

Faculté de médecine et médecine dentaire

**Stimulation cérébrale profonde du VIM
sous anesthésie générale : une étude
monocentrique.**

Auteur : Arthur Dumont.

Promoteurs : Pr. Christian Raftopoulos, Dr. Dorota Tassigny.

Lecteurs : Pr. Anne Jeanjean, Pr. Thierry Duprez, Dr. Maxime Delavallée.

Année académique 2018-2019

Master 180 en médecine à finalité spécialisée

RESUME SCIENTIFIQUE

INTRODUCTION

La stimulation cérébrale profonde du VIM est reconnue comme une technique de choix dans le traitement des tremblements essentiels réfractaires. La particularité de notre série est la réalisation de l'intervention sous anesthésie générale, procédure encore largement sous représentée dans la littérature jusqu'à présent.

METHODE

Sept patients souffrants de tremblements essentiels réfractaires ainsi qu'un patient souffrant d'une maladie de Parkinson ont été opérés entre mars 2014 et mars 2017 dans le service de neurochirurgie des Cliniques Universitaires Saint-Luc Bruxelles. Analyse de l'efficacité post-opératoire sur le contrôle des tremblements et leur impact dans la vie quotidienne, des effets secondaires et des complications relevés.

RESULTATS

Sept des huit patients rapportent une amélioration globale sur leur qualité de vie. Quantitativement, l'efficacité sur les tremblements est estimée par les patients à 74,4%, avec 75% d'amélioration sur la vie sociale, 72,5% sur l'alimentation et 57,5% sur l'écriture. Quatre patients ont présentés des effets secondaires en lien avec la stimulation; 2 dysarthries légères et 2 troubles de l'équilibre, ataxie à la marche. Deux complications ont été recensées : 1 hématorne intra-parenchymateux frontal gauche nécessitant un drainage chirurgical mais avec récupération neurologique complète à 4 mois post-opératoire et 1 fracture d'électrode à un an post-opératoire nécessitant son remplacement mais avec rétablissement du contrôle des tremblements.

CONCLUSION

Malgré le nombre limité de patients repris dans notre série, l'amélioration observée chez nos patients, précédemment non améliorés par les traitements médicamenteux, est très encourageante.

SCIENTIFIC SUMMARY

INTRODUCTION

Deep brain stimulation of the MIV is recognized as a technique of choice in the treatment of refractory essential tremors. The particularity of our series is the realization of the operation under general anesthesia, a procedure still largely under-represented in the literature until now.

METHOD

Seven patients suffering from refractory essential tremors as well as one patient suffering from Parkinson's disease were operated on between March 2014 and March 2017 in the neurosurgery department of Cliniques Universitaires Saint-Luc Bruxelles. Analysis of the post-operative effectiveness of the control of tremors and their impact on daily life, side effects and complications identified.

OUTCOMES

Seven of the eight patients report an overall improvement in their quality of life. Quantitatively, the effectiveness on tremors is estimated by patients at 74.4%, with 75% improvement on social life, 72.5% on diet and 57.5% on writing. Four patients had side effects related to stimulation; 2 mild dysarthria and 2 balance disorders/walking ataxy. Two complications were identified: 1 left frontal intraparenchymal hematoma requiring surgical drainage but with complete neurological recovery at 4 months post-operatively and 1 electrode fracture at one year post-operatively requiring replacement but with restoration of tremor control.

CONCLUSION

Despite the limited number of patients in our series, the improvement observed in our patients, previously not improved by drug treatments, is very encouraging.

Table des matières

I) INTRODUCTION.....	4
I.1) Description anatomique et fonctionnelle du VIM.....	4
I.2) Pathologies associées au VIM.....	5
I.3) Le tremblement d'attitude ou essentiel : explications et indications chirurgicales	6
I.4) La maladie de Parkinson.....	7
I.5) Revue de la littérature	7
I.6) Objectifs du travail.....	10
II) MATERIEL ET METHODE	10
II.1) Matériel	10
II.2) Procédure chirurgicale et follow-up	10
III) RESULTATS.....	13
III.1) Population	13
III.2) Procédure chirurgicale.....	14
III.3) Suivi post-opératoire	15
IV) DISCUSSION	18
IV.1) Choix de la cible – Type d'anesthésie	18
IV.2) L'efficacité à court, moyen et long terme.....	19
IV.3) Les effets secondaires liés à la stimulation.....	20
IV.4) Les complications opératoires.....	21
IV.5) Le suivi du matériel.....	22
IV.6) Les tremblements Parkinsoniens.....	22
IV.7) Limites et biais et l'étude.....	23
IV.8) Perspectives d'avenir	23
V) CONCLUSION	25
VI) BIBLIOGRAPHIE.....	26

I) INTRODUCTION

I.1) Description anatomique et fonctionnelle du VIM

Le thalamus est un volumineux noyau qui se situe dans le diencéphale, dans la paroi latérale du 3ème ventricule, bilatéralement. C'est un important centre relais pour le triage des influx afférents sensoriels (à l'exception de l'olfaction) à destination d'aires spécifiques du cortex cérébral. Il reçoit aussi des informations descendantes du cortex lui-même et d'autres noyaux profonds pour l'organisation des mouvements.

Le thalamus est divisé par une fine lame de substance blanche appelée « lame médullaire interne » (contenant les noyaux intra-laminaires). On note une division antérieure, latérale, médiale et postérieure, comportant chacune divers noyaux thalamiques (Figure 1). Le thalamus dans son ensemble est entouré d'une fine lame de substance blanche appelée « lame médullaire externe », en continuité avec la substance réticulée ascendante du tronc cérébral.

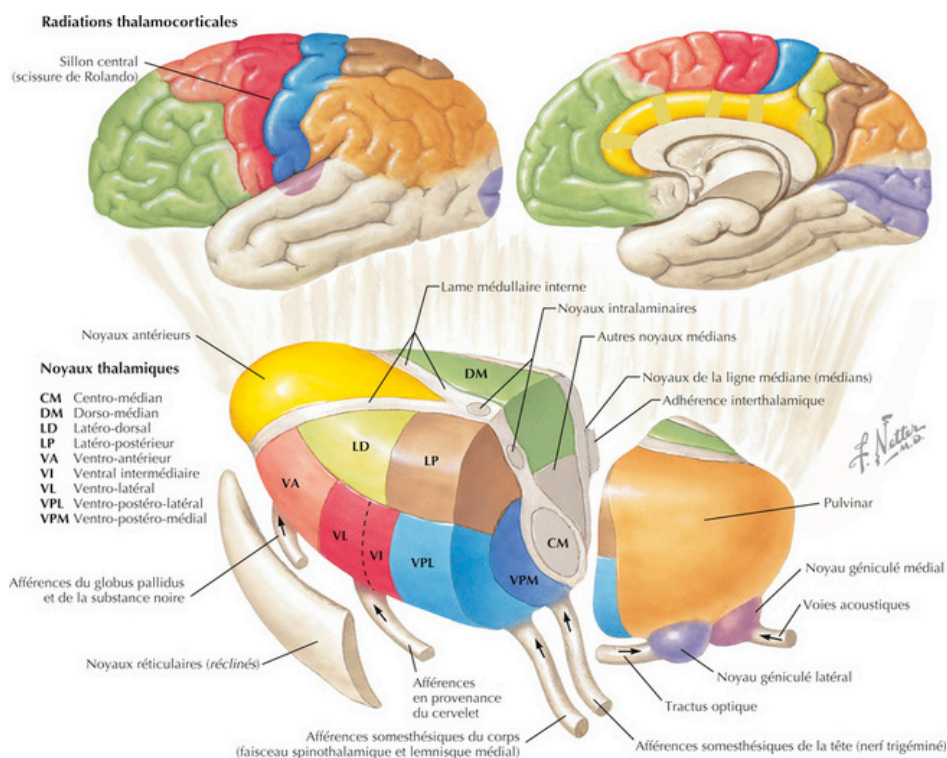


Figure 1. Anatomie interne du thalamus.

Le VIM, noyau ventral intermédiaire du thalamus, se situe dans la division latérale, antérieurement aux noyaux ventro-postéro-médian et ventro-postéro-latéral et postérieurement au noyau ventro-latéral. C'est un petit noyau composé de larges neurones reliant le cervelet au cortex cérébral moteur (voie cérébello-thalamo-corticale, ou plus précisément le faisceau dentato-rubro-thalamique) (Figure 2) et qui joue un rôle important dans le contrôle du mouvement [1].

I.2) Pathologies associées au VIM

Une augmentation anormale de l'activité des neurones thalamiques du VIM serait responsable des troubles du contrôle moteur et du tremblement observé lors des mouvements. Le VIM est dès lors apparu comme une cible de choix pour traiter un tremblement réfractaire par stimulation électrique à haute fréquence [1-3].

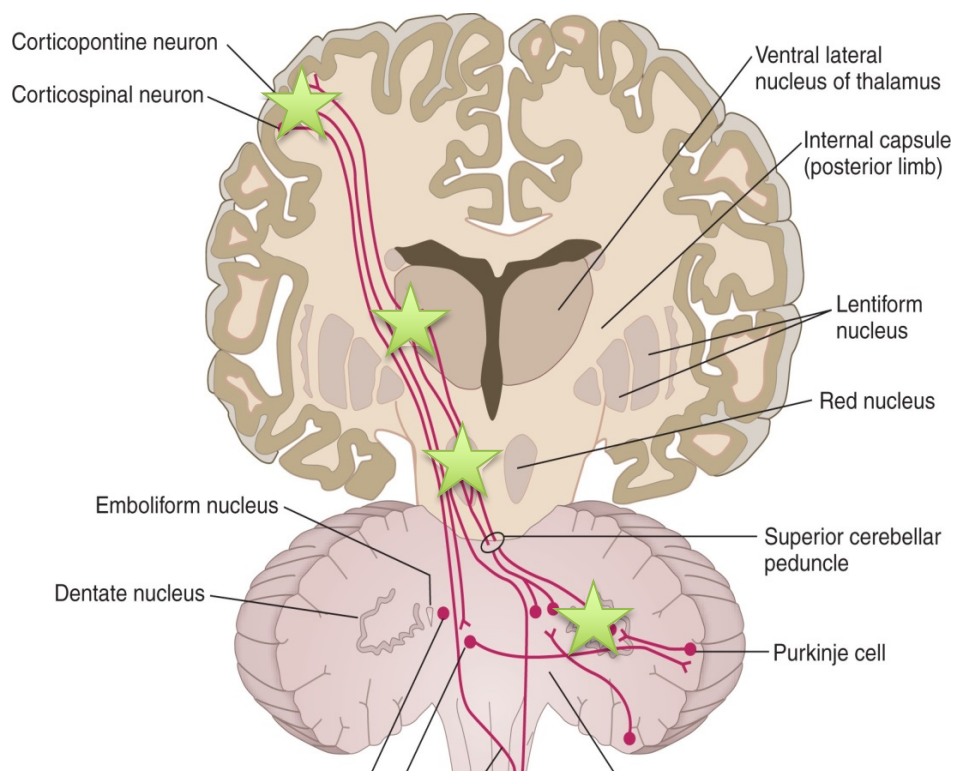


Figure 2. Faisceau dentato-rubro-thalamique (DRT).

I.3) Le tremblement d'attitude ou essentiel : explications et indications chirurgicales

Le tremblement essentiel est un tremblement d'action, rapide (5-9Hz), qui touche principalement les membres supérieurs (chez 95% des patients) avec comme plainte principale des patients un tremblement des mains. Plus rarement, il peut toucher les membres inférieurs (environ dans 20% des cas). La tête peut être affectée dans 1/3 des cas et la voix dans 12%. Lorsque le tremblement est très sévère cela peut se répercuter jusqu'au niveau du tronc mais cela reste exceptionnel (5% des cas) [4].

Le tremblement doit être primaire afin que l'on parle de tremblement essentiel, mais un tremblement similaire peut être secondaire à la prise de certains médicaments ou autres affections diverses (hyperthyroïdie, maladie de Wilson, neuropathie périphérique, syndrome de sevrage, etc).

C'est une affection qui peut s'avérer gênante voire invalidante pour la vie professionnelle, sociale ou quotidienne du patient, de plus que l'amplitude du tremblement sera d'autant plus grande que le degré de liberté du mouvement est grand.

La prévalence de cette affection peut atteindre jusqu'à 5% de la population [4,5], avec autant d'hommes que de femmes touchés, et l'incidence augmente avec l'âge pour les survenues sporadiques mais on note cependant des formes familiales avec début précoce chez l'enfant. L'évolution est généralement lente et peut prendre des années voire des décennies, cela commence au niveau des mains et peut s'étendre progressivement.

Pour ce qui est du traitement, celui-ci est uniquement symptomatique donc il ne faut pas traiter le tremblement sans gêne fonctionnelle. En première intention, on utilise généralement le Propranolol à des doses de 60 à 320 mg/j. En deuxième intention, la Primidone à doses faibles et progressivement augmentées si nécessaire. En cas de tremblement réfractaire, on peut recourir à deux autres médicaments : la Gabapentine étant la seule active sur le tremblement orthostatique et les benzodiazépines qui sont efficaces mais pour un trouble aigu comme un stress ou autre, mais pas en chronique compte tenu du risque de pharmacodépendance [4].

Pour les patients réfractaires à toutes ces mesures, se produisant jusqu'à 55% des cas, il reste une option thérapeutique, celle qui nous intéresse dans ce travail, la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence ou « Deep Brain Stimulation » qui consiste à implanter une électrode dans le noyau VIM du thalamus [5-7].

I.4) La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative de la substance noire, idiopathique, avec un âge moyen d'apparition de 55 ans et touchant autant les hommes que les femmes. Elle est caractérisée classiquement par quatre symptômes moteurs : akinésie, rigidité, tremblement de repos et instabilité posturale [8].

Chez les patients atteints de tremblements de repos de manière isolée ou prédominante (avec une composante akinéto-rigide à l'arrière-plan) et réfractaires au traitement médicamenteux bien conduit, on peut être amené à proposer une stimulation cérébrale profonde du VIM [9].

I.5) Revue de la littérature

Dans la littérature, dans la majorité des séries relatives à l'implantation du VIM chez les patients atteints de tremblements essentiels, les interventions sont réalisées sans anesthésie générale [2,9-11]. Le patient, alors éveillé, collabore lors de l'intervention afin de juger en per-opératoire de l'efficacité de la stimulation sur le tremblement. L'anesthésie générale n'est ensuite utile qu'à la tunnelisation des électrodes et à l'implantation du boîtier en sous-cutané. Dans la littérature, des études comparatives sont réalisées sur l'efficacité et la sûreté de la procédure éveillée versus sous anesthésie générale [12,13]. Il en ressort que la procédure sous anesthésie générale est une méthode aussi efficace et aussi sûre que la méthode classique. L'amélioration des tremblements ainsi que le nombre d'effets secondaires et de complications opératoires sont significativement semblables.

En termes d'efficacité, suivant les études, l'amélioration globale des tremblements varie entre 41% et 85% [5,10]. Notons, que le pourcentage d'amélioration et de satisfaction décroît généralement au cours du suivi post-opératoire. Dans la littérature les chiffres n'objectivent plus que 40% à 50% d'amélioration au-delà de 5 ans de suivi en général [5,6,11]. Afin d'expliquer cette perte progressive du contrôle du tremblement, plusieurs hypothèses ont été avancées : 1) le développement d'une tolérance à la stimulation ; 2) une

mauvaise indication opératoire (tremblement secondaire, par ex.) ; 3) l'évolution de la maladie [2,5,6,11].

Dans le but d'une évaluation plus précise, des scores ont été proposés pour évaluer la sévérité des tremblements ainsi que leur impact dans la vie quotidienne : Score de Fahn-Tolosa-Marin ; Score TRS (Tremor Rating Scale) ; Questionnaire QUEST (Quality of Life in Essential Tremor). Les résultats observés sont similaires à ceux décrits précédemment avec une amélioration allant de 37,2% à 80,4% [6,11]. Par ailleurs, la majorité des auteurs rapportent la nécessité de devoir augmenter les intensités de stimulation avec le temps pour garder un contrôle satisfaisant sur les tremblements, au prix d'accroître le nombre d'effets secondaires observés [5,6,9,11]. Un score plus spécifique relatif à l'écriture/le graphisme a également été analysé avec une amélioration allant de 51% à 69,7% après suivi moyen de plus de 55 mois [9,11]. Un autre score plus spécifique analysant l'impact sur les membres supérieurs mit en évidence une amélioration supérieure à 80% à 6 ans [5]. Pour les tremblements touchant le chef et la voix, une amélioration similaire peut aussi être observée mais lors de stimulation bilatérale du VIM [5,7].

Dans la maladie de Parkinson, on note des améliorations globales allant jusqu'à 85% en cas de stimulation unilatérale, et jusqu'à 100% en cas de stimulation bilatérale durant la période post-opératoire immédiate [9]. Cependant, comme observé en cas de tremblements essentiels, un phénomène de tolérance s'installe avec diminution de l'efficacité au cours du temps ; on ne note plus que 66% d'efficacité globale après 5 ans de suivi post-opératoire. Aussi, les scores utilisés dans le Parkinson comme le UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ne sont quant à eux pas améliorés, voire se détériorent au cours du suivi, au vu de l'inefficacité de la technique sur les composantes akinéto-rigides de la maladie [9].

Concernant les effets secondaires observés, il est important de préciser que ces derniers varient fortement en fonction de l'intensité de stimulation. Les résultats repris ont été signalés lors d'une stimulation permettant un contrôle satisfaisant des tremblements [5,6,9]. Les principaux effets secondaires rapportés pratiquement dans toutes les séries sont la dysarthrie et les troubles de l'équilibre ou ataxie à la marche. Le pourcentage de dysarthrie varie entre 20,1% à 65% selon les séries [10,12]. Le taux d'instabilité à la marche

varie entre 19% à 86% [6,10]. Une attention particulière est mise sur le fait que ces effets sont surtout observés lors d'une stimulation bilatérale [6,12,14]. Le pourcentage global d'effets secondaires lors d'une stimulation bilatérale est d'environ 50% chute à seulement 30% en stimulation unilatérale [12]. L'existence concomitante d'une dysarthrie et d'un trouble de l'équilibre est de 5% à 16,6% en cas de stimulation unilatérale et de 16,7% à 42,9% en cas de stimulation bilatérale [6,12]. Par ailleurs, des paresthésies sont décrites chez 23% à 46,2% des patients [9,10]. Enfin, certains effets secondaires sont plus rares ou rapportés plus isolément dans les séries, comme par exemple des céphalées (11,8% à 35%), de la dysgueusie (31%), de l'inconfort au niveau de la langue (15%), une baisse de la coordination (15% à 23%) ou encore un changement de l'état mental (9,1% - 24,2%) [9,10,12].

En termes de complications, il faut distinguer les problèmes liés au matériel des complications liées à l'intervention chirurgicale. Parmi les complications relatives à l'implantation des électrodes, on retrouve les hémorragies cérébrales dans 0 à 3% dans cas [12,13,15]. Notons que la plupart de ces saignements sont localisés sur les trajets des électrodes (extra-thalamiques) et sont bien délimités et rarement associés à des répercussions cliniques [13]. Les infections de plaies ou de matériel sont rapportées dans 0 à 8,8% des cas, nécessitant parfois une reprise chirurgicale de la plaie voire même l'ablation du système associée à une antibiothérapie intraveineuse prolongée [11,15]. D'autres problèmes liés au matériel sont également cités, comme une migration (0-23%) ou une fracture (0 à 11,7%) de l'électrode, avec nécessité de révision chirurgicale dans 27% des cas [6,9,11]. Les migrations nécessitent un recalibrage via une nouvelle intervention. On ne retrouve pas toujours de causes à ces migrations, bien que parfois on retrouve une notion de trauma avec choc sur le système, ou plus rarement l'existence d'un phénomène expansif comme une tumeur cérébrale nouvelle [6].

I.6) Objectifs du travail

L'objectif de ce travail est de rapporter et d'analyser par rapport à la littérature l'efficacité, les complications et les effets secondaires d'une stimulation cérébrale profonde du VIM, implantée sous anesthésie générale, chez les patients souffrants de tremblements essentiels réfractaires aux traitements médicamenteux dans notre centre.

II) MATERIEL ET METHODE

II.1) Matériel

Notre série inclut tous les patients atteints de tremblements essentiels, réfractaires aux traitements médicamenteux, ayant bénéficiés d'une stimulation cérébrale profonde du VIM entre mars 2014 et mars 2017 dans le service de neurochirurgie des Cliniques Universitaires Saint-Luc Bruxelles, ainsi qu'un patient souffrant d'une maladie de Parkinson à symptomatologie prédominante au niveau des tremblements.

Chaque patient a tout d'abord bénéficié d'une pluri-thérapie médicamenteuse contre les tremblements. Seuls les patients résistants à la pluri-thérapie médicamenteuse et gardant une importante impotence fonctionnelle et sociale ont été retenus comme candidats potentiels. Une fois les risques et bénéfices expliqués aux patients, l'intervention a eu lieu après avoir obtenu le consentement éclairé du patient.

II.2) Procédure chirurgicale et follow-up

La procédure se prépare une semaine avant le jour de l'intervention. Le patient réalise une IRM haute définition (3 Tesla) qui va servir au targeting indirect du noyau VIM. Dans notre centre, les procédures se déroulent sous anesthésie générale. La procédure débute par le placement du cadre de stéréotaxie (Figure 3). Le patient réalise ensuite un

scanner cérébral coupes fines. Ensuite, après fusion des images obtenues avec l'IRM pré-opératoire, on calcule les coordonnées stéréotaxiques. La procédure débute par la réalisation d'incisions frontales centrées sur le point d'entrée planifié. Un trou de trépan est réalisé au moteur de chaque côté et une petite cupule de maintien est fixée sur le crâne par deux vis. Cette cupule permettra de bloquer la position de l'électrode une fois mise en place. On procède donc à l'insertion des électrodes (Figure 4) et lorsqu'elles sont implantées, leurs emplacements sont contrôlés à l'aide d'une fluoroscopie 3D intra-opératoire (Artis Zeego II, Siemens, figure 5). Les images ainsi obtenues sont fusionnées avec les images de l'IRM pré-opératoire de manière à confirmer la superposition de l'électrode au niveau de la cible. Dès cette confirmation obtenue, les électrodes sont tunnelisées puis connectées aux extensions ; elles-mêmes connectées au boîtier de stimulation (Activa PC ; Medtronic). La stimulation sera initiée 48-72 heures après l'opération et sera ajustée en fonction de l'efficacité mais aussi en fonction de la tolérance aux effets secondaires observés. Notons que certains patients peuvent bénéficier d'une stimulation interleaving, signifiant que 2 plots de localisation différente sur l'électrode se répartissent l'intensité de stimulation, contrairement à la stimulation classique où un seul plot de l'électrode est utilisé pour émettre son influx, cette stratégie est utilisée dans certains cas afin de tenter de limiter les effets secondaires.

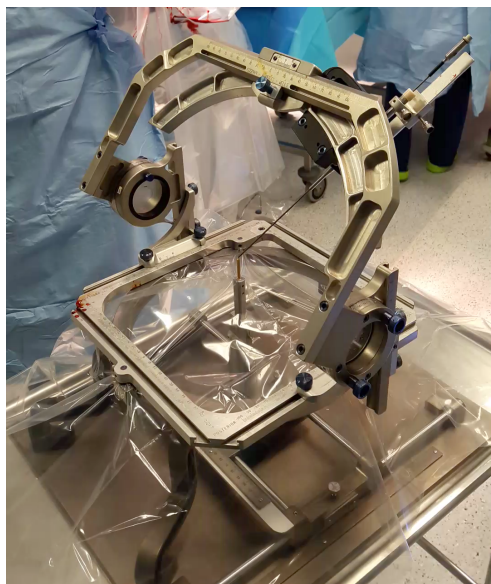


Figure 3. Cadre de stéréotaxie.

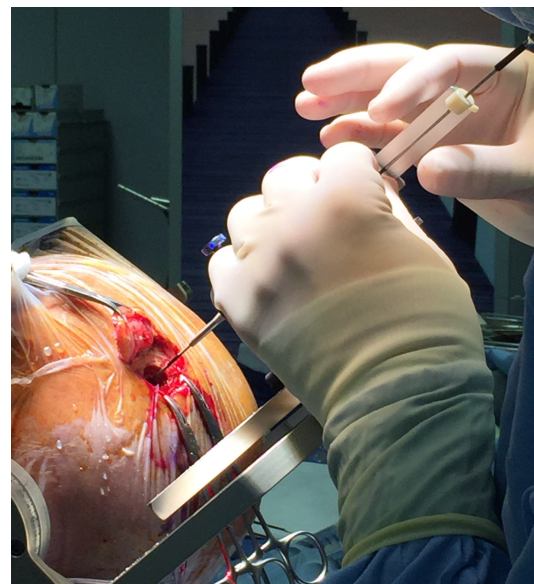


Figure 4. Insertion d'une électrode.

Toutes les complications opératoires présentées seront relevées : infection, hémorragie, migration ou fracture de l'électrode. Tous les effets secondaires en lien avec la stimulation seront répertoriés : des paresthésies, une dysarthrie, un trouble de la marche avec instabilité posturale ou autres effets moins fréquents.

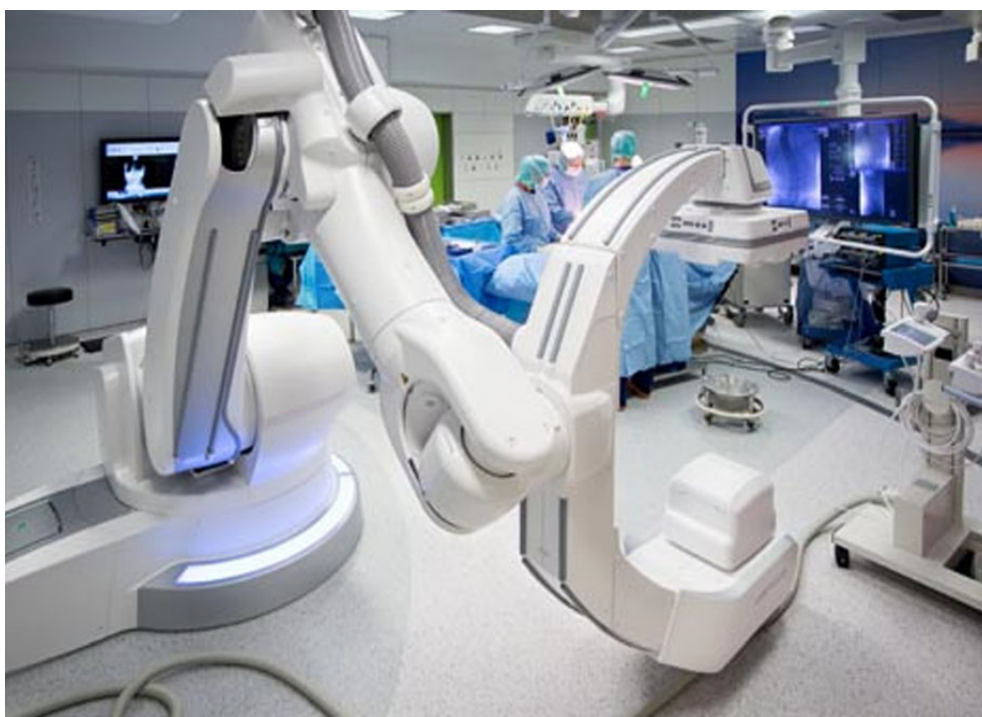


Figure 5. Fluoroscopie robotisée 3D

III) RESULTATS

III.1) Population

Huit patients ont été inclus dans cette étude (Tableau 1). Parmi eux, on note cinq hommes et trois femmes, l'âge moyen était de 66,6 ans, allant de 48 à 78 ans. Trois patients ont rapporté des tremblements essentiels chez d'autres membres de leur famille. Les premiers symptômes de tremblements sont apparus pour tous entre 45 et 68 ans, et en moyenne à l'âge de 56,4 ans. Les patients ont attendus en moyenne 11,9 ans avant d'avoir recours à la chirurgie mais cela varie de 2 à 18 ans. Au moment de l'opération, les patients avaient entre 1 et 2 médicaments contre leurs tremblements. Précisons que parmi ces huit patients, 7 d'entre eux étaient atteints de tremblements essentiels, et un patient présentait un tremblement de repos réfractaire dans le cadre d'une maladie de Parkinson.

Tous les patients présentaient des tremblements au niveau des membres supérieurs, 3 au niveau des membres inférieurs, 3 au niveau de la tête et seulement 2 au niveau des cordes vocales (rapportés comme une voix chevrotante).

TABLEAU 1. POPULATION	
Âge moyen (min-max) (ans)	66,6 (48 -78)
Sexe ratio H/F	5/3
Histoire du tremblement (moyenne, min-max)	
Antécédents familiaux ^(a)	3
Âge lors des premiers symptômes (ans)	56,4 (45-68)
Durée avant chirurgie (ans)	11,9 (2-18)
Nombres de médicaments au moment de l'opération	1,5 (1-2)
Type de tremblement	
Tremblement essentiel	7
Maladie de Parkinson	1
Localisation du tremblement	
Membres supérieurs	8
Membres inférieurs	3
Tête	3
Cordes vocales	2

^(a): Trois patients ont rapportés des tremblements essentiels chez d'autres membres de leur famille.

III.2) Procédure chirurgicale

Concernant l'opération (Tableau 2), tous les patients souffrants de tremblements essentiels (7) ont bénéficié d'une implantation d'électrodes bilatérale (au niveau des 2 VIM), et le patient atteint de tremblement parkinsonien (au niveau du membre supérieur droit) a bénéficié d'une implantation unilatérale au niveau du VIM gauche. L'opération avec implantation unilatérale a durée 130 minutes. Le temps moyen de procédure pour les implantations bilatérales a été de 239 minutes (entre 173 et 343 minutes).

En terme de complications, on rapporte la survenue d'un hématome intra-parenchymateux frontal gauche (extra-thalamique) de 43 x 58 x 47mm, identifié en post-opératoire immédiat suite à une altération de la conscience (Glasgow Coma Scale 7/15) ainsi

qu'une hémiparésie droite chez une patiente. Elle a bénéficié du drainage immédiat de cet hématome. Les suites post-opératoires immédiates ont été marquées par une récupération de l'état de conscience avec un GCS (Glasgow Coma Scale) à 11/15 ; une régression de l'hémiparésie à 2/5 prédominant au membre supérieur ainsi que des troubles phasiques. Lors du contrôle post-opératoire à un mois, la patiente présentait une hémiparésie à 4/5 ainsi qu'une légère dysphasie résiduelle. Quatre mois post-opératoire, on note une récupération neurologique complète.

TABLEAU 2. CARACTERISTIQUES OPERATOIRES

Type d'opération	
Unilatérale	1
Bilatérale	7
Temps opératoire moyen (minutes)	
Unilatéral	130
Bilatéral (min-max)	239 (173-343)
Complications	
Hématome intra-parenchymateux ^(a)	1

^(a) : Hématome frontal gauche extra-thalamique (43x58x47mm) ; GCS 7/15, hémiparésie droite (2/5) et aphasie. Drainage en urgence. Un mois après : hémiparésie droite (4+/5) et légère dysphasie. Récupération complète à 4 mois.

III.3) Suivi post-opératoire

La période de suivi moyenne post-opératoire est de 28,7 mois, mais s'étendant de 14 à 50 mois (Tableau 3). Au cours de ce suivi, on note un seul événement indésirable. Il s'agit de la fracture d'une électrode. Le patient a bénéficié du remplacement non compliqué de cette électrode. Au niveau des paramètres de stimulation, on note une intensité de stimulation moyenne de 3,2 Volts pour les électrodes mises en place au niveau du VIM gauche, et de 2,9 Volts pour celles à droite. De plus, sur les 8 patients, 4 bénéficient d'une stimulation interleaving.

Ensuite, concernant l'efficacité, l'impact fonctionnel de l'opération sur le tremblement de nos patients, ces derniers rapportent une amélioration globale sur leurs tremblements de 74,4%, en comparaison à leur état pré-opératoire. Plus précisément, concernant l'amélioration dans leur quotidien, ils estiment une amélioration dans leur vie sociale de 3/4 (75%), pour leur alimentation de 2,9/4 (72,5%) et sur leur écriture de 2,3/4 (57,5%). Par ailleurs, 7 patients (87,5%) disent avoir une qualité de vie améliorée et 1 rapporte néanmoins une diminution de l'efficacité sur le contrôle des tremblements avec le temps.

Concernant le score utilisé dans l'amélioration des tâches de la vie quotidienne, 0 correspond à une absence complète d'amélioration des tremblements et 4 à une amélioration totale avec arrêt des tremblements.

Les effets secondaires observés sont proportionnels et relatifs à la stimulation thalamique. Nous n'avons rapportés ici que les effets secondaires persistants après adaptation de la stimulation pour chaque patient. Deux se plaignent de légère dysarthrie mais avec un langage restant tout à fait intelligible, deux se plaignent de troubles de l'équilibre, instabilité lors de la marche, mais tout en n'ayant pas besoin de recourir à un appareillage quelconque d'aide à la marche, et enfin deux ont rapporté de légers troubles mnésiques au cours de l'intervalle de suivi (patients âgés de 67 ans et de 81 ans).

TABLEAU 3. SUIVI POST-OPERATOIRE	
Temps de suivi moyen (min-max) (mois)	28,7 (14-50)
Paramètres de stimulation	
Voltage G/D, moyen, (V)	3.2/2.9
Interleaving ^(a)	4
Événements indésirables ^(b)	1
Impacts fonctionnels	
Amélioration globale, moyenne (%)	74,4
Amélioration dans les tâches quotidiennes, moyenne (0-4) ^(c)	
Vie sociale	3
Alimentation	2,9
Ecriture	2,3
Amélioration de la qualité de vie ^(d)	7
Effets secondaires relatifs à la stimulation	
Dysarthrie ^(e)	2
Instabilité ^(f)	2
Diminution efficacité de la mémoire ^(g)	2

G, Gauche; D, Droit; V, Volts

^(a): Quatre patients ont eu recours à une stimulation interleaving.

^(b): Une fracture d'électrode.

^(c): 0 correspondant à une absence complète d'amélioration et 4 à une amélioration totale avec arrêt des tremblements.

^(d): Sept patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie et un rapporte une détérioration suite à la perte de contrôle sur les tremblements avec le temps.

^(e): Deux patients rapportent une légère dysarthrie, le langage restant tout à fait intelligible.

^(f): Deux patients rapportent des troubles de l'équilibre, ataxie lors de la marche mais ne nécessitent pas d'appareillage d'aide à la marche.

^(g): Deux patients (67 ans, 81 ans) rapportent de légers troubles mnésiques lors du suivi.

IV) DISCUSSION

IV.1) Choix de la cible – Type d’anesthésie

Le VIM, est impliqué dans le contrôle et la coordination des mouvements de par le passage en son sein de la voie cérébello-thalamo-corticale. Dès lors, ce noyau a rapidement été évoqué comme une cible potentielle au traitement chirurgical des tremblements essentiels réfractaires. D’un point de vue anatomique, ce noyau est en étroite proximité avec les autres noyaux thalamiques, les noyaux gris de la base et la capsule interne. Cette conjonction associée à l’absence de possibilité d’identification directe sur une imagerie cérébrale de haute définition (IRM 3 Tesla) entraîne un ciblage difficile ainsi qu’un risque accru d’engendrer un certain nombre d’effets indésirables lors de la stimulation ; qu’ils soient dus au contrôle des mouvements du noyau VIM, ou à la stimulation par contiguïté des noyaux adjacents [1-3].

Dans la littérature, la plupart des interventions de stimulation cérébrale profonde du VIM se font avec la collaboration per-opératoire du patient [2,9-11]. Des tests de stimulations sont réalisés afin d’évaluer l’efficacité de la stimulation sur les tremblements mais aussi pour exclure l’apparition d’effets indésirables témoignant d’une complication opératoire ou d’un emplacement inadéquat des électrodes. Le recours à l’anesthésie générale ne se fait qu’en fin de procédure permettant la tunnelisation des électrodes ainsi que le placement du boîtier de stimulation. Dans notre centre, suite à l’amélioration de la qualité de l’imagerie pré-opératoire ainsi qu’à la possibilité de contrôle per-opératoire de la position des électrodes en utilisant la fluoroscopie 3D, depuis octobre 2013, la décision a été prise de réaliser l’intégralité de la procédure sous anesthésie générale. Les avantages de cette technique sont une réduction de la durée opératoire et donc du risque infectieux ; le confort du patient dont la collaboration reste souvent sub-optimale en chirurgie éveillée. Les arguments avancés à l’encontre de l’anesthésie générale sont que le contrôle clinique per-opératoire permet d’éviter les erreurs liées d’une distorsion des images, l’inadéquation du cadre ainsi qu’au « brain shift » lié à la perte de liquide céphalo rachidien [16].

Dans la littérature, les études reprenant une population opérée sous anesthésie générale, rapportent une efficacité ainsi qu'une sûreté significativement similaire que lors de la méthode avec patient éveillé [12-13]. Dans notre série, les résultats en termes d'efficacité, de complications et d'effets secondaires sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature.

IV.2) L'efficacité à court, moyen et long-terme

Dans notre série, sept des huit patients souffraient de tremblements essentiels bilatéraux, et un seul présentait un tremblement dans le décours d'une maladie de Parkinson, dans ce cas-ci unilatéral. Pour chaque patient, leurs tremblements avaient un impact significatif sur leur qualité de vie, que ce soit au niveau social, pour s'alimenter ou pour écrire.

Au contrôle post-opératoire de 3 mois, ainsi qu'après un an de stimulation, tous les patients ont rapporté une amélioration considérable sur leur qualité de vie. Une évaluation quantitative de l'amélioration des tremblements a été faite. Cette évaluation visait à évaluer le degré d'amélioration globale mais aussi dans les 3 domaines souvent impactés par l'évolution de la pathologie : social, alimentaire et l'écriture, après une durée moyenne de suivi de 28,7 mois. En terme de satisfaction globale, seul un patient nous a rapporté ne plus être satisfait de la stimulation suite à une perte d'efficacité. De manière quantitative, les patients estiment à 74,4% l'amélioration globale sur les tremblements. Ce résultat est similaire aux données rapportées dans la littérature, où les résultats en terme d'efficacité globale se trouvent entre les 41% et les 85% [5,10]. Dans le but d'expliquer l'insatisfaction au terme du suivi présenté chez un de nos patients, l'ensemble des études DBS VIM rapportent une baisse d'efficacité au cours du temps avec nécessité d'augmenter les intensités de stimulation pour tenter de garder un contrôle satisfaisant des tremblements [5,6,9,11]. Cette particularité se retrouve également chez nos patients, où il a fallu augmenter les intensités de stimulation au bout d'un an de près de 50%. La majorité des adaptations sont réalisées dans les 3 premiers mois post-opératoires. Cela est à mettre en lien avec une disparition progressive de l'effet thalamotomique ; effet engendrant une régression voire une disparition des tremblements en post-opératoire, avant même le début des stimulations

et ce surtout la première semaine suivant l'intervention, obtenu suite à l'implantation des électrodes dans le thalamus et mimant une micro-thalamotomie [2,6]. Ensuite, les intensités sont plus stables au cours du temps mais nécessitent tout de même encore des ajustements généralement plus fins à mettre en rapport avec une reprise d'activités précédemment rendues impossibles par la maladie.

Dans les différentes activités de la vie quotidienne, on voit que les résultats sont assez similaires avec une amélioration non négligeable de 75% de l'intervention sur la vie sociale des patients, ainsi que sur leur alimentation ; certains ne sachant même plus boire de verre d'eau avant l'intervention, peuvent maintenant manger de façon autonome. On note cependant un impact moindre sur l'écriture, mais tout de même significatif avec 57,5% d'amélioration (2,3/4). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de données spécifiques quant aux différents domaines concernés. Seules quelques études ont analysé les résultats sur les tremblements en général et l'impact sur l'écriture, le graphisme [9,11]. Elles soulignent également une moindre efficacité sur l'écriture, avec une amélioration des scores de tremblements globaux de 75% à 80,4% mais seulement de 51 à 69,7% des scores d'écriture [9,11].

IV.3) Les effets secondaires liés à la stimulation

Les principaux effets indésirables rapportés sont dus à la stimulation elle-même du noyau VIM. Que ce soit par les voies de coordination des mouvements s'y trouvant ou par la diffusion de la stimulation aux structures adjacentes comme le VPM (noyau ventro-postéro-médian), le VPL (noyau ventro-postéro-latéral), ou encore le VL (noyau ventro-latéral) et le LD (noyau latéral dorsal) [1-3]. La proximité avec la capsule interne joue aussi un rôle important, notamment dans l'explication de la dysarthrie [17]. De ce fait, ces effets sont contrôlables avec l'intensité de stimulation proposée aux patients, ou encore avec l'instauration d'une stimulation interleaving modifiant légèrement la localisation de stimulation dans le noyau VIM, tout cela à contrebalancer avec l'efficacité obtenue sur les tremblements.

Dans notre série, des paresthésies ont été rapportées de façon temporaire lors de la majoration de l'intensité de stimulation, ou lors de la remise en route du boîtier le matin par certains patients, mais aucun ne s'en est plaint de manière persistante, au long terme. Deux patients ont rapportés des troubles légers mais persistants de la parole. Il s'agit d'une dysarthrie légère n'ayant pas d'impact sur l'intelligibilité du discours. Deux patients ont rapportés des troubles de l'équilibre. Un patient s'est plaint d'une légère perte d'équilibre lors de la mise en station debout. Le second rapporte une instabilité légère permanente rendant difficile la marche sur un terrain accidenté ou la descente des escaliers. Enfin, deux patients de respectivement 67 et 81 ans ont noté des troubles mnésiques à court terme plus fréquents. A noter, aucun patient n'a rapporté à la fois une dysarthrie et un trouble de l'équilibre. En résumé, on note 50% d'effets secondaires persistants significatifs dans notre série ; 25% de dysarthrie et 25% de troubles de l'équilibre. Rappelons que lors d'une stimulation bilatérale, on voit dans la littérature jusqu'à 65% de dysarthrie, jusqu'à 86% de troubles de l'équilibre, instabilité à la marche, jusqu'à 42,9% de coexistence de ces deux effets et jusqu'à 46,2% de paresthésies [6,9].

IV.4) Les complications opératoires

Toute intervention présente des risques, a fortiori lors d'implantation de matériel étranger in vivo. Une infection de matériel ou une hémorragie cérébrale sont évidemment à redouter. Les complications possibles avec le matériel une fois implanté feront l'objet du point suivant.

Dans la littérature, les articles ne s'attardent que rarement sur ces complications. Cependant, on peut noter des hémorragies survenant dans 0 à 3% des cas et des infections de matériel et/ou de plaies en post-opératoire proche rapportées dans 0 à 8,8% des cas, avec nécessité dans certains cas de révision chirurgicale voire de remplacement de matériel [6,9,11-13,15]. Rappelons que dans la plupart des séries, cela concerne des interventions réalisées sans anesthésie générale [2,9-11].

Parmi nos patients, une seule complication opératoire a été rapportée. Il s'agit d'une hémorragie intra-parenchymateuse extra-thalamique frontale gauche nécessitant un drainage chirurgical. L'évolution clinique a ensuite été favorable avec une récupération neurologique complète à 4 mois. D'autre part, on ne note aucune complication infectieuse.

IV.5) Le suivi du matériel

Une fois implantées, les électrodes ne sont pas exemptes de risques. Ces dernières peuvent migrer ou se fracturer, nécessitant alors très souvent une nouvelle intervention de correction.

En ce qui concerne les problèmes liés au matériel, on note dans notre série une seule complication, s'agissant d'une fracture d'électrode (découverte dans un contexte de perte d'efficacité brutale sur le contrôle des tremblements ainsi que de plaintes de décharges électriques ressenties au niveau du stimlock) qui a nécessité une nouvelle intervention afin de remplacer l'électrode en question. Cette complication est survenue un an après la procédure initiale. L'intervention fût non compliquée avec rétablissement d'une efficacité similaire sur le contrôle des tremblements. Des révisions chirurgicales, survenant pour diverses raisons (migration/fracture d'électrode, infection de plaie et/ou de matériel), se voient jusque dans 27% des cas dans la littérature [6,9,11].

IV.6) Les tremblements Parkinsoniens

Seul un patient a bénéficié de l'implantation d'une électrode dans le noyau VIM du thalamus dans le cadre de sa maladie de Parkinson. Aucun effet n'est observé sur les composantes akinéto-rigides de la maladie, comme nous l'attendions et comme mentionné dans la littérature, avec progression de la maladie à ce niveau [9]. Cependant, si on s'intéresse aux tremblements de manière isolée, le patient est satisfait et rapporte une disparition complète de ses tremblements du membre supérieur. Aucun effet secondaire n'a jusqu'à présent été rapporté, mais il est important de souligner qu'il s'agit ici d'une stimulation unilatérale.

IV.7) Limites et biais de l'étude

Il est important de mentionner les différentes limites ainsi que les différents biais possibles en lien avec ce travail. Tout d'abord, nous avons un recul moyen de 28,7 mois. Cela suffit à mettre en évidence le phénomène de tolérance observé vis à vis de la stimulation et rapporté dans la littérature, surtout lors de la première année de stimulation, mais cette tolérance continue à impacter les résultats au fur et à mesure que le recul des études augmente [5,6,9,11]. Ensuite, notre cohorte de patients est restreinte, limitant la possibilité d'analyses statistiques poussées. De plus, ce travail ne comporte pas d'échelle d'analyse purement objective des tremblements. Les scores utilisés font appel au ressenti, à la subjectivité de chaque patient, mais aucune mesure par exemple de spiropgraphie d'amplitude exacte de tremblement ne fût évaluée lors du suivi des patients. Tout cela se doit d'être précisé et pris en compte pour interpréter au mieux nos résultats.

IV.8) Perspectives d'avenir

La stimulation cérébrale profonde lors de tremblements essentiels fait l'objet ces dernières années de plus en plus de recherches et analyses. L'intérêt en cette méthode est tel qu'il se voit étudié sous de multiples aspects. Des recherches se font de plus en plus sur la stimulation de la région sub-thalamique dans le cadre des tremblements essentiels, et les résultats ne sont pour l'instant pas moins efficaces que lors du ciblage du VIM [18,19]. Par ailleurs, un intérêt nouveau se fait pour la zona incerta, et plus précisément pour sa partie ventrale (cZi) [20,21]. Sa stimulation dans les tremblements essentiels est de plus en plus étudiée et les résultats sont intéressants ; d'une part on note une efficacité semblable, bien que moins bonne au long terme comparé à la stimulation du noyau VIM, d'autre part les effets secondaires observés sont légèrement différents avec moins de dysarthrie induite par la stimulation de la cZi, mais on note l'apparition nouvelle de troubles visuels [20,21].

D'autre part, dans l'optique d'améliorer encore plus l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde du noyau VIM du thalamus dans les tremblements essentiels

réfractaires, des moyens de limiter la tolérance observée envers la stimulation sont recherchés. Une solution avancée serait une stimulation alternée sur base hebdomadaire, qui permettrait de garder un contrôle suffisant sur les tremblements, tout en diminuant la tolérance et donc permettant d'accroître l'efficacité au long terme du geste. Cependant, les résultats à ce sujet sont peu nombreux et manquent encore actuellement de recul [22].

Enfin, les avancées dans le domaine de la neuroradiologie pourraient augmenter considérablement la précision des interventions de stimulation de cérébrale profonde. Rappelons que à l'heure actuelle, le noyau VIM n'est pas visualisable sur les imageries par résonance magnétique (IRM) de routine, ne dépassant pas 3 Tesla, et un ciblage indirect est donc nécessaire. Cependant, les résultats obtenus en recherche avec des IRM 7 Tesla avec pondération en fonction de la sensibilité permettent de visualiser directement le noyau VIM avec précision, et plus encore, permettent de le segmenter et pourraient donc fournir de nouvelles cibles thérapeutiques, encore plus précises [23]. Aucune étude de stimulation cérébrale profonde du noyau VIM ne fût encore réalisée avec de telles données, mais pourraient certainement voir le jour dans les années à venir.

V) CONCLUSION

La stimulation cérébrale profonde du VIM sous anesthésie générale est une méthode aussi sûre et efficace que la méthode traditionnelle avec collaboration per-opératoire du patient éveillé, reprise en grande majorité dans la littérature dans le traitement des tremblements essentiels réfractaires.

Notre série reprend 8 patients avec un suivi post-opératoire moyen de 28,7 mois. On note une amélioration de la qualité de vie chez sept des huit patients (87,5%). L'amélioration globale des tremblements est estimée à 74,4%, avec une amélioration de 75% dans la vie sociale, de 72,5% pour l'alimentation et enfin de 57,5% pour l'écriture. Concernant les effets secondaires, deux patients ont présenté une dysarthrie légère, deux ont présenté de légers troubles de l'équilibre, ataxie à la marche et deux ont rapporté de légers troubles mnésiques. Une seule complication opératoire a été recensée (hémorragie frontale gauche intra-parenchymateuse) nécessitant un drainage chirurgical mais avec récupération neurologique complète à 4 mois post-opératoire. Une complication liée au matériel a été observée à un an post-opératoire : une fracture d'électrode nécessitant son remplacement mais avec rétablissement d'une efficacité similaire sur le contrôle des tremblements.

Malgré le nombre limité de patients repris dans notre série, sous anesthésie générale, l'amélioration observée chez nos patients, précédemment non améliorés par les traitements médicamenteux, est très encourageante.

VI) BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Akram H, Dayal V, Mahlknecht P, Georgiev D, Hyam J, Foltynie T, et al. Connectivity derived thalamic segmentation in deep brain stimulation for tremor. *Neuroimage Clin.* 2018;18:130-42.
- [2] : Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* 1996;84(2):203-14.
- [3] : Pineda-Pardo JA, Martinez-Fernandez R, Rodriguez-Rojas R, Del-Alamo M, Hernandez F, Foffani G, et al. Microstructural changes of the dentato-rubro-thalamic tract after transcranial MR guided focused ultrasound ablation of the posteroventral VIM in essential tremor. *Hum Brain Mapp.* 2019.
- [4] : Basé sur le cours de neurologie du Professeur Anne Jeanjean à propos des tremblements essentiels, année académique 2016-2017.
- [5] : Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21(1):2-5.
- [6] : Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(5):567-72
- [7] : Sobstyl M, Zabek M. [Deep brain stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in the treatment of essential tremor]. *Neurol Neurochir Pol.* 2007;41(2):160-8.
- [8] : Basé sur le cours de neurologie du Professeur Anne Jeanjean à propos de la maladie de Parkinson, année académique 2016-2017.
- [9] : Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg.* 2006;104(4):506-12
- [10] : Borretzen MN, Bjerknes S, Saehle T, Skjelland M, Skogseid IM, Toft M, et al. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor - patient satisfaction and mortality. *BMC Neurol.* 2014;14:120.
- [11] : Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg.* 2010;112(6):1271-6.

- [12] : Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Evidente VGH, Moguel-Cobos G, et al. Intraoperative test stimulation versus stereotactic accuracy as a surgical end point: a comparison of essential tremor outcomes after ventral intermediate nucleus deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2018;129(2):290-8.
- [13] : Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Ponce FA. Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in "awake" and "asleep" deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2017;127(2):360-9.
- [14] : Becker J, Barbe MT, Hartinger M, Dembek TA, Pochmann J, Wirths J, et al. The Effect of Uni- and Bilateral Thalamic Deep Brain Stimulation on Speech in Patients With Essential Tremor: Acoustics and Intelligibility. *Neuromodulation*. 2017;20(3):223-32
- [15] : Wharen RE, Jr., Okun MS, Guthrie BL, Uitti RJ, Larson P, Foote K, et al. Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: A controlled clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;40:18-26.
- [16] : Carlson JD, McLeod KE, McLeod PS, Mark JB. Stereotactic Accuracy and Surgical Utility of the O-Arm in Deep Brain Stimulation Surgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2017;13(1):96-107.
- [17] : Pauls KAM, Brockelmann PJ, Hammesfahr S, Becker J, Hellerbach A, Visser-Vandewalle V, et al. Dysarthria in pallidal Deep Brain Stimulation in dystonia depends on the posterior location of active electrode contacts: a pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;47:71-5.
- [18] : Degeneffe A, Kuijf ML, Ackermans L, Temel Y, Kubben PL. Comparing deep brain stimulation in the ventral intermediate nucleus versus the posterior subthalamic area in essential tremor patients. *Surg Neurol Int*. 2018;9:244.
- [19] : Barbe MT, Reker P, Hamacher S, Franklin J, Kraus D, Dembek TA, et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor: A randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 2018;91(6):e543-e50.
- [20] : Eisinger RS, Wong J, Almeida L, Ramirez-Zamora A, Cagle JN, Giugni JC, et al. Ventral Intermediate Nucleus Versus Zona Incerta Region Deep Brain Stimulation in Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(1):75-82.
- [21] : Holslag JAH, Neef N, Beudel M, Drost G, Oterdoom DLM, Kremer NI, et al. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Comparison of Targets. *World Neurosurg*. 2018;110:e580-e4.

[22] : Seier M, Hiller A, Quinn J, Murchison C, Brodsky M, Anderson S. Alternating Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Trial to Reduce Habituation. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;5(6):620-6.

[23] : Najdenovska E, Tuleasca C, Jorge J, Maeder P, Marques JP, Roine T, et al. Comparison of MRI-based automated segmentation methods and functional neurosurgery targeting with direct visualization of the Ventro-intermediate thalamic nucleus at 7T. *Sci Rep.* 2019;9(1):1119.

