et le CHU de Toulouse. Notre centre recrute donc les patients atteints d'un TE réfractaire issus d'un large bassin de population. Cette étude bénéficie également d'un protocole de prise en charge des patients comprenant la réalisation systématique d'une IRM fonctionnelle. Elle présente également quelques limites, notamment la présence de données manquantes concernant les évaluations quantitatives du tremblement avant et après thalamotomie, en particulier les données caractérisant le tremblement de l'hémicorps traité. La puissance statistique est donc diminuée

relativement au nombre de patients inclus. Du fait de ces données manquantes, les populations de patients étudiées différaient en fonction du critère de jugement (score latéralisé, échelle TETRAS...). Cet élément pourrait contribuer au fait que les résultats d'imagerie anatomique différaient en fonction du score analysé. Cependant, la prise en compte de l'échelle CGI-I a permis d'évaluer le degré de réponse clinique chez l'ensemble des patients inclus, bien que les détails de l'échelle TETRAS ne soient pas toujours disponibles. Par ailleurs, au vu du faible nombre de patients de notre cohorte ayant présenté une radionécrose, nous avons peu de puissance statistique pour rechercher des facteurs prédictifs de sa survenue. Une étude ultérieure de ces facteurs chez les patients traités par TGK au sein de notre centre pourrait être intéressante afin de bénéficier d'un plus grand effectif.

Les résultats obtenus concernant l'effet du volume thalamique pourraient ouvrir la porte vers des modifications de la pratique courante. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer la corrélation négative entre volume thalamique et efficacité de la TGK. Il serait également intéressant d'évaluer, via des imageries IRM du plus haut champ magnétique, la réponse clinique en fonction de la qualité du recouvrement du ViM par le volume irradié. A terme, de telles études pourraient amener à une réévaluation de la taille et de la méthode de ciblage du volume irradié lors d'une TGK, relativement aux particularités anatomiques du patient traité.

CONCLUSION

Notre étude suggère que le volume thalamique pourrait être un prédicteur fiable de l'efficacité clinique de la TGK chez les patients pris en charge pour un TE. Elle suggère également que les bons répondeurs à la TGK présenteraient une connectivité fonctionnelle plus importante entre les lobules cérébelleux ainsi qu'une connectivité fonctionnelle fronto-cérébelleuse plus faible. Les différences de réponse à la TGK parmi les patients atteints de TE pourraient être également liées à une hétérogénéité concernant le degré d'évolution de la pathologie et ses mécanismes physiopathologiques. Aucun facteur prédictif d'une radionécrose n'a été identifié dans cette étude, bien que la petite taille d'effectif ait limité les analyses. La BED reste un marqueur prometteur. Des études complémentaires permettant une cartographie plus précise du thalamus chez les patients traités par TGK ou incluant plus de patients ayant présenté une radionécrose seront nécessaires afin de confirmer nos hypothèses, et potentiellement d'adapter nos pratiques cliniques.

ANNEXES

Annexe 1 : Détermination de la cible de thalamotomie. Le segment reliant les commissures antérieures et postérieures est tracé (axe y). Puis les médiatrices de ce segment dans les axes cranio-caudal (axe x) et droite-gauche (axe z) sont tracées. La commissure postérieure correspond à l'origine de ce repère orthogonal. Le point P , situé 1 mm en avant et 2 mm au-dessus de la commissure postérieure est repéré. Puis à partir de ce point la cible se trouve à $(11+V)/2$ mm du point P en suivant l'axe z dans la direction du thalamus traité. V représente la largeur du troisième ventricule sur la coupe axiale comprenant le point P .

Volumétrie cérébrale : association avec la CGI-I			
ROI	Amélioration importante (n = 50)	Absence d'amélioration importante (n = 24)	p-value
Volume thalamique moyen normalisé (DS)			
Thalamus homo.	0.37 (0.04)	0.39 (0.04)	0.22
Thalamus contro.	0.37 (0.04)	0.38 (0.05)	0.14
Epaisseur corticale moyenne normalisée (DS)			
Pôle frontal homo.	0.0194 (0.0035)	0.0194 (0.0024)	0.94
Pôle frontal contro.	0.0202 (0.0037)	0.0195 (0.0035)	0.47
Gyrus rectus homo.	0.0261 (0.0045)	0.0260 (0.0046)	0.90
Gyrus rectus contro.	0.0259 (0.0048)	0.0252 (0.0046)	0.56
Gyrus frontal operculaire inférieur homo.	0.0154 (0.0025)	0.0148 (0.0028)	0.38
Gyrus frontal operculaire inférieur contro.	0.0155 (0.0033)	0.0151 (0.0027)	0.62
Gyrus frontal orbital inférieur homo.	0.0186 (0.0033)	0.0174 (0.0040)	0.21
Gyrus frontal orbital inférieur contro.	0.0189 (0.0037)	0.0186 (0.0042)	0.75
Gyrus frontal triangulaire inférieur homo.	0.0162 (0.0035)	0.0156 (0.0027)	0.42
Gyrus frontal triangulaire inférieur contro.	0.0172 (0.0034)	0.0171 (0.0038)	0.91
Cortex frontal médial homo.	0.0274 (0.0043)	0.0274 (0.0040)	1.00
Cortex frontal médial contro.	0.0281 (0.0035)	0.0276 (0.0038)	0.62
Gyrus frontal moyen homo.	0.0197 (0.0033)	0.0195 (0.0034)	0.79
Gyrus frontal moyen contro.	0.0204 (0.0034)	0.0201 (0.0035)	0.57
Gyrus orbital antérieur homo.	0.0271 (0.0036)	0.0265 (0.0038)	0.53
Gyrus orbital antérieur contro.	0.0261 (0.0036)	0.0254 (0.0032)	0.41
Gyrus orbital latéral homo.	0.0228 (0.0035)	0.0211 (0.0036)	0.08
Gyrus orbital latéral contro.	0.0238 (0.0038)	0.0227 (0.0038)	0.25
Gyrus orbital moyen homo.	0.0255 (0.0028)	0.0256 (0.0024)	0.90
Gyrus orbital moyen contro.	0.0252 (0.0027)	0.0251 (0.0029)	0.92
Gyrus orbital postérieur homo.	0.0273 (0.0037)	0.0265 (0.0040)	0.44
Gyrus orbital postérieur contro.	0.0272 (0.0032)	0.0272 (0.0034)	0.98
Gyrus précentral homo.	0.0138 (0.0015)	0.0141 (0.0024)	0.98
Gyrus précentral contro.	0.0137 (0.0018)	0.0145 (0.0023)	0.12
Segment moyen du gyrus précentral homo.	0.0150 (0.0030)	0.0145 (0.0026)	0.55
Segment moyen du gyrus précentral contro.	0.0147 (0.0027)	0.0149 (0.0023)	0.82
Aire sous-calleuse homo.	0.0206 (0.0046)	0.0198 (0.0026)	0.47
Aire sous-calleuse contro.	0.0190 (0.0043)	0.0188 (0.0044)	0.87
Gyrus frontal supérieur homo.	0.0179 (0.0024)	0.0182 (0.0031)	0.70
Gyrus frontal supérieur contro.	0.0183 (0.0027)	0.0176 (0.0025)	0.29
Segment moyen du gyrus frontal supérieur homo.	0.0234 (0.0040)	0.0231 (0.0029)	0.75
Segment moyen du gyrus frontal supérieur contro.	0.0244 (0.0036)	0.0237 (0.0033)	0.29
Cortex moteur supplémentaire homo.	0.0205 (0.0035)	0.0199 (0.0030)	0.55
Cortex moteur supplémentaire contro.	0.0212 (0.0031)	0.0206 (0.0026)	0.48
Gyrus post-central homo.	0.0097 (0.0016)	0.0102 (0.0020)	0.21
Gyrus post-central contro.	0.0095 (0.0018)	0.0101 (0.0018)	0.21
Segment moyen du gyrus post-central homo.	0.0087 (0.0020)	0.0090 (0.0026)	0.91

Segment moyen du gyrus post-central contro.	0.0087 (0.0032)	0.0093 (0.0033)	0.66
---	-----------------	-----------------	------

Annexe 2 - Comparaison des volumes thalamiques et épaisseurs corticales cérébrales (exprimés en pourcentage de l'épaisseur corticale totale) des régions d'intérêt entre les patients ayant présenté une « amélioration importante » et les patients ayant présenté une « absence d'amélioration importante ».

Epaisseurs corticales cérébelleuses normalisées : association avec la CGI-I				
ROI	Amélioration importante (n = 50)	Absence d'amélioration importante (n = 24)	p-value	p-value corrigée pour FDR
Lobule V homo.	4.46 (0.16)	4.37 (0.15)	0.026	0.676
Crus I homo.	4.18 (0.18)	4.14 (0.19)	0.164	0.903
Lobule III contro.	2.94 (0.36)	2.86 (0.30)	0.236	0.903
Crus II contro.	4.14 (0.24)	4.09 (0.25)	0.347	0.903
Lobule VIII B homo.	4.30 (0.26)	4.24 (0.33)	0.403	0.903
Lobule X contro.	2.21 (0.41)	2.30 (0.41)	0.403	0.903
Lobule VII B homo.	4.25 (0.23)	4.31 (0.20)	0.444	0.903
Lobules I-II homo.	1.38 (0.35)	1.40 (0.32)	0.455	0.903
Lobule IV contro.	4.39 (0.23)	4.34 (0.24)	0.487	0.903
Lobule VI contro.	4.50 (0.17)	4.45 (0.16)	0.491	0.903
Lobule IX contro.	3.49 (0.42)	3.63 (0.46)	0.503	0.903
Crus I contro.	4.18 (0.23)	4.24 (0.22)	0.541	0.903
Lobule X homo.	2.36 (0.41)	2.41 (0.39)	0.545	0.903
Lobule VIII A contro.	4.32 (0.19)	4.31 (0.18)	0.562	0.903
Lobule VII B contro.	4.30 (0.20)	4.31 (0.24)	0.607	0.903
Lobule V contro.	4.35 (0.24)	4.32 (0.16)	0.611	0.903
Lobule IV homo.	4.46 (0.18)	4.37 (0.15)	0.625	0.903
Lobule IX homo.	3.39 (0.44)	3.46 (0.40)	0.699	0.957
Lobules I-II contro.	1.41 (0.37)	1.39 (0.33)	0.827	0.959
Lobule III homo.	3.01 (0.33)	3.00 (0.30)	0.837	0.959
Crus II homo.	4.00 (0.29)	4.01 (0.25)	0.862	0.959
Lobule VIII B contro.	4.28 (0.24)	4.31 (0.27)	0.867	0.959
Lobule VIII A homo.	4.27 (0.20)	4.29 (0.18)	0.887	0.959
Lobule VI homo.	4.53 (0.15)	4.51 (0.12)	0.949	0.959

Annexe 3 - Comparaison des épaisseurs corticales cérébelleuses (exprimées en pourcentage de l'épaisseur corticale cérébelleuse totale) de régions d'intérêt entre les patients ayant présenté une « amélioration importante » et les patients ayant présenté une « absence d'amélioration importante ».

Volumétrie cérébrale : association avec le risque de radionécrose			
	Radionécrose (n = 6)	Absence de radionécrose (n = 66)	p-value
Volume thalamique moyen normalisé (DS)			
Thalamus homo.	0.39 (0.03)	0.38 (0.04)	0.25
Thalamus contro.	0.39 (0.03)	0.37 (0.04)	0.144
Epaisseur corticale moyenne normalisée (DS)			
Pôle frontal homo.	0.0181 (0.0026)	0.0195 (0.0032)	0.61
Pôle frontal contro.	0.0188 (0.0042)	0.0201 (0.0035)	0.79
Gyrus rectus homo.	0.0244 (0.0033)	0.0263 (0.0046)	0.88
Gyrus rectus contro.	0.0250 (0.0047)	0.0258 (0.0047)	0.94
Gyrus frontal operculaire inférieur homo.	0.0141 (0.0019)	0.0153 (0.0027)	0.65
Gyrus frontal operculaire inférieur contro.	0.0147 (0.0020)	0.0156 (0.0032)	0.63
Gyrus frontal orbital inférieur homo.	0.0153 (0.0034)	0.0184 (0.0035)	0.37
Gyrus frontal orbital inférieur contro.	0.0183 (0.0027)	0.0189 (0.0039)	0.93
Gyrus frontal triangulaire inférieur homo.	0.0153 (0.0026)	0.0161 (0.0031)	0.87
Gyrus frontal triangulaire inférieur contro.	0.0178 (0.0028)	0.0173 (0.0036)	0.375
Cortex frontal médial homo.	0.0268 (0.0035)	0.0274 (0.0042)	0.49
Cortex frontal médial contro.	0.0281 (0.0048)	0.0280 (0.0034)	0.29
Gyrus frontal moyen homo.	0.0195 (0.0038)	0.0197 (0.0032)	0.477
Gyrus frontal moyen contro.	0.0204 (0.0043)	0.0204 (0.0033)	0.396
Gyrus orbital antérieur homo.	0.0259 (0.0040)	0.0270 (0.0036)	0.68
Gyrus orbital antérieur contro.	0.0269 (0.0026)	0.0258 (0.0035)	0.68
Gyrus orbital latéral homo.	0.0190 (0.0026)	0.0226 (0.0035)	0.07
Gyrus orbital latéral contro.	0.0228 (0.0045)	0.0236 (0.0037)	0.88
Gyrus orbital moyen homo.	0.0267 (0.0033)	0.0254 (0.0026)	0.25
Gyrus orbital moyen contro.	0.0243 (0.0032)	0.0252 (0.0027)	0.74
Gyrus orbital postérieur homo.	0.0261 (0.0025)	0.0272 (0.0038)	0.74
Gyrus orbital postérieur contro.	0.0275 (0.0032)	0.0271 (0.0032)	0.48
Gyrus précentral homo.	0.0149 (0.0028)	0.0138 (0.0017)	0.292
Gyrus précentral contro.	0.0151 (0.0034)	0.0139 (0.0018)	0.18
Segment moyen du gyrus précentral homo.	0.0155 (0.0032)	0.0149 (0.0029)	0.51
Segment moyen du gyrus précentral contro.	0.0158 (0.0032)	0.0148 (0.0026)	0.51
Aire sous-calleuse homo.	0.0198 (0.0012)	0.0204 (0.0042)	0.15
Aire sous-calleuse contro.	0.0177 (0.0041)	0.0190 (0.0043)	0.19
Gyrus frontal supérieur homo.	0.0184 (0.0051)	0.0180 (0.0022)	1.00
Gyrus frontal supérieur contro.	0.0178 (0.0034)	0.0181 (0.0025)	0.69
Segment moyen du gyrus frontal supérieur homo.	0.0229 (0.0027)	0.0233 (0.0037)	0.47
Segment moyen du gyrus frontal supérieur contro.	0.0237 (0.0025)	0.0242 (0.0035)	0.349
Cortex moteur supplémentaire homo.	0.0205 (0.0037)	0.0204 (0.0033)	0.509
Cortex moteur supplémentaire contro.	0.0201 (0.0031)	0.0211 (0.0029)	0.94
Gyrus post-central homo.	0.0104 (0.0026)	0.0098 (0.0016)	0.435
Gyrus post-central contro.	0.0101 (0.0019)	0.0098 (0.0018)	0.331
Segment moyen du gyrus post-central homo.	0.0097 (0.0038)	0.0088 (0.0021)	0.552
Segment moyen du gyrus post-central contro.	0.0120 (0.0049)	0.0087 (0.0028)	0.355

Annexe 4 - Comparaison des volumes thalamiques et épaisseurs corticales cérébrales de régions d'intérêt entre les patients ayant présenté une radionécrose et les patients indemnes de radionécrose.

Épaisseurs corticales cérébelleuses normalisées : association avec le risque de radionécrose				
ROI	Radionécrose (n = 6)	Absence de radionécrose (n = 66)	p-value	p-value corrigée
Lobules I-II contro.	1.38 (0.34)	1.34 (0.48)	0.378	0.648
Lobules I-II homo.	1.36 (0.34)	1.28 (0.48)	0.431	0.690
Lobule III contro.	2.90 (0.31)	2.81 (0.40)	0.736	0.803
Lobule III homo.	3.00 (0.30)	3.00 (0.33)	0.536	0.715
Lobule IV contro.	4.38 (0.18)	4.26 (0.34)	0.736	0.803
Lobule IV homo.	4.44 (0.16)	4.52 (0.23)	0.160	0.427
Lobule V contro.	4.34 (0.18)	4.26 (0.12)	0.680	0.803
Lobule V homo.	4.43 (0.16)	4.45 (0.15)	0.910	0.910
Lobule VI contro.	4.50 (0.15)	4.40 (0.17)	0.488	0.715
Lobule VI homo.	4.54 (0.14)	4.48 (0.12)	0.910	0.910
Crus I contro.	4.22 (0.23)	4.29 (0.26)	0.536	0.715
Crus I homo.	4.18 (0.15)	4.20 (0.22)	0.666	0.803
Crus II contro.	4.13 (0.24)	4.22 (0.29)	0.354	0.648
Crus II homo.	3.97 (0.29)	4.13 (0.17)	0.303	0.606
Lobule VII B contro.	4.29 (0.21)	4.33 (0.27)	0.111	0.333
Lobule VII B homo.	4.23 (0.21)	4.40 (0.24)	0.047	0.235
Lobule VIII A contro.	4.24 (0.20)	4.37 (0.19)	0.049	0.235
Lobule VIII A homo.	4.29 (0.19)	4.40 (0.20)	0.061	0.244
Lobule VIII B contro.	4.26 (0.24)	4.44 (0.33)	0.045	0.235
Lobule VIII B homo.	4.23 (0.28)	4.46 (0.30)	0.026	0.235
Lobule IX contro.	3.56 (0.45)	3.66 (0.57)	0.223	0.487
Lobule IX homo.	3.43 (0.43)	3.53 (0.43)	0.190	0.456
Lobule X contro.	2.19 (0.40)	2.41 (0.44)	0.095	0.326
Lobule X homo.	2.35 (0.45)	2.74 (0.29)	0.004	0.096

Annexe 5 - Comparaison des épaisseurs corticales cérébelleuses de régions d'intérêt entre les patients ayant présenté une radionécrose et les patients indemnes de radionécrose.

REFERENCES

- ¹ Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:S92–6.
- ² Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. 2019;l4485.
- ³ Schnitzler A, Münks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord*. 2009;24(11):1629–35.
- ⁴ Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(9):378.
- ⁵ Ondo W, Hashem V, LeWitt PA, Pahwa R, Shih L, Tarsy D, et al. Comparison of the Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale and the Essential Tremor Rating Assessment Scale. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(1):60–5.
- ⁶ Elble R, Comella C, Fahn S, Hallett M, Jankovic J, Juncos JL, et al. Reliability of a new scale for essential tremor. *Mov Disord*. 2012;27(12):1567–9.
- ⁷ Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. 2019;l4485.
- ⁸ Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J*. 2020;96(1132):84–93.
- ⁹ Louis ED, Rios E, Henchcliffe C. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings: Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):882–4.
- ¹⁰ Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(9):615–20.
- ¹¹ Harris M, Steele J, Williams R, Pinkston J, Zweig R, Wilden JA. MRI-guided laser interstitial thermal thalamotomy for medically intractable tremor disorders: Laser Interstitial Thermal Thalamotomy. *Mov Disord*. 2019;34(1):124–9.
- ¹² Dieckmann K, Dunavoelgyi R, Langmann G, Ma R, Poetter R, Schmutzer M, et al. Stereotactic Radiotherapy of Uveal Melanoma. In: *Clinical Ophthalmic Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 201–8.
- ¹³ Martínez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review: International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines. *J Neurosurg*. 2018;130(2):1–12.

-
- ¹⁴Tuleasca C, Paddick I, Hopewell JW, Jones B, Millar WT, Hamdi H, et al. Establishment of a therapeutic ratio for Gamma Knife radiosurgery of trigeminal neuralgia: The critical importance of biologically effective dose versus physical dose. *World Neurosurg.* 2020;134:e204–13.
- ¹⁵ Millar WT, Hopewell JW, Paddick I, Lindquist C, Nordström H, Lidberg P, et al. The role of the concept of biologically effective dose (BED) in treatment planning in radiosurgery. *Phys Med.* 2015;31(6):627–33.
- ¹⁶ Tuleasca C, Peciu-Florianu I, Leroy H-A, Vermandel M, Faouzi M, Reyns N. Biologically effective dose and prediction of obliteration of unruptured arteriovenous malformations treated by upfront Gamma Knife radiosurgery: a series of 149 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2020;134(6):1901–11.
- ¹⁷ Balossier A, Tuleasca C, Cortet-Rudelli C, Soto-Ares G, Levivier M, Assaker R, et al. Gamma Knife radiosurgery for acromegaly: Evaluating the role of the biological effective dose associated with endocrine remission in a series of 42 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(3):424–33.
- ¹⁸ 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.* 2018;137(5):500–8.
- ¹⁹ Tuleasca C, Witjas T, Van 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 (Wien).* 2018;160(3):603–9.
- ²⁰ Ondo WG, Pascual B, Tremor Research Group. Tremor Research Group Essential Tremor Rating Scale (TETRAS): Assessing impact of different item instructions and procedures. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020;10(0):36.
- ²¹ Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007;4(7):28–37.
- ²² José V. Manjón and Pierrick Coupe. volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics.* 2016.
- ²³ Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351–6.
- ²⁴ Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW, Moodie CA, Isik AI, Erramuzpe A, et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods.* 2019;16(1):111–6.

-
- ²⁵ Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*. 2009;48(1):63–72.
- ²⁶ Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002;17(2):825–41.
- ²⁷ Cox RW, Hyde JS. Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR Biomed*. 1997;10(4–5):171–8.
- ²⁸ Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage*. 2015;112:267–77.
- ²⁹ Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*. 2007;37(1):90–101.
- ³⁰ Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125–41.
- ³¹ Muschelli J, Nebel MB, Caffo BS, Barber AD, Pekar JJ, Mostofsky SH. Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *Neuroimage*. 2014;96:22–35.
- ³² 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(3):968–80.
- ³³ Jones B, Hopewell JW. Modelling the influence of treatment time on the biological effectiveness of single radiosurgery treatments: derivation of “protective” dose modification factors. *Br J Radiol*. 2018;20180111.
- ³⁴ Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J Royal Statistical Soc Ser B Methodol* 1995; 57: 289–300.
- ³⁵ Rudebeck PH, Rich EL. Orbitofrontal cortex. *Curr Biol*. 2018;28(18):R1083–8.
- ³⁶ Bermejo-Pareja F. Essential tremor--a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat Rev Neurol*. 2011;7(5):273–82.
- ³⁷ Mottolese C, Richard N, Harquel S, Szathmari A, Sirigu A, Desmurget M. Mapping motor representations in the human cerebellum. *Brain*. 2013;136(Pt 1):330–42.
- ³⁸ Pohl EDR, Upadhyay N, Kobeleva X, Purrer V, Maurer A, Keil VC, et al. Coherent structural and functional network changes after thalamic lesions in essential tremor. *Mov Disord*. 2022;37(9):1924–9.

³⁹ Kann BH, Yu JB, Stahl JM, Bond JE, Loisel C, Chiang VL, et al. The impact of cobalt-60 source age on biologically effective dose in high-dose functional Gamma Knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2016;125(Suppl 1):154–9.

⁴⁰ Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era: Clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(4):713–8.

AUTEUR : Nom : BARRIOL

Prénom : Romain

Date de soutenance : 3 octobre 2022

Titre de la thèse : Identification de facteurs prédictifs de la réponse clinique suite à une thalamotomie par Gamma Knife pour un tremblement essentiel

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Neurologie*

DES + FST/option : *Neurologie*

Mots-clés : Tremblement essentiel, thalamotomie, Gamma Knife, dose équivalente biologique

RESUME

Contexte : La thalamotomie par Gamma Knife est un traitement de seconde intention du tremblement essentiel permettant une amélioration du tremblement chez 80% des patients. Elle expose cependant à un risque de radionécrose. Nous manquons ce jour de facteurs prédictifs de l'amélioration clinique et de la tolérance de ce traitement.

Objectif : Cette étude vise à déterminer des facteurs démographiques, cliniques, d'imagerie ou liés à l'intervention prédictifs de la réponse clinique et de la tolérance après une thalamotomie par Gamma Knife.

Méthode : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective des patients ayant bénéficié d'une thalamotomie par Gamma Knife entre février 2015 et janvier 2021. Des données démographiques, cliniques et d'imagerie anatomique et fonctionnelle pré-thérapeutiques ont été recueillies. Une valeur de dose équivalente biologique (BED) reçue au moment de la thalamotomie a été calculée pour chaque patient. Des analyses de comparaison de groupes « amélioration » et « absence d'amélioration » et de corrélation à l'échelle TETRAS ont été réalisées.

Résultats : Une corrélation négative forte existait entre le volume du thalamus irradié et l'amélioration du tremblement de l'hémicorps traité. Une épaisseur corticale plus importante de certaines régions du cortex orbitofrontal était significativement corrélée, de façon plus modérée, à l'amélioration de l'échelle TETRAS. Les patients présentant une amélioration clinique importante suite à la thalamotomie présentaient une connectivité fonctionnelle significativement plus importante entre les lobules cérébelleux impliqués dans le réseau cérébello-thalamo-cortical.

Conclusion : Nous avons identifié des critères d'imagerie anatomiques et fonctionnels pré-thérapeutiques associés à une meilleure réponse clinique à la thalamotomie par Gamma Knife. Ces résultats confortent l'hypothèse d'un réseau cérébello-thalamo-cortical à l'origine du tremblement. A terme, ces résultats, s'ils sont confirmés par des travaux ultérieurs, pourraient amener à adapter le volume ou la localisation de la lésion de thalamotomie aux caractéristiques morphologiques du thalamus irradié.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Nicolas CARRIERE, Monsieur le Docteur Gustavo TOUZET,
Monsieur le Docteur Loïc DURON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume CAREY