

**ACTES DU DEUXIEME COLLOQUE SCIENTIFIQUE FRANCOPHONE**

**« TREMBLEMENT ESSENTIEL ET SYNDROMES APPARENTES »**

## SOMMAIRE

### **Introduction**

Editorial des membres du Conseil Médical et Lettre du Président de APTES

### **Clinique et traitement du tremblement essentiel**

1-Clinique du tremblement essentiel et frontières avec la dystonie (François VINGERHOETS)

2-Tremblement essentiel et maladie de Parkinson (Michel GONCE)

3-Marche, équilibre et cognition dans le tremblement essentiel (Wassilios MEISSNER)

4-Tremblement essentiel chez l'enfant (Agathe ROUBERTIE)

5-Tremblement orthostatique primaire (Lucie MAUGEST)

### **Traitement du tremblement essentiel**

1-Toxine botulinique et tremblement essentiel (Christophe VIAL)

2-Stimulation cérébrale profonde (Marie Laure WELTER)

3-Thalamotomie par radiochirurgie Gamma Knife (Tatiana WITJAS)

4-Le tremblement vocal : analyse et traitement (Yves ORMEZZANO)

### **Données scientifiques du tremblement essentiel**

1-Génétique du tremblement essentiel (Giovanni STEVANIN)

2-Physiopathologie et modèles animaux (Marion SIMONETTA-MOREAU)

3-Données d'imagerie (PET et DTY) (Stéphane THOBOIS)

### **Nouvelles pistes thérapeutiques du tremblement essentiel**

1-Traitements médicamenteux, recommandations et pistes thérapeutiques (David GRABLI)

2-Stimulation cérébrale non invasive (rTMS, tDCS) dans le tremblement essentiel  
(Jean-Charles LAMY)

3-Stimulation cérébrale profonde et nouveaux dispositifs d'interface cerveau-machine  
(Dominique GUEHL)

4-Modulation et lésions par ultrasons (Jean François AUBRY)

## INTRODUCTION

## EDITORIAL

« Le deuxième colloque de l'Association Aptes, qui a regroupé médecins, chercheurs et patients au CNAM à l'automne 2015, avait pour ambition de transmettre et d'échanger les connaissances les plus complètes et les plus actuelles sur le tremblement essentiel et ses syndromes apparentés, et sur les innovations présentes et les perspectives futures.

Nous avons la chance de bénéficier du travail riche et diversifié et de la motivation d'une communauté francophone de médecins et de chercheurs qui s'intéressent à cette maladie sous différents aspects, sous l'égide du Club des Mouvements Anormaux, afin de mieux la diagnostiquer, mieux la traiter et mieux comprendre les mécanismes cérébraux qui la sous-tendent. Nous avons aussi la chance, malades et médecins, de bénéficier du dynamisme remarquable de l'Association Aptes, qui permet de soutenir des projets de recherche francophones, d'informer et de soutenir les patients dans leur parcours de santé.

De belles avancées médicales et scientifiques ont émaillé les sept années écoulées depuis le premier congrès d'Aptes, en 2008. Nous remercions très chaleureusement nos orateurs, qui ont su vous les faire découvrir et apprécier et qui ont accepté de participer à la publication des actes du colloque, avec la contribution incontournable du généreux tandem de chercheuses ScienSAs' de l'Inserm, Nicole Sarda et Marie-Hélène Bassant.

Nous remercions l'ensemble de l'équipe d'Aptes, en particulier son ancien président, Fabrice Barcq, son Conseil scientifique et celui du Club des mouvements anormaux, pour avoir rendu possible cet événement exceptionnel qui a rencontré un franc succès. La nouvelle équipe d'Aptes, en la présidence de Gilbert Tibolla, puis de René Deneuillers a repris le flambeau et eu à cœur de porter ces actes à votre connaissance par l'intermédiaire du site du CMA .

Bonne lecture à tous ! »

Emmanuelle Apartis-Bourdieu  
Présidente du Conseil scientifique de Aptes

Emmanuel Broussolle  
Vice-président du Conseil scientifique de Aptes

Michel Goncè  
Secrétaire Général du CMA

Mathieu Anheim  
Président du Comité organisateur du CMA »

## LETTRE DU PRESIDENT

Le 8 Octobre 2015 au Conservatoire National des Arts et Métiers de Paris, s'est tenu le deuxième colloque scientifique francophone " tremblement essentiel et syndromes apparentés"

Ce colloque, présidé par les Professeurs Marie Vidailhet et Pierre Pollak était organisé par l'association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes) en collaboration avec le Club des Mouvements Anormaux; colloque qui a bénéficié du Haut Patronage de Monsieur le Président de la République.

Madame Nicole Sarda et Madame Marie Hélène Bassant , toutes deux Docteur SienSAs<sup>1</sup>- Inserm ont retranscrit les articles des intervenants et je les en remercie.

Aujourd'hui, grâce à la complicité de Madame la Professeure Emmanuelle Apartis-Bourdieu, Présidente du Conseil Scientifique de Aptes, de Monsieur le Professeur Emmanuel Broussolle, Vice-président du Conseil Scientifique de Aptes et de Monsieur le Professeur Michel Goncè, Secrétaire Général du Club des Mouvements Anormaux (CMA), j'ai le plaisir de porter à votre connaissance cette belle et riche journée.

Gilbert TIBOLLA

## **CLINIQUE ET TRAITEMENT DU TREMBLEMENT ESSENTIEL**

## CLINIQUE DU TREMBLEMENT ESSENTIEL ET FRONTIERES AVEC LA DYSTONIE

François Vingerhoets (Lausanne)

Le tremblement essentiel (TE) est le mouvement anormal le plus fréquent. La prévalence dans la population varie largement selon les études : de 0,4 à plus de 10 %<sup>1</sup>. En moyenne, la prévalence en Europe est de 1 %, sans différence entre les hommes et les femmes. Le tremblement essentiel augmente avec l'âge : chez les plus de 60 ans, la prévalence est de l'ordre de 4 à 7 %, soit une personne atteinte sur vingt.

L'estimation de la prévalence est difficile et dépend des critères d'analyse de la population. Une étude récente conduite au Danemark sur une large cohorte de jumeaux âgés de plus de 70 ans en apporte la preuve<sup>2</sup>. Elle avait pour but de mesurer l'impact de la sévérité des tremblements sur la survie des sujets. Dans un premier temps, cette population a été vue par des personnes qui n'étaient pas médecins, mais qui étaient entraînées à classer les tremblements. La conclusion fut que les patients présentant un tremblement sévère, suivis pendant dix ans, avaient un taux de mortalité plus élevé que ceux qui ne présentaient pas de tremblement. Cet argument pouvait laisser penser que le TE est une maladie neurodégénérative. Dans un deuxième temps, cette équipe a revu un sous-groupe de patients, 20 % de la cohorte d'origine, examinés cette fois par des neurologues spécialisés dans les mouvements anormaux. En classant ces patients avec les critères stricts de TE, il ressortait que leur mortalité était, au contraire, inférieure. Le TE semblerait donc protecteur. Cet exemple montre l'importance de la définition clinique, face à un diagnostic qui recouvre probablement plusieurs pathologies sous-jacentes.

### Les « outils » cliniques

Il n'y a pas de marqueur paraclinique du TE ni de la dystonie idiopathique. On ne dispose donc que d'outils cliniques. Afin de se mettre d'accord sur des définitions cliniques du TE un consensus a été établi en 1998<sup>3</sup>. Sa révision, en cours depuis bientôt cinq ans, suggère que les conclusions sont difficiles à atteindre. Pour la dystonie, un consensus a été publié en 2013<sup>4</sup>.

Il faut aussi se mettre d'accord sur les moyens à utiliser pour évaluer la sévérité des atteintes et ainsi pouvoir juger de l'efficacité des traitements. Il existe pour cela un grand nombre d'échelles et de méthodes de *screening* de la population. Ces méthodes ont été revues récemment<sup>5</sup>. La recommandation du groupe international qui les a examinées a été : « Ne faites pas de nouvelles échelles mais améliorez celles qui existent. »

Ces échelles, comme les éléments de diagnostic d'ailleurs, nécessitent que les personnes qui examinent les patients soient précisément renseignées sur les critères retenus. La plupart du temps, des vidéos sont fournies pour montrer des exemples typiques qui vont permettre de classer correctement les patients.

### Qu'en est-il du consensus ?

Par définition, le TE est un tremblement qui atteint les deux membres supérieurs. Il est largement symétrique, essentiellement postural et cinétique. En 1998<sup>3</sup>, on considérait qu'il pouvait y avoir aussi, de façon isolée, un tremblement de la tête. Alors que divers autres tremblements isolés ont été exclus, le tremblement de la tête a été conservé, parce qu'il est fréquemment rencontré.

Dans les critères d'exclusion du TE, il y a particulièrement la présence de dystonie. C'est ce qui est admis depuis 1998, et il est donc surprenant qu'on parle encore de « frontières » entre les deux diagnostics, puisque par définition la présence du second exclut le premier. Les tremblements qui apparaissent lors de la dystonie sont différents du TE. Ils sont en général unilatéraux et concernent essentiellement une extrémité. Ils sont généralement focaux. Ils sont irréguliers, variables en fréquence, ce qui les rend très différents du TE.

Théoriquement, les tremblements essentiels et dystoniques sont donc tout à fait bien déterminés et pourtant, dans la pratique clinique, « l'applicabilité » du consensus s'avère difficile. Cela va même plus loin. Pour valider les

échelles de sévérité du TE dont il a été question plus haut, on a publié une série de petits clips, 19 en tout, exemplaires de diverses sévérités du TE <sup>6</sup>. Ceci a été fait en 2001, c'est-à-dire nettement après la mise en place des critères de 1998. Ces clips ont été revus en 2011, à Londres, par trois spécialistes des mouvements anormaux<sup>7</sup>. De façon indépendante, ces neurologues se prononçaient sur la présence ou non d'une dystonie chez ces patients. Si tous étaient d'accord, le diagnostic était gardé. S'il y avait un désaccord, c'est le vote majoritaire qui était retenu. Alors que les clips étaient tous censés être des exemples de TE, les spécialistes ont conclu qu'on était en présence de TE dans seulement 37% des cas, d'une possible dystonie dans 37% des cas et que dans 26 % des cas, la dystonie était évidente. De plus, il s'avère que dans 21 % des cas, ces spécialistes n'étaient pas d'accord entre eux ! C'est donc l'applicabilité du consensus diagnostique qui est en jeu et non une question de définition. Ainsi, la subjectivité du clinicien lorsqu'il est en présence de tremblement et qu'il doit faire la part des choses entre la partie dystonique ou pas reste probablement la principale définition du territoire frontière entre ces deux entités. A partir de ce constat, que nous enseigne la littérature ?

### *Comparaison des études récentes*

Deux études récentes<sup>8,9</sup> ont porté sur les faux diagnostics, c'est-à-dire la différence entre le diagnostic d'entrée dans une clinique spécialisée et le diagnostic posé après examen dans cette clinique. D'après ces deux études, le diagnostic de TE à l'entrée, n'est confirmé que dans 50 à 70 % des cas à la sortie. Il y a donc 30 à 50 % d'erreur diagnostique avant d'arriver chez le spécialiste. Dans ces faux diagnostics, les dystonies représentent 10 % des cas. L'étude de 2006<sup>9</sup> a l'avantage d'avoir regardé quels étaient les signes cliniques qui permettaient de faire la différence entre les deux conditions, c'est-à-dire entre les vrais et les faux TE. Si le patient a une histoire familiale positive, vous avez cinq fois plus de chance de porter le bon diagnostic de TE. Si le tremblement atteint les deux membres, la tête et la voix, le diagnostic a dix fois plus de chances d'être juste. Si la partie cinétique, test doigt-nez, est positive, vous avez dix fois plus de chances de ne pas vous tromper. Au contraire, si le début est non classique, et particulièrement s'il s'agit d'un tremblement à la tête, le diagnostic de TE a dix fois moins de chances d'être juste. Il en va de même en présence d'un tremblement de repos.

Certains critères ne sont pas pertinents pour guider le diagnostic: tremblement postural ou pas ; type de progression ; réponse à l'alcool. Sur la base de cette étude, à l'examen clinique, une atteinte unilatérale ou une atteinte de la tête essentiellement devraient permettre d'exclure le TE. Evidemment, en présence d'un signe dystonique, par définition, les patients doivent être exclus du diagnostic de TE.

Une autre étude<sup>10</sup> portant sur une cohorte d'environ 600 patients a considéré le tremblement de la tête dans le TE. Environ 20 à 40 % des patients TE sont concernés. Mais si on ne retient que les patients qui n'ont ni tremblement de la voix et de la mâchoire, ni tremblement modéré à sévère des bras, alors il ne reste plus que 2.7% de TE avec tremblement de la tête. Plus on isole le tremblement de la tête, plus les femmes vont prédominer. Or, dans le TE, les femmes sont au contraire un peu moins touchées que les hommes. Cette prépondérance féminine augmentant avec l'isolement du tremblement de la tête suggère une maladie différente du TE. Enfin, un tremblement de la tête en l'absence complète de tremblement des bras n'a jamais été observé dans cette cohorte.

Dans les années 90<sup>11</sup>, on avait l'impression que le TE était une maladie unique, à caractères bien définis. Or, sur les 350 patients de l'étude de Lou et Jankovitch, 50 % avaient une dystonie cervicale ; ils ont donc été exclus par la suite. De même, encore actuellement, dans les familles soi-disant purement « TE » on trouve que 10 à 15 % des sujets ont une dystonie à l'examen qui n'avait pas été décelée auparavant<sup>12</sup>. Ces dystonies sont essentiellement des dystonies cervicales.

Pour affiner encore la distinction entre TE et dystonie, on s'est proposé d'utiliser un instrument objectif, la spirale d'Archimède<sup>13</sup>. Dans le TE, la spirale d'Archimède est déformée par le tremblement selon un axe prédominant, un

peu moins nettement lorsque le tremblement est de faible amplitude Cet axe n'est pas ou peu présent dans les tremblements dystoniques

L'ajout d'une spirale d'Archimède au screening des patients, permet d'exclure environ la moitié des patients qui étaient faussement diagnostiqués comme TE. Mais ce faisant, on élimine environ un tiers des patients qui ont vraiment un TE. On devient donc plus spécifique, mais on écarte des patients avec un TE. Cette étude montre que l'on arrive à la limite de ce que l'on peut faire avec la clinique actuellement.

### Tremblement dystonique

Abordons maintenant la définition de la dystonie ressortant du consensus de 2013<sup>4</sup> « *La dystonie est un mouvement anormal caractérisé par une contraction soutenue ou intermittente de muscles causant des postures et/ou des mouvements anormaux souvent répétitifs* ». Le mouvement dystonique peut être trémulant. Il est généralement inconstant et exacerbé par un effort pour maintenir une posture normale.

Une revue récente de la littérature<sup>15</sup> a analysé une trentaine d'articles parus de 1974 à 2014, en posant la question : est-ce que le tremblement est un caractère phénotypique de la dystonie ? Selon les études, la prévalence du tremblement dans la dystonie varie 11 à 90 %. Il atteint essentiellement la tête (80 %). Il est surtout associé aux dystonies segmentaires ou multifocales, c'est-à-dire à des dystonies qui sont diffuses. Il est moins présent dans les dystonies focales. La dystonie qui s'accompagne typiquement de tremblements est la dystonie cervicale dans 90 % des cas. Le tremblement apparaît au moment, ou après l'installation de la dystonie, mais cette caractéristique est probablement secondaire à la définition (le tremblement est classifié comme dystonique quand dystonie il y a). C'est essentiellement un tremblement de posture et d'action. Le tremblement « associé » à la dystonie (présent dans un autre segment que celui de la dystonie) a des caractéristiques similaires au tremblement dystonique. On les a différenciés mais ce n'est peut-être pas nécessaire.

Comme mentionné plus haut, la prévalence du tremblement dans la dystonie est très variable. Deux études, avec le même nombre de patients, ont été menées, l'une en Italie<sup>15</sup> (16 % de tremblements), l'autre en Angleterre<sup>16</sup> (50 % de tremblements). Comment expliquer cette différence ? Le problème tient à la nature des cohortes examinées. La cohorte anglaise rassemble essentiellement des dystonies cervicales alors que la cohorte italienne comporte des blépharospasmes, qui n'ont généralement pas ou peu de tremblements associés. Cela explique donc les prévalences différentes. Mais, dans les deux études, les patients qui tremblent ont des caractéristiques tout à fait similaires : prédominance féminine ; prédominance de tremblement de la tête ; prédominance de dystonies de type diffuses et dans la région cervicale.

### Conclusions

Le tremblement dystonique touche 20 à 50 % des dystonies adultes. Il s'agit de tremblement de la tête dans 75 % des cas, avec dystonies cervicales surtout segmentaires ou multifocales. L'application progressive de l'exclusion de ces dystonies de la définition du TE, depuis 1998, a amené à une diminution du « territoire frontière » qui est passé de 50 % des TE à environ 10 à 15 %.

Les caractéristiques des patients « frontières » sont actuellement :

- prépondérance féminine ;
- tremblement prépondérant de la tête, voire ne touchant que cette partie du corps. La question se pose actuellement d'éliminer ces patients de la définition du TE.

L'établissement de frontières entre TE et dystonie se heurte à des facteurs limitants qui ne permettent pas, pour l'instant, d'aller plus loin :

- le manque de consultations. Moins de 20 % des TE et moins de 60 % des dystonies révélées par les études de prévalence avaient consulté des médecins, c'est vraiment peu.

- l'application des critères diagnostiques. Les médecins non spécialistes ne sont pas habitués aux critères des spécialistes. Il y a là un problème d'éducation amenant 50% de faux diagnostic. Pour le TE, le délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation médicale est de l'ordre de 10 ans ! Celui de la première consultation chez un spécialiste des mouvements est de l'ordre de 20 ans. Cela retarde d'autant le diagnostic adéquat et la prise en charge. L'examen clinique spécialisé des patients est absolument nécessaire, sachant que le meilleur *screening* qui soit va laisser une « frontière » de 10 à 15 %.

Pour terminer, de par la subjectivité de l'examen clinique (20 % de désaccord parmi les spécialistes), on atteint une sorte de limite : il persiste un désaccord, alors que les critères à appliquer ont été choisis collectivement. Cette limite clinique, semble-t-il incompressible appelle au développement de marqueurs objectifs reproductibles et spécifiques qui permettront d'établir le ou les diagnostic(s) qui sous-tendent le TE.

### Références :

1. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord* 2015; 30 (10):1327-34
2. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3:2-23
3. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28(7):863-73
4. Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, Leentjens AF, Martinez-Martin P, Pavy-Le Traon A, Post B, Sampaio C, Stebbins GT, Weintraub D, Schrag A. Taskforce report: scales for screening and evaluating tremor. *Mov Disord* 2013 Jun 15;28(7):1793-800
5. Louis ED, Barnes L, Wendt KJ, Ford B, Sangiorgio M, Tabbar S, Lewis L, Kaufmann P, Moskowitz C, Comella CL, Goetz CC, Lang AE. A teaching videotape for the assessment of essential tremor. *Mov Disord*. 2001; 16(1):89-93
6. Quinn NP, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP. Tremor-some controversial aspects. *Mov Disord* 2011; 26(1):18-23
7. Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an over diagnosed condition? *J Neurol* 2000;247: 955-959
8. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder. *Arch Neurol* 2006; 63: 1100-1104

9. Louis ED, Dogu O. Isolated head tremor: part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinical-based samples. *Mov Disord* 2009; 24(15): 2281-5
10. Lou JS, Jankovitch J. essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234-238
11. Louis ED, Hernandez N, Alcalay RN, Tiri DJ, Ottman R, Clark LN. Prevalence and features of unreported dystonia in a family of “pure” essential tremor. *Parkinsonism and related disorders* 2013; 19: 359-362
12. Michalec M, Hernandez N, Clark LN, Louis ED. The spiral axis as a clinical tool to distinguish essential tremor from dystonia cases. *Parkinsonism and related Disorders* 2014; 20: 541-544.
13. Defazio G, Conte A, Gigante AF, Fabbrini G, Berardelli A. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? *Neurology* 2015; 84: 1053-1059.
14. Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, Bentivoglio AR, Colosimo C, Esposito M, Fabbrini G, Guidubaldi A, Girlanda P, Liguori R, Marinelli L, Morgante F, Santoro L, Tinazzi M, Livrea P, Berardelli A. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 ;84(4): 404-8
15. Erro R, Rubio-Agusti I, Saifee TA, Cordivari C, Ganos C, Batla A, Bhatia KP. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85(9):965-8.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

F. Vingerhoets  
Professeur associé, Service de Neurologie-DNC, CHUV-BH10  
Bugnon 46  
1011-Lausanne  
Suisse  
françois.vingerhoets@chuv.ch  
Tel : 02 13 14 11 11

## TREMBLEMENT ESSENTIEL ET MALADIE DE PARKINSON

Michel GONCE (Liège)

La question des relations éventuelles entre le tremblement essentiel (TE) et la maladie de Parkinson (MP) s'est posée dès la fin des années 40, avec le travail séminal de Critchley<sup>1</sup> qui a redéfini ce qu'était le TE. A l'époque, le TE est considéré classiquement comme le prototype du tremblement d'action, qu'il soit postural ou qu'il soit cinétique. Mais, progressivement, le concept même de TE s'est étendu et complexifié.

### *Une situation complexe*

Selon F. Gövert et G. Deuschl<sup>2</sup>, il est de plus en plus évident que le TE n'est pas une simple entité, mais qu'il recouvre plusieurs affections qui ont comme symptôme commun le tremblement d'action. Finalement, le TE et la MP apparaissent comme des *syndromes* si bien qu'il devient plus difficile de prouver la relation entre ces deux entités<sup>3</sup>. A l'origine, il s'agissait d'une maladie dite mono-symptomatique, en l'occurrence un tremblement. Cela s'avère inexact puisqu'on décrit aussi de la bradykinésie<sup>4</sup>, des symptômes non moteurs<sup>5, 6</sup>, des troubles de la marche<sup>7</sup>, de la dépression<sup>8</sup>, des troubles cognitifs<sup>9, 10</sup>, des troubles du sommeil<sup>11, 12</sup>. En tenant compte de l'ensemble de ces études, on est bien au-delà d'un simple tremblement.

D'autres aspects ajoutent à la complexification du concept. Par exemple, le tremblement d'action, que l'on retrouve chez environ 10 % des MP vraies, où s'observe classiquement un tremblement de repos, mais chez qui il n'est pas rare de rencontrer un tremblement d'action ou d'attitude.

De surcroît, s'il existe des familles avec des dystonies pures et des TE purs, il y a aussi des tremblements dystoniques sans dystonie évidente. Qu'en est-il du tremblement de repos et postural mono-symptomatique et asymétrique ? Qu'en est-il du tremblement de repos et d'action où l'imagerie du transporteur dopaminergique est normale au DATScan (SWEDDs : Parkinsonism with tremor associated with Scans Without Evidences of Dopaminergic Deficit) ? C'est encore une question non résolue. Et la liste de ces questions n'est pas finie. Qu'en est-il du TE avec un tremblement de repos ? Car au fil de l'évolution de la maladie, il n'est pas rare que, dans le TE, apparaisse un tremblement au repos en plus du tremblement d'action.

En 2012, l'équipe de Deuschl a émis l'hypothèse qu'il y avait un tremblement classique, avec un début précoce, qui serait vraiment le TE. Ce tremblement serait différent d'un tremblement à début tardif, dit sénile. Avant cette date, le tremblement sénile était inclus dans le TE. Maintenant, on différencie de nouveau le TE précoce et le TE tardif. On a montré ainsi que la parvalbumine, marqueur des neurones GABAergiques, était basse dans les formes de TE « tardifs » mais qu'elle n'était pas modifiée dans les TE « précoces »<sup>13</sup>.

En 2015, les travaux de plusieurs équipes suggèrent qu'il existe une différence entre les formes de TE à début précoce et celles qui débutent après 65 ans, qualifiées d'ART (Aged Related Tremor)<sup>14,15,16</sup>. Ce serait donc deux maladies distinctes avec, entre autres, des marqueurs biochimiques différents<sup>13</sup>.

### *Epidémiologie*

Quelle est la relation potentielle entre MP et TE ?

Plusieurs études montrent que les patients qui ont un TE peuvent avoir une tendance à développer une MP au fil du temps, mais que la réciproque n'est pas vraie, c'est-à-dire que les patients parkinsoniens ne deviennent pas des patients TE<sup>17,18</sup>. Une étude prospective espagnole portant sur 3813 sujets âgés de plus de 65 ans, montre une plus grande incidence de la MP chez les patients TE que chez les sujets contrôles<sup>19</sup>. Le TE semble donc être un facteur de risque de développer la MP.

Mais qu'en est-il chez les moins de 65 ans ? Les TE jeunes développent-ils des MP ? Depuis 2003, on connaissait des familles dans lesquelles il y avait une co-occurrence de MP et du TE<sup>20</sup>. La survenue du TE y est plus élevée qu'attendu par pure coïncidence et les patients parkinsoniens ont, plus que les contrôles, un parent du premier degré avec un TE<sup>21</sup>. Donc, il existe des arguments pour montrer il y a une certaine relation entre les deux affections. Une étude plus récente montre qu'il y a une histoire de TE précédant de plus de cinq ans l'apparition de symptômes parkinsoniens, chez 12 % des patients suivis<sup>22</sup>.

Mais il existe des arguments qui vont à l'encontre d'une relation entre MP et TE. Une étude rétrospective américaine qui porte sur 45 ans montre qu'il n'y a que 2 % des cas de TE qui développent ultérieurement une MP<sup>23</sup>. On est loin des 12 % mentionnés plus haut. De la même manière, une étude plus récente montre qu'il n'y aurait pas de différence de prévalence du TE précédant la MP par rapport à la population générale<sup>24</sup>.

### *Anatomopathologie*

L'équipe de ED Louis a montré la présence d'un nombre anormalement élevé de corps de Lewy, marqueurs de la MP, dans le tronc cérébral de patients TE<sup>25</sup>. Ce résultat parlait en faveur d'une corrélation entre TE et MP. En fait, ces données ont été corrigées au fil du temps, avec l'agrandissement de l'échantillon : plus nombreux ont été les cerveaux examinés, moins cette relation s'est avérée significative. Dans la dernière étude, sur une plus large série, ce nombre élevé de corps de Lewy n'a pas été retrouvé<sup>26</sup>.

Il semblerait, par ailleurs, que les anomalies des voies cérébello-thalamiques qui ont été décrites dans le TE ne soient pas présentes chez les patients parkinsoniens.

Chez 30 % des individus de plus de 65 ans, les corps de Lewy sont plus nombreux que chez les sujets contrôles plus jeunes, ce qui a donné lieu au concept d'*incidental Lewy body disease* (ILBD). On ne retrouve pas de différence de survenue de TE chez les sujets avec ILBD comparés aux contrôles<sup>26</sup>. De nouveau, ce critère anatomopathologique assez puissant ne va pas dans le sens d'une relation entre TE et MP.

### *Neurochimie*

On sait que la tyrosine hydroxylase striatale est basse dans la MP et dans les ILBD et que ce n'est pas le cas dans le TE<sup>27</sup>. On constate aussi une diminution significative de l'immuno-réactivité du transporteur dopaminergique au niveau des lymphocytes dans la MP et pas dans le TE<sup>28</sup>. Ces arguments neurochimiques vont aussi dans le sens d'une distinction des deux affections.

### *Génétique*

On n'a pas retrouvé d'évidence montrant un lien entre TE et les mutations génétiques connues dans la MP (LRRK2, parkine, LINGO1 et LINGO2). Mais plus récemment, l'attention s'est portée sur HTRA2, qui encode une protéase sérine mitochondriale. Dans une grande famille turque, où on trouve à la fois des TE et des MP, l'allèle HTRA2p.G3993 serait responsable du TE et les homozygotes pour cet allèle développent une MP<sup>29</sup>. Donc, il y a là peut-être une susceptibilité génétique qu'il faudra confirmer. Une agrégation de TE dans les familles avec TE, de la MP dans les familles avec MP et une co-agrégation familiale de TE et de MP a été récemment démontrée<sup>30</sup>.

### *Traitements*

Si on en vient aux traitements, on sait que les stratégies pharmacologiques sont fondamentalement différentes.

### *Imagerie*

A l'inverse de ce qui est observé dans la MP, il n'y a pas dans le TE de démonstration de dégénérescence de la voie nigro-striée ni d'hyperéchogénicité de la substance noire. Le DATScan, marqueur du transporteur présynaptique de la dopamine est considéré normal dans le TE.

Cependant, deux études de 2008 et 2015, montrent une dénervation striatale dopaminergique dans le TE, bien moindre certes que dans la MP mais laissant penser qu'il pourrait y avoir un continuum entre les deux entités<sup>31,32</sup>.

### Conclusions

En 2011, ceux qui défendaient l'hypothèse d'une relation entre les deux affections considéraient que les études étaient suffisantes et que la robustesse des résultats et la plausibilité biologique plaidaient pour une association forte entre TE et MP<sup>33</sup>. Mais 2011 est aussi l'époque où l'on décrivait des corps de Lewy plus abondants dans le TE ! Finalement, ce dernier résultat s'est affaibli au fur et à mesure que le nombre de cas a augmenté. Ce qui valait en 2011 ne vaut peut-être plus en 2015. C'est ce qu'écrit Adler<sup>26</sup>: « *A ce jour, il y a suffisamment d'évidences pour réfuter une liaison entre les deux affections* »

En fait, le facteur confondant pour établir un lien entre TE et MP est notre connaissance limitée de leur étiologie et l'absence de test diagnostique formel pour ces deux affections. Il faut avoir l'honnêteté de dire que, sur le plan clinique, biochimique et sur celui des marqueurs, nos connaissances restent limitées sur l'origine et la physiopathologie, aussi bien de la MP que du TE.

Une position intermédiaire évoque la possibilité d'un syndrome de chevauchement TE-MP avec des patients qui auraient un phénotype associant une forme essentiellement tremblante de MP, une histoire antérieure ou actuelle de MP, une progression plus lente et un pronostic à long terme plus favorable que la forme classique<sup>34</sup>. Tout cela restera encore à démontrer.

### Perspectives

Il faut développer des outils plus performants pour les diagnostics cliniques et s'accorder sur une définition plus claire du TE. Il faut poursuivre des études prospectives, contrôlées, utilisant des évaluations standardisées pour les tremblements et les signes parkinsoniens chez les sujets avec et sans TE. Ces études doivent être combinées avec la neuro-imagerie et, bien sûr, avec les examens anatomopathologiques qui restent le *gold standard* pour la MP.

### Références :

1. Critchley M. Observations on essential (heredofamilial) tremor. Brain 1949;72:113–39.
2. Gövert F, Deuschl G. Tremor entities and their classification : an update. Curr Opin Neurol 2015;28:393-9.
3. Louis ED, Adler CH. Is essential tremor predictive of Parkinson's disease. Moving along 2012;16:1 and 18.
4. Duval C, Sadikot AF, Panisset M. Bradykinesia in patients with ET. Brain Res 2006;115: 213-6.
5. Sengul Y, Sengul HS, Sural MK, Bakim B, Forta H. A comparison between rate of nonmotor symptom development in essential tremor and Parkinson's disease. Acta Neurol Belg 2015; 115:289-94.
6. Lee SM, Kim M, Lee HM, Kwon KY, Koh SB. Nonmotor symptoms in essential tremor : comparison with Parkinson's disease and normal control. J Neurol Sci 2015;349:168-73.
7. Louis ED, Rao AK. Functional aspects of gait in essential tremor : a comparison with age-matched Parkinson's disease cases, dystonia cases and controls. Tremor Other Hyperkinet Mov 2015; 5: tre-5-308.

8. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE 4th, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders : comparing Parkinson's disease, dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 2007;22:666-72.
9. Chen J, Yao J, Wu Y, Chen Y, Mao C, Liu C. Cognitive dysfunctions associated with essential tremor and Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94: 2412-6.
10. Louis ED, Rohl B, Collins K, Cosentino S. Poorer cognitive performance in patients with essential tremor-Parkinson's disease vs patients with Parkinson's disease. *Front Neurol* 2015;6:106.
11. Chen J, Yao J, Chen L, Miao H, Mao C, Liu C. Sleep disorders associated with essential tremor and Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015;95:205-9.
12. Barut BO, Tascilar N, Varo A. Sleep disturbances in essential tremor and Parkinson disease : a polysomnographic study. *J Clin Sleep Med* 2015;11:655-62.
13. Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue LF, Caviness JN, Sabbagh MN, Sue LI, Walker DG. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 2012;27:113-7.
14. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly : essential and aging-related tremor. *Mov Disord* 2015;30:1327-34.
15. Muthuraman M, Deuschl G, Anwar AR, Mideksa KG, von Helmolt F, Schneider SA. Essential and aging-related tremor : differences of central control. *Mov Disord* 2015;30: 1673-80.
16. Bain PG. Essential tremor and senile varieties of action tremor an evolving ART. *Mov Disord* 2015;30:1301-3.
17. Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, Peng R, Meilak C, Brooks DJ. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor : clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:115-7.
18. Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008;23:1602-5.
19. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:423-5.
20. Yahr MD, Orosz D, Purohit DP. Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:225-31.
21. LaRoia H, Louis ED. Association between essential tremor and other neurodegenerative diseases : what is the epidemiological evidence ? *Neuroepidemiology* 2011;37:1-10.
22. Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:391-8.

23. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota : a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:466-70.
24. Rana AQ, Böke BN, Qureshi AR, Rana MA, Rahman M. Prevalence of essential tremor in an idiopathic Parkinson's disease patient population. *Int J Neurosci* 2015;125:253-5.
25. Louis ED. Essential tremor : evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 2010;9:613-22.
26. Adler CH, Shill HA, Beach TG. Essential tremor and Parkinson's disease: lack of a link. *Mov Disord* 2011;26:372-7.
27. Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue LF, Caviness JN, Sabbagh MN, Sue LI, Walker DG. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 2012;27:113-7.
28. Pellicano C, Buttarelli FR, Circella A, Tiple D, Giovannelli M, Benincasa D, Colosimo C, Pontieri FE. Dopamine transporter immunoreactivity in peripheral blood lymphocytes discriminates Parkinson's disease from essential tremor. *J Neural Transm* 2007;114:935-8.
29. Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, Onat OE, Walsh T, Shahin H, Lee MK, Dogu O, Kansu T, Topaloglu H, Elibol B, Akbostanci C, King MC, Ozcelik T, Tekinay AB. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:18285-90.
30. Louis ED, Clark L, Ottman R. Familial aggregation and co-aggregation of essential tremor and Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 2016;46:31-6.
31. Isaias IU, Canesi M, Benti R, Gerundini P, Cilia R, Pezzoli G, Antonini A. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun* 2008;29: 349-53.
32. Waln O, Wu Y, Perlman R, Wendt J, Van AK, Jankovic J. Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features. *J Neural Transm* 2015;122:1515-21.
33. Bermejo-Pareja F. An old problem not yet resolved : the association of several neurodegenerative disorders. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 11-2.
34. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13: 67-76.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

M. GONCE

Service Universitaire de Neurologie

CHR de la Citadelle

Boulevard du 12<sup>ème</sup> de Ligne, 1

4000-Liège

Belgique

[mgonce@cma.neurosc.be](mailto:mgonce@cma.neurosc.be)

Tél. : (00 32) 4 222 38 57

## MARCHE, EQUILIBRE ET COGNITION DANS LE TREMBLEMENT ESSENTIEL

Wassilios MEISSNER (Bordeaux)

### Troubles cognitifs

Un nombre croissant d'études montrent que les patients atteints de tremblement essentiel (TE) présentent des troubles cognitifs légers, qui constituent notamment ce qu'on appelle un « syndrome dysexécutif ». Une revue des publications faite en 2012 par Bermejo-Parera et Puertas-Martin<sup>1</sup>, montre la diversité de ces troubles. On note ainsi des troubles de l'attention, plus ou moins nets selon les études, une diminution de la fluence verbale, des troubles des mémoires verbale et visuelle et de l'humeur. Mais ces anomalies, significatives sur le plan statistique, restent peu importantes et n'ont pas de répercussion évidente sur les actes de la vie quotidienne. Soulignons que le principal problème de ces études est *l'hétérogénéité en termes de recrutement de patients*. Certains patients ont été évalués dans le contexte d'un bilan pré-chirurgical, avant la stimulation cérébrale profonde. D'autres patients ont été suivis dans une sorte de cohorte « prospective » sur plusieurs années. Il s'agissait de patients plutôt âgés pour lesquels on voulait mettre en évidence d'éventuels troubles cognitifs apparaissant au cours du temps. D'autres travaux ont plus particulièrement étudié des patients TE jeunes. On peut logiquement penser que la situation est différente, entre les patients qui sont dans une démarche de sélection pour une chirurgie et les patients qui ne sont qu'au tout début de la maladie.

#### 1) Quelles sont les hypothèses sur les raisons de l'existence des troubles cognitifs ?

Le cervelet est en communication, *via* les boucles cérébello-frontales, avec le cortex frontal, notamment avec une structure appelée « cortex dorsolatéral préfrontal ». Une hypothèse serait que ces connexions ne soient pas parfaitement fonctionnelles chez les patients TE, ce qui entraînerait des troubles cognitifs.

D'autres hypothèses prétendent qu'il y a peut-être un syndrome cérébelleux sous-jacent, qui reste encore mal identifié. Des données en neuropathologie montrent quelques anomalies mais, pour autant, il paraît difficile de parler de maladie neurodégénérative. On peut imaginer que ces anomalies cérébelleuses, au-delà de la modulation des boucles évoquées plus haut, provoquent ce que l'on appelle un « syndrome cognitif affectif ».

Pour d'autres auteurs, référents en matière de TE, les troubles cognitifs ne seraient expliqués que par le biais du recrutement : les patients examinés ont été sélectionnés pour une chirurgie, ils présentent donc un TE évolué, avec une durée de maladie très longue. De plus, ces patients ont été en partie évalués alors qu'ils étaient sous traitement et ces médicaments ont pu avoir une incidence sur les performances cognitives

Au-delà des études de cohortes, il y a très peu d'études prospectives, c'est-à-dire d'études qui suivent les patients sur une durée prolongée et examinent la progression des troubles au cours du temps. Deux études prospectives ont été publiées, une américaine<sup>2</sup> et une espagnole<sup>3</sup>, sur un peu plus de 4 500 sujets âgés au total. Au cours du temps, il y a un peu plus de démences, donc de troubles cognitifs sévères, chez les patients présentant un tremblement. La question qui se pose alors est de connaître la nature du tremblement ? Est-ce un TE ?

Dans l'étude américaine, la cohorte a été suivie pendant quatre ans. Un quart des patients avec tremblement avaient des troubles cognitifs importants, sachant que ces patients étaient âgés de 81 ans à l'inclusion. Finalement, après quatre ans, il y avait 15 % de plus de trembleurs manifestant des troubles cognitifs *versus* 10 % dans la population contrôle.

Dans la deuxième étude<sup>3</sup>, les résultats sont à peu près les mêmes. Les patients ont été suivis sur trois ans et un point supplémentaire a été analysé: les performances cognitives des patients qui, au cours du temps, ont

développé un tremblement alors qu'ils n'en n'avaient pas au moment de l'inclusion. Finalement, la progression du score MMSE (mesure de la performance cognitive) des patients ayant déclaré un tremblement était plus importante que celle du groupe qui avait déjà un tremblement, et encore plus importante par rapport au groupe contrôle.

La question se pose de savoir dans quelle mesure ces cohortes composées de sujets très âgés - 80 ans lors de l'inclusion - reflètent vraiment le TE. Une étude a été menée au Danemark, sur un registre de jumeaux regroupant environ 3 000 sujets<sup>4</sup>. Dans cette cohorte, la prévalence du tremblement augmente avec l'âge. Une analyse détaillée suggère qu'il y a probablement deux populations : une population où la pénétrance de la maladie est complète (les deux jumeaux vont développer le tremblement) et une population de sujets âgés où le tremblement ne concernera qu'un des deux jumeaux. Le taux de mortalité est plus important chez les sujets âgés qui développent un tremblement par rapport au groupe contrôle. Cependant, si on ne considère que les patients qui présentent la forme classique de TE avec composante génétique, ce taux est identique, voire moindre.

Les études sur les troubles cognitifs, notamment sur la base de cohortes, ont surtout examiné des patients âgés. Les données manquent chez les patients jeunes mais il est probable que pour eux l'évolution cognitive est beaucoup plus favorable qu'elle ne l'est dans les deux études citées plus haut.

## 2) Quelles sont les aires cérébrales et les mécanismes impliqués dans ces troubles cognitifs ?

Deux études d'imagerie ont comparé l'activité cérébrale chez les patients TE avec ou sans troubles cognitifs. La première a porté sur 25 patients. Les troubles cognitifs étaient identifiés par deux tests évaluant les fonctions exécutives<sup>5</sup>. Parmi ces 25 patients, 17 avaient des troubles cognitifs et 8 n'en n'avaient pas. Ces troubles étaient *très discrets* et n'avaient aucune répercussion sur les activités de la vie quotidienne. Les auteurs ont trouvé une corrélation entre une diminution du volume cortical dans certaines zones, comme le cortex pariétal et l'insula, et une moins bonne performance aux tests.

Une deuxième étude s'est intéressée à l'activité cérébrale en mesurant le signal BOLD<sup>6</sup>. Ce signal reflète les variations locales de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine en fonction de l'activité électrique et métabolique des neurones. Les mesures ont été faites lors d'une tâche où le patient devait apprendre et retenir des mots, avec trois niveaux de difficulté. On a constaté une augmentation du signal BOLD dans le *lobe postérieur du cervelet* chez les patients avec un tremblement essentiel par rapport à un groupe contrôle. Quand les patients TE exécutaient une tâche difficile, l'hyper activation du cervelet était couplée à une hypo activation du cortex frontal, bien que la performance au test soit restée identique. Les changements du signal BOLD sont donc observés dans deux régions de la boucle exécutive cérébello-frontale évoquée plus haut. L'hyperactivation cérébelleuse est probablement une réponse compensatoire, qui permet aux patients d'arriver finalement aux mêmes résultats que le groupe contrôle dans cette tâche difficile.

### Reconnaissance des émotions

A côté des troubles cognitifs, des troubles psycho-comportementaux tels que dépression et angoisse, peuvent exister chez les patients TE. Nous avons recherché si ces patients avaient des difficultés à reconnaître les émotions, ce qui pourrait avoir une répercussion sur leurs interactions sociales<sup>7</sup>.

Nous avons utilisé un test montrant six visages exprimant colère, dégoût, peur, joie, surprise, tristesse. Chaque item est représenté par dix visages. Ces visages défilent et le patient doit dire à quelle émotion il le rattache. Nos résultats montrent que les patients TE sont un peu moins aptes à reconnaître la joie et la peur par rapport au groupe contrôle. Pour les autres émotions, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes.

Il est intéressant de noter que la peur et la joie dépendent d'une structure cérébrale, l'amygdale, alors que les autres émotions dépendent d'autres régions du cerveau. Il se pourrait qu'il y ait un dysfonctionnement de l'amygdale qui pourrait être mis en évidence par l'imagerie cérébrale. Il serait également intéressant de savoir si ces anomalies, significatives sur un plan statistique, ont vraiment une répercussion sur la vie quotidienne des patients.

### **Marche et équilibre**

Il est courant que les patients TE ressentent de subtils troubles d'équilibre : une légère instabilité mise en évidence par le test de la marche du funambule.

Pour mesurer la marche et l'équilibre, une équipe américaine<sup>8</sup> a mis au point un questionnaire en 6 points évoquant des situations de la vie courante (se mettre sur la pointe des pieds pour attraper un objet, se cogner contre quelqu'un sur un trottoir encombré, emprunter un tapis roulant etc.). Est-ce que ces situations entraînent une chute ou une presque-chute ? Chez les patients avec un TE, un sentiment d'instabilité et des presque-chutes étaient fréquentes. Mais ces presque-chutes ou cette instabilité n'avaient pas de répercussion sur le nombre de chutes réelles, qui était identique dans les deux groupes. Le score obtenu au questionnaire aurait pu être un outil diagnostique pour le TE, mais finalement cette possibilité a été écartée car la spécificité du test s'est montrée insuffisante.

Quel est le mécanisme à l'origine de ces troubles d'équilibre ? Il est probable qu'une atteinte cérébelleuse soit impliquée<sup>9</sup>. Mais, chez les patients âgés notamment, les troubles cognitifs peuvent aussi jouer un rôle. Ce point a été étudié en faisant marcher des sujets sur un tapis et en mesurant de manière objective divers paramètres de la marche (longueur du pas, le nombre de pas, vitesse etc.)<sup>10</sup>. Trois groupes étaient comparés : patients TE avec ou sans troubles cognitifs et sujets contrôles. Dans un second temps, les sujets étaient soumis au test de la marche tout en devant énoncer un maximum de noms d'animaux. Tous les sujets avaient un peu plus de difficultés à la marche quand ils devaient énoncer des mots, mais les plus grandes difficultés étaient observées chez les patients TE présentant des troubles cognitifs. Chez eux, l'interférence entre activité motrice et résolution d'une tâche complexe était plus marquée. Ce résultat évoque une association entre un dysfonctionnement du cervelet, notamment du lobe inférieur et l'altération des performances cognitives. Ces données sont à prendre avec la réserve habituelle car il s'agissait de patients âgés de 80 ans et plus.

L'effet bénéfique de l'alcool sur le tremblement et sur les performances des patients atteints de TE est connu depuis longtemps. Une étude de l'équipe du Pr G. Deuschl montre clairement que la marche des patients TE tend vers la normale après consommation d'alcool<sup>11</sup>. Sachant que l'alcool a une action notamment sur l'olive inférieure, il s'agit d'une piste intéressante pour mieux comprendre la physiopathologie du TE et développer des traitements médicamenteux plus performants.

### **Conclusions**

La plupart des études montrent que la sévérité des troubles cognitifs observés dans le TE est légère à modérée. La question se pose de savoir dans quelle mesure ces cohortes composées de sujets très âgés sont représentatives des patients atteints de TE. L'hétérogénéité des patients étudiés pose un problème pour l'interprétation des résultats. De plus, on dispose de peu de données prospectives permettant de suivre les patients pendant plusieurs années.

Il est important de travailler à une redéfinition nosologique précise du TE. Parmi ces formes hétérogènes de TE, il faut parvenir à identifier des phénotypes pour mieux conseiller les patients sur le pronostic et sur l'évolution des symptômes.

## Références :

1. Bermejo-Pareja F, Puertas-Martín V. [Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings.](#) Tremor Other HyperkinetMov2012; 2: 02-74-541-1.
2. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. 2009; 73(8): 621-5.
3. Benito-León J, Louis ED, Sánchez-Ferro Á, Bermejo-Pareja F. [Rate of cognitive decline during the premotor phase of essential tremor: a prospective study.](#) Neurology. 2013; 81(1): 60-6.
4. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, [Christensen K.](#) Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. MovDisord 2015; 30 (10): 1327-34.
5. Bhalsing KS, Upadhyay N, Kumar KJ, Saini J, Yadav R, Gupta AK, Pal PK. [Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor.](#) Eur J Neurol. 2014; (6): 874-83.
6. Passamonti L, Novellino F, Cerasa A, Chiriacco C, Rocca F, Matina MS, Fera F, Quattrone A. [Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor.](#) Brain 2011; 134(8): 2274-86.
7. Auzou N, Foubert-Samier A, Dupouy S, Meissner WG. [Facial emotion recognition is inversely correlated with tremor severity in essential tremor.](#) J Neural Transm2014; 121(4): 347-51.
8. Louis ED, Rao AK, Gerbin M. [Functional correlates of gait and balance difficulty in essential tremor: balance confidence, near misses and falls.](#) Gait Posture. 2012; 35(1): 43-7.
9. Rao AK, Gillman A, Louis ED. [Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age.](#) Gait Posture. 2011; 34(1):65-70.
10. Rao AK, Uddin J, Gillman A, Louis ED. [Cognitive motor interference during dual-task gait in essential tremor.](#) Gait Posture. 2013; 38(3):403-9.
11. Klebe S, Stolze H, Gensing K, Volkman J, Wenzelburger R, Deuschl G. [Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor.](#) Neurology. 2005; 65(1): 96-101.

\*\*\*

## Pour correspondance :

W. MEISSNER

Centre Expert Parkinson et CRM AMS, Service de Neurologie  
CHU de Bordeaux et Institut des Maladies Neurodégénératives  
CNRS UMR 5293 Université  
Bordeaux  
wassilios.meissner@chu-bordeaux.fr  
Tel : 05 57 82 12 53

## LE TREMBLEMENT ESSENTIEL CHEZ L'ENFANT

Agathe ROUBERTIE (Montpellier)

### Données épidémiologiques

Chez l'enfant, les données épidémiologiques sur les mouvements anormaux sont assez limitées. Une étude de Fernandez-Alvarez, parue en 2001, analyse les différentes formes de mouvements anormaux observés dans une population de 1 000 enfants adressés à une consultation spécialisée dédiée aux mouvements anormaux<sup>1</sup>. On constate (tableau 1) que le tremblement est nettement moins fréquent que d'autres formes de mouvements anormaux, comme les tics ou la dystonie. De plus, le diagnostic « tremblements » est à prendre au sens générique et ne concerne pas seulement le tremblement essentiel (TE).

Alors que la littérature internationale consacrée au TE chez l'adulte est abondante (plus de 1000 publications entre 2011 et 2015), celle concernant l'enfant est très réduite (moins de 20 publications depuis quinze ans), ce qui signifie qu'on manque de données scientifiques sur le TE chez les plus jeunes.

Les quelques études disponibles sont intéressantes, cependant elles portent le plus souvent sur des petites séries de patients (de 10 à 40 sujets)<sup>2,3,4,5,6</sup>. Ajoutons que certains travaux, certes consacrés au tremblement chez l'enfant, sont parfois issus de cohortes de patients adultes dont on examine l'histoire durant l'enfance.

En partant des données de la littérature relativement limitées, que sait-on avec certitude ? Premier constat : le TE de l'adulte commence souvent chez l'enfant. Il y a quelques années, on pensait que c'était dans 5 à 10 % des cas mais on sait maintenant que ce chiffre est plus probablement de 15 à 20 %<sup>7,8</sup>. Une chose est sûre : le TE existe bien chez l'enfant, mais il n'a suscité que peu d'études jusqu'à présent.

Les formes à début pédiatrique sont plus souvent familiales. Pour 50 à 80 % des enfants présentant un TE il existe des antécédents familiaux. Les études familiales ont également montré que les apparentés au premier degré ont cinq fois plus de risque de développer un TE et 10 fois plus de risque si le TE chez l'apparenté a débuté dans l'enfance. Le TE de l'enfant concerne trois fois plus souvent les garçons que les filles. Néanmoins, la sévérité de la maladie est identique dans les deux sexes. L'âge de début est variable, avec une moyenne de  $5,9 \pm 4,7$  ans, mais des débuts très précoces, avant 2 ans, ont été décrits. La maladie débute plus précocement chez les garçons que chez les filles. Alors que chez l'adulte le tremblement concerne fréquemment la tête (40 à 60% des cas, selon le sexe), chez l'enfant, il n'est que rarement observé (environ 10% des cas).

Certains auteurs ont rapporté l'existence d'autres types de mouvements anormaux avant la survenue du TE chez l'enfant. Depuis longtemps, des accès de *shuddering* ont été décrits chez des enfants qui ont par la suite développé un TE<sup>8</sup>. Il s'agit d'épisodes de frissons extrêmement brefs (20 à 30 secondes), qui concernent le haut du corps et la tête. Ces épisodes peuvent se répéter plusieurs dizaines de fois par jour et sont en général limités dans le temps. Ils apparaissent à la fin de la première année de vie et disparaissent en quelques mois. Les neuropédiatres les considèrent comme des accès de mouvements anormaux bénins et transitoires du nourrisson.

### Phénoménologie, critères de diagnostic

Qu'est ce qui caractérise le TE chez l'enfant ? Comme chez l'adulte, il s'agit d'un tremblement postural et d'action bilatéral, dont la fréquence est de 4 à 12 Hz. C'est un tremblement de faible amplitude, qui est en fait plus d'action que postural. Il est souvent asymétrique. Un tremblement de repos peut également lui être associé.

Les données sur les caractéristiques électrophysiologiques du TE chez l'enfant manquent cruellement. Il n'existe qu'une seule publication sur ce sujet<sup>9</sup> qui a porté sur une petite série de neuf enfants. Les auteurs

distinguent deux groupes de patients, avant et après 12 ans. Ils montrent qu'il y a une augmentation de la fréquence du tremblement avec l'âge.

Chez l'adulte, il est parfois difficile de faire la différence entre TE, tremblement parkinsonien, tremblement dystonique. Schrag a montré que 20 à 30 % des diagnostics sont réévalués *a posteriori*<sup>10</sup>. En neuropédiatrie, nous ne sommes pas confrontés à ces difficultés de diagnostic : les enfants qui ont un tremblement « dystonique » ont une dystonie évidente.

Pour le neuropédiatre, le challenge est ailleurs. Le diagnostic différentiel est surtout à faire avec le tremblement cérébelleux, que l'analyse clinique minutieuse nous permet de distinguer du TE. La difficulté de diagnostic vient aussi des tremblements secondaires qui sont nombreux. Par exemple, des tremblements peuvent être associés à des anomalies génétiques. Il peut s'agir de tremblements iatrogènes, liés à la prise de certains médicaments. Une autre difficulté du diagnostic chez l'enfant concerne les myoclonies. Enfin, l'exacerbation du tremblement physiologique peut parfois être difficile à distinguer d'un tremblement authentique. Un autre domaine où il est parfois difficile de poser un diagnostic est celui des tremblements d'origine somatoforme. Les mouvements anormaux somatoformes de l'enfant sont constitués de tremblements dans 65 % des cas et jusqu'à 80 % des cas quand les mouvements anormaux somatoformes sont d'apparition récente<sup>11</sup>. C'est un diagnostic différentiel qu'il faut prendre en considération chez l'enfant.

Finalement, le *diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique*. Il n'y a pas d'examen complémentaire qui va permettre d'établir le diagnostic de TE. Comme l'a rappelé ED Louis récemment : « **Le diagnostic de TE repose sur la clinique, et le seul outil de phénotypage est clinique** »<sup>12</sup>.

Pour le neuropédiatre, un autre challenge va être de réussir à ce que les jeunes patients nous soient adressés pour que nous puissions confirmer le diagnostic et mettre en place la prise en charge. En d'autres termes, il faut lutter contre les « difficultés de repérage » parce que ce TE a un retentissement sur les activités quotidiennes (boire, couper, se boutonner, se vêtir). Plus prégnant encore chez l'enfant, est le retentissement sur les activités graphiques : l'écriture va être maladroite, hésitante, avec lenteur et fatigabilité. Dans certaines situations, le TE va retentir sur l'intégration scolaire, sur l'estime de soi, entraînant des difficultés d'apprentissage. Quelques fois, des actions rééducatives sont mises en place mais sont, hélas, inappropriées.

#### *Motif de consultation / question des parents*

Le plus souvent, les patients nous sont adressés pour des difficultés d'écriture. La question la plus fréquente est : « Mon enfant écrit mal. Est-ce qu'il le fait exprès ? » Certains enfants racontent leur parcours difficile jusqu'à ce que le diagnostic de TE soit posé et parlent de réprimandes scolaires parce que l'écriture va dans tous les sens, que le cahier est mal tenu. Ces difficultés graphiques peuvent faire que des enfants soient progressivement sortis du circuit scolaire.

La question des parents est : « Quelles sont les mesures à mettre en place pour soulager l'enfant, pour lui faciliter les apprentissages ? » D'autres questions concernent le regard des autres, l'estime de soi. Finalement, la question « Est-ce grave ? » n'est pas celle qui est posée en premier, probablement parce qu'il y a souvent une histoire familiale de TE et que les parents savent ce qui attend leur enfant. Leur souhait, c'est d'éviter à leur enfant les difficultés d'intégration scolaire qu'ils ont eux-mêmes connues. Donc, dans la prise en charge en pédiatrie, le souci prédominant sera la mise en place d'aménagements scolaires afin de faciliter le graphisme. Quels sont ces aménagements ? Alléger les tâches graphiques ; privilégier les photocopies ; demander aux enseignants de ne pas faire faire de recopiage. Il est inacceptable d'entendre ces familles qui rapportent : « Il n'écrit pas bien, alors la maîtresse fait recopier les mots, dix fois, quinze fois, vingt fois. » C'est ce que j'appelle « les mesures éducatives inappropriées ».

Certains enfants parviennent à écrire correctement mais au prix d'un effort de concentration qui entraîne lenteur et fatigabilité. L'enfant n'écouterait pas le cours car il ne peut pas écrire et écouter. Donc, il lui faut un clavier d'ordinateur et qu'on ne lui demande pas d'écrire ! Tout dépend bien entendu des situations. Certains patients préfèrent ne pas avoir d'aménagement scolaire. Il ne faut toutefois pas être dogmatique, il faut adapter en fonction de la situation du patient, de sa gêne et de son épanouissement personnel. Les choix d'orientation professionnelle seront également à discuter avec les parents et les adolescents.

### Traitement pharmacologique

Dans les séries de Louis<sup>2</sup> ou de Jankovic<sup>4</sup>, 20 à 50 % des patients en âge pédiatrique (moins de 18 ans) bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement. Les molécules les plus fréquemment utilisées sont analogues à celles utilisées chez l'adulte : le propranolol, la primidone ou le clonazépam. Pour ma part, j'utilise très peu de traitements pharmacologiques, parce qu'il me paraît difficile de démarrer un traitement si tôt dans leur vie. Il m'est arrivé de traiter un patient qui avait déjà tous les aménagements scolaires (clavier, tiers temps, etc.) mais qui était très gêné par le regard des autres. L'Avlocardyl, à faible dose, s'est montré efficace et n'a pas remis en question les aménagements scolaires liés à ses problèmes de graphisme.

### Conclusions

Le TE chez l'enfant est très certainement sous-diagnostiqué : on ne voit pas tous les enfants concernés alors qu'ils auraient besoin, à un moment donné, qu'on les aide pour surmonter la gêne fonctionnelle qu'ils rencontrent dans les gestes usuels et qui va retentir sur l'écriture, le graphisme et la scolarité.

Le TE chez l'enfant soulève un certain nombre de questions pour lesquelles nous n'avons pas encore de réponse :

#### La fréquence

On ne connaît pas la fréquence du TE chez l'enfant ;

#### L'histoire de la maladie

Elle n'est pas bien comprise. Quelle place donner aux *shudderings* rapportés par Vanasse en 1976<sup>8</sup> ? Des publications plus récentes ne vont pas vraiment dans le sens de « *shuddering* » retrouvé dans l'histoire de la maladie. C'est un point qu'il faudrait éclaircir.

#### L'âge de début

Il y a quelques études, mais les conclusions ne sont pas très claires. A l'âge d'un an, aussi précocement, peut-on parler de TE ?

#### Les caractéristiques électrophysiologiques du TE chez l'enfant

Trop peu de données sont disponibles

#### L'impact sur la scolarité et sur la qualité de vie

Cette question cruciale mériterait d'être mieux évaluée.

#### Les traitements

Ils sont empiriques, calqués sur ce qui est fait chez l'adulte. Il n'y a aucun essai validant l'efficacité des traitements ou validant l'utilité même du traitement du TE de l'enfant.

#### Les outils d'évaluation

Il n'y a pas d'échelle d'évaluation du TE chez l'enfant.

## Les comorbidités

Alors qu'on commence à étudier les comorbidités du TE chez l'adulte (dépression, profil de personnalité), chez l'enfant, on ignore tout.

## La génétique du TE chez l'enfant

On considère maintenant que le TE n'est pas une entité, mais qu'il comporte probablement plusieurs sous-groupes. Il y a sans doute un sous-groupe de TE à début pédiatrique qui dépend de déterminants génétiques qu'il serait intéressant d'identifier et de caractériser.

Pour répondre à ces questions, nous avons en cours un projet de recherche clinique, multicentrique. Son objectif est de décrire les caractéristiques cliniques électrophysiologiques du TE chez l'enfant, d'évaluer le retentissement fonctionnel du TE chez l'enfant et l'adolescent, d'évaluer les traitements, de caractériser les bases moléculaires du TE chez l'enfant.

Tableau 1 : Population pédiatrique reçue dans un centre de référence depuis 1983 (n=1000) pour une consultation spécialisée dédiée aux mouvements anormaux. (d'après Fernandez-Alvarez, 2001)

Dystonie	21%
Tremblement	16 %
Tics	45 %
Stéréotypies	2 %
Rigidité-akinésie	1%
Myoclonies	6 %
Chorée	3 %
Divers	6 %

## Références :

1. Fernandez-Alvarez E. General concept. In: E Fernandez-Alvarez, J Aicardi. Movement disorders in children. London, Mac Keith Press, 2001: 1-23
2. Louis ED, Dune IV LS, Pullman S. Essential tremor in childhood : a series of nineteen cases. Mov Disord. 2001; 16: 921-23.
3. Tan EK, Lum SY, Prakash M. Clinical features of childhood onset essential tremor. European journal of Neurology. 2006; 13: 1302-05.
4. Jankovic J, Madisetty J, Dat Vuong K. Essential tremor among children. Pediatrics. 2004; 114: 1203-5.
5. Louis ED, Fernandez-Alvarez E, Dure LS IV, Frucht S, Ford B. Association between male gender and pediatric essential tremor. Mov Disord. 2005; 20(7): 904-6.

6. Ferrara J, Jankovic J. Epidemiology and management of essential tremor in children. *Paediatr Drugs*. 2009; 5: 293-307.
7. Louis ED, Clark LN, Ottman R. Familial versus Sporadic Essential Tremor: What Patterns Can One Decipher in Age of Onset? *Neuroepidemiology*. 2015; 44(1): 66-72.
8. Vanasse M, Bedard P, Andermann F. Shuddering attacks in children: an early clinical manifestation of essential tremor. *Neurology*. 1976; 26(11): 1027-30.
9. Fusco C, Valls-Solé J, Iturriaga C, Colomer J, Fernández-Alvarez E. Electrophysiological approach to the study of essential tremor in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45(9): 624-7.
10. Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol*. 2000 ; 247(12): 955-9.
11. Dale RC, Singh H, Troedson C, Pillai S, Gaikiwari S, Kozłowska K. A prospective study of acute movement disorders in children. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52(8): 739-48. 12. Clark LN, Louis ED. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 ; 171(6-7): 466-74.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

A. Roubertie  
Service de Neuropédiatrie, CHU Gui de Chauliax  
INSERM U 1051  
Montpellier  
France  
a-roubertie@chu-montpellier.fr  
Tel : 04 67 33 74 22

## TREMBLEMENT ORTHOSTATIQUE PRIMAIRE

Lucie Maugest (Dijon)

### Définition

Le tremblement orthostatique primaire (TOP) est un tremblement rapide des membres inférieurs, souvent invisible, qui survient à la station debout immobile et qui a la particularité de se traduire par une sensation d'instabilité, l'ensemble disparaissant au repos et à la marche. L'EMG montre un tremblement caractéristique de 13 à 18 Hz, qui permet de ne pas confondre le TOP avec d'autres types de tremblements.

### Epidémiologie

Le TOP est une maladie rare, sur laquelle il n'y a pas de données épidémiologiques précises. Quelques séries ont été publiées, la plus large incluant 68 patients<sup>1</sup>. La maladie débute en moyenne à l'âge de 55 ans, mais il existe des formes plus précoces, dès 40 ans, voire un peu avant. On note une prépondérance féminine, avec un sex-ratio de 3 pour 1. On constate une « errance diagnostique » de quatre ans et demi en moyenne, qui tend à se réduire, peut-être parce qu'on connaît un peu mieux cette maladie<sup>2</sup>. Il est vrai que les symptômes sont surprenants, avec une discordance entre la difficulté à maintenir la station debout immobile et la conservation d'une marche normale. Lorsque cette entité n'est pas connue, on évoque fréquemment un trouble psychogène. La question des facteurs génétiques se pose beaucoup moins que pour le tremblement essentiel, puisque les cas familiaux sont très rares, à l'exception d'exemples chez des jumeaux monozygotes<sup>3</sup>.

### Physiopathologie

Le TOP est une maladie neurologique, avec un oscillateur central situé dans le tronc cérébral. Ce générateur unique a été mis en évidence par l'observation d'une grande cohérence temporelle entre tous les muscles testés (face, tronc cérébral, membres)<sup>4</sup> et d'une cohérence droite-gauche<sup>5</sup>. Comme dans le tremblement essentiel, les études en PET-Scanner montrent, lorsque le sujet est debout, une activation des voies cérébello-thalamiques<sup>6</sup>. Il est intéressant de constater que l'augmentation du débit sanguin persiste dans le cervelet même lorsque le sujet n'est pas debout. Cette augmentation n'est donc pas une simple conséquence de l'orthostatisme. Un autre argument évoque l'implication du cervelet dans la genèse du tremblement : lorsqu'on applique une stimulation électrique dans cette région (fosse postérieure) on observe une synchronisation des bouffées musculaires<sup>7</sup>.

L'instabilité ressentie par les patients TOP, souvent mise au premier plan des symptômes, est un point particulièrement intéressant à étudier. Fung et collaborateurs ont quantifié l'instabilité *objective* en mesurant le balancement du corps<sup>8</sup>. Au cours de la station debout, l'instabilité objective est plus grande chez les sujets TOP par rapport aux sujets témoins. Cet indice d'instabilité augmente avec le temps. Il est plus marqué quand les yeux sont fermés, signe d'une dépendance aux stimulations visuelles. Les auteurs ont ensuite comparé l'instabilité objective à l'instabilité *subjective*. Au cours d'une station debout prolongée, l'instabilité objective ne change pas alors que l'instabilité subjective augmente. Une hypothèse est proposée pour expliquer ce résultat: l'instabilité serait due à une rupture des messages véhiculés par les afférences proprioceptives causée par le tremblement (figure 1) . De plus, les effets de cette interruption seraient plus marqués au bout d'un certain temps.

Une seconde expérience a consisté à faire des stimulations galvaniques des vestibules, organes qui apportent les informations nécessaires au maintien de l'équilibre<sup>9</sup>. La stimulation galvanique vestibulaire chez des sujets normaux entraîne une sensation d'instabilité et un tremblement à 16 Hz des membres inférieurs, bilatéral et

synchrone. Ceci suggère qu'une réaction physiologique au déséquilibre pourrait être exagérée chez les sujets TOP.

La question d'un déficit dopaminergique dans le TOP a donné lieu à plusieurs études. Certaines font état d'améliorations après traitement avec des médicaments qui restaurent la dopamine dans le cerveau, tels que la L-dopa ou des agonistes dopaminergiques<sup>10</sup>. Les études en scintigraphie cérébrale des transporteurs de la dopamine ont donné des résultats discordants. Dans un cas, un sous-groupe de patients TOP a montré une très légère perte en dopamine, sans pour autant présenter de différences sur le plan clinique<sup>10</sup>. Mais ce résultat n'a pas été confirmé par des études ultérieures<sup>11</sup>.

Le maintien de la station debout dépend de la mise en jeu de boucles sensorimotrices, qui intègrent les informations venant des afférences proprioceptives, vestibulaires et visuelles. Ces informations sont traitées au sein du système cérébello-cortical, qui adapte le tonus musculaire pour maintenir la station debout. Dans le cas du TOP il pourrait y avoir un générateur autonome, situé dans le tronc cérébral, qui enverrait des oscillations à 16 Hz au niveau des jambes. Ce générateur serait sous l'influence du réseau cérébello-thalamo-cortical, comme le montrent les données en IRM fonctionnelle. L'apparition du tremblement et de la sensation d'instabilité en orthostatisme pourrait être due à la rupture des afférences proprioceptives, primitive ou secondaire au tremblement. Dans certains cas, la libération du générateur/ oscillateur serait facilitée par un déficit dopaminergique.

A côté des signes cliniques caractéristiques qui définissent le TOP il existe des signes associés : un tremblement postural des membres supérieurs qui, dans la grande majorité des cas, est la diffusion du tremblement orthostatique au niveau de l'axe et de la racine des membres ; dans quelques cas, l'association authentique d'un tremblement essentiel. Les patients se plaignent souvent de douleurs surtout dans les membres inférieurs (crampes, contractures, parfois paresthésies) et de fatigabilité. On observe aussi un blocage au démarrage de la marche, à ne pas confondre avec le *freezing* parkinsonien. Ce blocage est dû, lorsque le sujet est resté longtemps debout, au fait que la fréquence à 16 Hz va tétaniser les muscles et gêner l'initiation du pas.

### *Evolution de la maladie*

Les rares études portant sur l'évolution des symptômes ont toutes montré qu'ils s'aggravent progressivement. On note une augmentation de la sensation d'instabilité à la station debout immobile prolongée, une réduction du temps de station debout, une extension du tremblement qui conserve cependant la même fréquence<sup>1</sup>.

Alors que les chutes restent exceptionnelles, même en phase tardive (environ 10% des cas), la *peur de chuter* augmente avec la maladie. Une étude multicentrique internationale a été menée sur une série de 68 patients, pour analyser précisément cette question<sup>1</sup>. Elle a confirmé ce fait mal connu sur lequel il serait intéressant de poursuivre les recherches.

Devant un patient qui a un TOP et qui tombe au début de l'évolution de sa maladie, il faut s'assurer qu'il ne souffre pas de tremblement orthostatique "plus". Selon les études, 10 à 30% des TOP sont des « TO plus »<sup>1,2,12,13</sup>. Il s'agit d'une présentation clinique et électrophysiologique typique d'un TOP, mais avec des signes neurologiques supplémentaires qui traduisent le plus souvent un syndrome parkinsonien (maladie de Parkinson ou syndromes parkinsoniens atypiques). Plus rarement, on observe des associations avec des syndromes dystoniques, le syndrome des jambes sans repos ou une ataxie cérébelleuse.

La peur de chuter a de nombreuses conséquences psychologiques. Dans certains cas, elle facilite l'anxiété et la dépression ; elle entraîne une restriction d'activité et augmente l'isolement. La peur de chuter a aussi des

conséquences physiques telles que l'augmentation de la fragilité et de la dépendance, deux facteurs qui majorent le risque d'institutionnalisation. Cette peur peut être évaluée en mesurant 3 paramètres : la *confiance* qu'ont les patients dans leur capacité à réaliser des activités courantes, les *restrictions d'activités* que le patient s'impose par peur des chutes, la *peur des conséquences de la chute*, qu'elles soient psychologiques (peur d'être embarrassé, peur d'être bête) ou physiques (peur de se blesser, peur du handicap)<sup>14</sup>.

Chez les patients TOP, la confiance en soi est nettement inférieure à celle de sujets contrôles. Elle est comparable à celles de patients parkinsoniens qui sont pourtant réputés être plus handicapés que les patients TOP. Il y a cependant une différence : l'activité qui pose le plus de problème aux patients TOP est de faire les courses alors que les patients parkinsoniens sont surtout gênés par les activités complexes. La restriction d'activité est à peu près semblable à celle observée chez les patients parkinsoniens mais les activités évitées sont différentes, les patients TOP évitant principalement les activités à fort impact social et les patients parkinsoniens celles impliquant la marche. Concernant la peur des conséquences des chutes, le score est plus élevé chez les patients TOP que chez les patients parkinsoniens, avec une majoration claire des conséquences psychologiques (peur d'être embarrassé...).

Nous nous sommes intéressés à divers facteurs qui pourraient être associés à la peur de tomber (durée de la maladie, âge des patients etc.) et aux facteurs psychologiques. Ceux-ci ont été mesurés avec deux échelles de dépistage, l'une pour la dépression et l'autre pour l'anxiété. Nos résultats montrent que 60% des patients TOP sont déprimés. Dans la majorité des cas, la dépression est légère mais, dans 10% des cas, elle est sévère à modérée. Un score d'anxiété pathologique est présent chez 42 % des patients TOP. La mesure de la stigmatisation perçue montre que les patients ressentent au quotidien une stigmatisation modérée mais non négligeable. Quant à l'estime de soi, elle est normale chez les patients TOP. Le dernier facteur étudié est *l'acceptation de la maladie*, qui permet une meilleure adhésion au traitement et une meilleure prise en charge du patient. On note, pour la plupart des malades, une mauvaise acceptation de la maladie. Enfin, il semble bien exister un lien entre la peur de chuter et le retentissement psychologique du TOP, que ce soit la dépression, l'estime de soi, la stigmatisation, l'acceptation de la maladie.

La question de la *qualité de vie* a été abordée en comparant les résultats chez nos patients TOP, à ceux publiés pour les patients parkinsoniens et dystoniques<sup>15,16,17</sup>. On observe que le nombre de sujets déclarant avoir au moins un problème touchant la mobilité, les soins personnels, les activités quotidiennes est plus élevé dans le cas du TOP. Les scores de douleurs, d'anxiété et de dépression sont aussi supérieurs à ceux relevés pour les patients parkinsoniens ou dystoniques.

Dans toute maladie chronique, il est admis que de nombreux facteurs liés au patient, à la maladie et à l'entourage interviennent dans la capacité du patient à faire face à la maladie. De cette capacité, appelée aussi « coping », dépendent le retentissement psychologique, avec les risques de dépression et d'anxiété, ainsi que l'acceptation de la maladie et la stigmatisation perçue. Tous ces facteurs ont pour effet d'altérer la qualité de vie. Dans le cas du TOP, on note que la peur de chuter influence de nombreux aspects comportementaux, tout en étant elle-même dépendante des facteurs psychologiques. Ainsi, il existe un véritable cercle vicieux, qui grève d'autant plus la qualité de vie. D'où l'intérêt de prendre en charge activement toutes les composantes de la peur de chuter, en particulier par des mesures rééducatives et psycho-comportementales.

### *Traitement médicamenteux et chirurgical*

Les possibilités thérapeutiques pharmacologiques sont limitées<sup>1</sup>. Le Clonazepam apporte un bénéfice dans environ 50% des cas<sup>2</sup>. C'est le traitement de première intention, mais il a une efficacité limitée, qui s'épuise dans le temps et il entraîne des effets secondaires (sommolence, troubles de la concentration, accentuation du vertige).

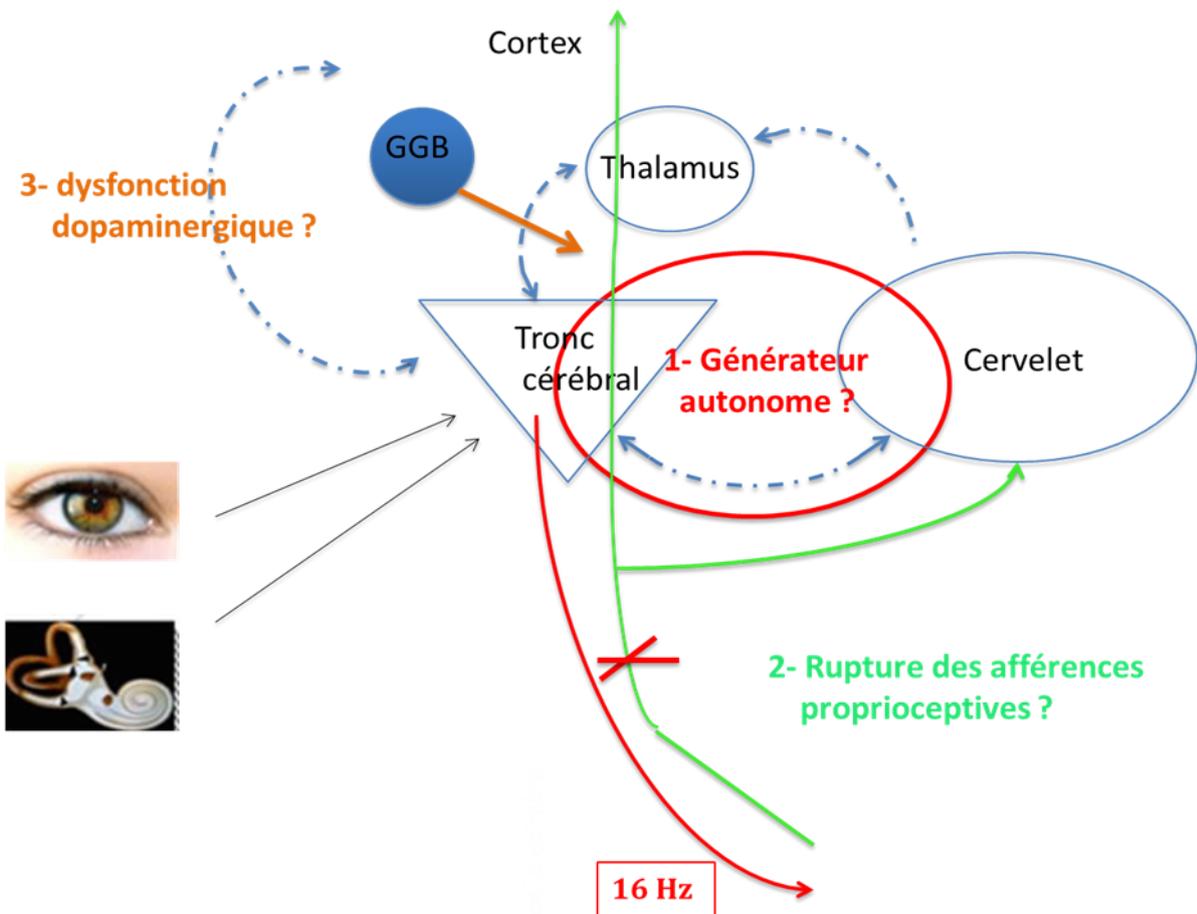
Les alternatives thérapeutiques médicamenteuses sont assez pauvres avec, en premier lieu, la Gabapentine<sup>18</sup>, dont l'effet est inconstant. La Primidone et la Mysoline semblent n'avoir d'intérêt que dans les formes associées à un tremblement essentiel. La L-dopa peut être utilisée, surtout dans les cas associés à un parkinsonisme.

D'autres possibilités thérapeutiques ont été développées. Des patients implantés dans le noyau VIM du thalamus de façon bilatérale ont vu une amélioration prolongée, avec un recul de 30 mois. La stimulation épидurale représente une alternative aux approches neurochirurgicales ou de neurostimulations invasives. Là aussi, une amélioration prolongée a été obtenue dans deux cas, au prix de quelques paresthésies.

### *Pistes d'action*

Quelles sont les pistes d'action à suivre pour améliorer la prise en charge des patients atteints de TOP? En premier, il faut agir pour que les médecins connaissent mieux la maladie, afin de limiter au maximum les retards de diagnostic et notamment d'éviter l'écueil du diagnostic erroné de tremblement psychogène. En second, il faut s'attacher à mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la maladie, afin d'avancer sur les pistes thérapeutiques, en particulier non médicamenteuses. Enfin, il faut mettre en place une prise en charge multidisciplinaire qui va notamment s'attacher à agir sur la peur de chuter, par exemple au moyen de thérapies cognitivo-comportementales et rééducatives.

Figure 1- A l'état normal, la station debout est assurée par le système sensori-moteur avec des boucles complexes. Les afférences proprioceptives, vestibulaires et visuelles sont traitées au sein du système cérébello-cortical, qui adapte le tonus pour maintenir la station debout. On peut faire l'hypothèse qu'il existe un *générateur supra spinal*, situé dans le tronc cérébral, avec l'implication du réseau cérébello-thalamo-cortical, montrée en imagerie fonctionnelle. L'apparition en orthostatisme pourrait être due à un *défaut d'afférences proprioceptives*. Enfin, une dysfonction dopaminergique pourrait intervenir dans certains cas, facilitant la libération du générateur. GGB : ganglions de la base.



## Références :

1. Ganos C, Maugest L, Apartis E, Gasca-Salas C, Cáceres-Redondo MT, Erro R, Navalpotro-Gómez I, Batla A, Antelmi E, Degos B, Roze E, Welter ML, Mestre T, Palomar FJ, Isayama R, Chen R, Cordivari C, Mir P, Lang AE, Fox SH, Bhatia KP, Vidailhet M. The long-term outcome of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(2): 167-72.
2. Gerschlager W, Münchau A, Katzenschlager R, Brown P, Rothwell JC, Quinn N, Lees AJ, Bhatia KP. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord.* 2004; 19(7): 788-95.
3. Contarino MF, Welter ML, Agid Y, Hartmann A. Orthostatic tremor in monozygotic twins. *Neurology.* 2006; 66(10): 1600-1.
4. Köster B, Lauk M, Timmer J, Poersch M, Guschlbauer B, Deuschl G, Lücking CH. Involvement of cranial muscles and high intermuscular coherence in orthostatic tremor. *Ann Neurol.* 1999; 45(3): 384-8.
5. Lauk M, Köster B, Timmer J, Guschlbauer B, Deuschl G, Lücking CH. Side-to-side correlation of muscle activity in physiological and pathological human tremors. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110(10): 1774-83.
6. Wills AJ, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of primary orthostatic tremor. *Neurology.* 1996; 46(3): 747-52.
7. Wu YR, Ashby P, Lang AE. Orthostatic tremor arises from an oscillator in the posterior fossa. *Mov Disord.* 2001; 16(2): 272-9.
8. Fung VS, Sauner D, Day BL. A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. *Brain.* 2001; 124(2): 322-30.
9. Sharott A, Marsden J, Brown P. Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiological response to instability. *Mov Disord.* 2003; 18(2): 195-9
10. Katzenschlager R, Costa D, Gerschlager W, O'Sullivan J, Zijlmans J, Gacinovic S, Pirker W, Wills A, Bhatia K, Lees AJ, Brown P. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann Neurol.* 2003; 53(4): 489-96
11. Trocello JM, Zanotti-Fregonara P, Roze E, Apartis E, Legrand AP, Habert MO, Devaux JY, Vidailhet M. Dopaminergic deficit is not the rule in orthostatic tremor. *Mov Disord.* 2008; 23(12): 1733-8.
12. Yalthro TC, Ondo WG. Orthostatic tremor: a review of 45 cases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(7):723-5.
13. Mestre TA, Lang AE, Ferreira JJ, Almeida V, de Carvalho M, Miyasaki J, Chen R, Fox S. Associated movement disorders in orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(7): 725-9.
14. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. On the nature of fear of falling in Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2011; 24(3): 219-28.
15. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ.* 2013; 14(1): 57-66.
16. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord.* 2000; 15(6): 1112-8.
17. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord.* 2007; 22(3): 341-7.
18. Piboolnurak P, Yu QP, Pullman SL. Clinical and neurophysiologic spectrum of orthostatic tremor: case series of 26 subjects. *Mov Disord.* 2005; 20(11): 1455-61.

**Pour correspondance :**

L. Maugest

Service de Neurologie

CHU François Mitterrand

Dijon

lucie.maugest@chu-dijon.fr

Tel : 03 80 29 30 89

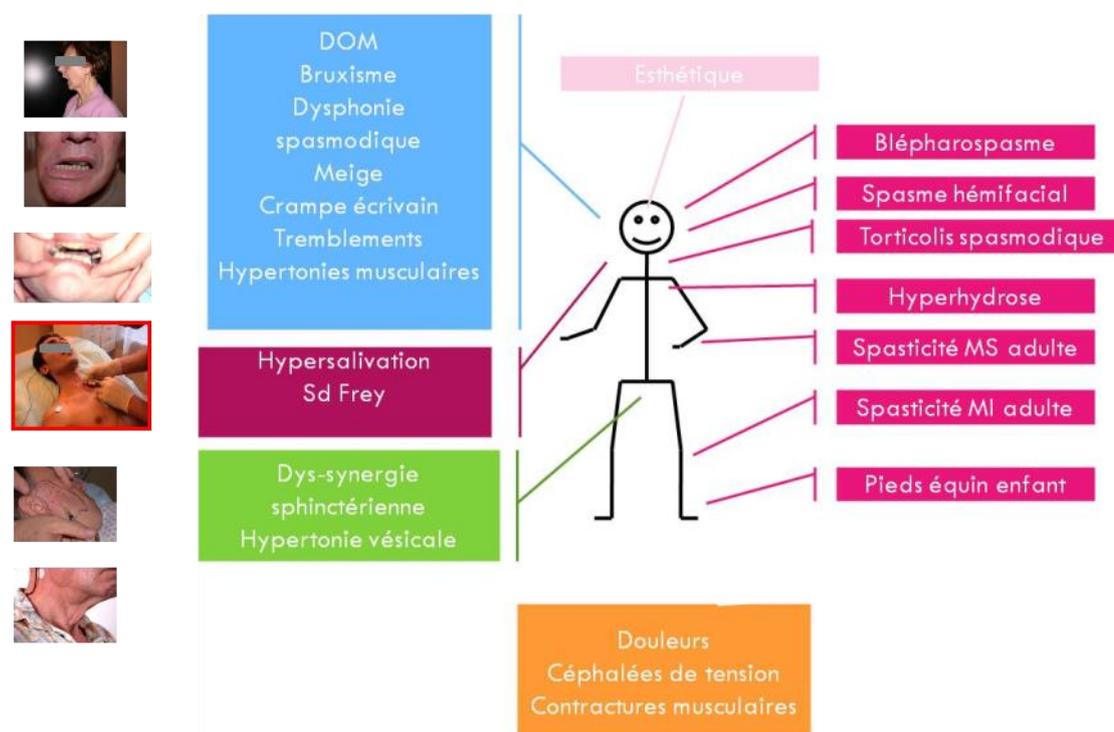
## **TRAITEMENT DU TREMBLEMENT ESSENTIEL**

## TOXINE BOTULINIQUE ET TREMBLEMENT ESSENTIEL

Christophe VIAL (Lyon-Bron)

La toxine botulinique (TB) est un produit intéressant de par son mode d'action et sa diversité d'utilisation (plus de 70 utilisations à ce jour dépassant les indications de l'AMM) :

### TB...AMM et Utilisations (> 70 reconnues)



Au niveau de la jonction neuromusculaire, la toxine botulinique captée par l'élément présynaptique empêche la libération de l'acétylcholine à l'extrémité du nerf, ne permettant plus à ce neuromédiateur d'agir sur le muscle pour déclencher la contraction musculaire. La toxine botulinique déstructure transitoirement la jonction entre le nerf et le muscle créant ainsi une paralysie plus ou moins importante en fonction du type de toxines et de leurs doses. Dès que la jonction est ainsi bloquée, une nouvelle synapse va progressivement se créer et devenir fonctionnelle transitoirement, permettant secondairement une restitution *ad integrum* lorsque la toxine n'agira plus : la même jonction qui avait été bloquée va se remettre à fonctionner normalement. Pour les patients injectés, l'action de la toxine botulinique ne dure que quelque temps, aussi les injections doivent être répétées régulièrement. Elles peuvent l'être pendant plusieurs années. La toxine botulinique est injectée en intramusculaire. Elle va induire un effet paralytique qui est dépendant de la dose, du volume, de la dilution et surtout de la précision de l'injection. Le délai d'action est de une à deux semaines. La durée d'efficacité est de deux à six mois. L'usage thérapeutique de cette toxine offre de nombreux avantages : une grande efficacité pour paralyser un muscle ; une dose adaptée à chaque pathologie ; un effet assez prolongé par rapport à l'effet des médicaments ; l'absence de complication définitive ; une excellente tolérance ; l'induction de rémissions parfois, dans des pathologies comme les dystonies débutantes. En revanche, ce traitement présente aussi des

inconvenients : la nécessité de répéter les injections tous les 3 à 6 mois ; des complications immédiates liées à la paralysie plus ou moins importante du muscle cible traité. Les effets secondaires possibles sont à prendre en compte. Ils sont variables suivant le lieu des injections. Ils peuvent constituer un facteur limitant les injections et leurs résultats, et par là son utilité ou non en tant que traitement purement symptomatique. Si les utilisations sont multiples, le tremblement n'entre pas dans les indications de l'AMM.

*Quel est le rationnel pour utiliser la toxine botulinique dans le tremblement ?* Le tremblement met en jeu une activation involontaire alternée, non contrôlée des muscles agonistes et antagonistes. Il faut donc arriver à réduire cette activation involontaire des muscles sans induire d'effet paralytique fonctionnellement gênant. Le challenge est plus difficile que dans d'autres indications. Ainsi lorsqu'on s'adresse à des patients qui présentent des séquelles d'hémiplégie avec une spasticité, les doses de TB utilisables peuvent être fortes sans induire de déficit fonctionnel. Lorsqu'on s'adresse à des patients pour lesquels, on veut réduire un mouvement anormal, la crampe de l'écrivain par exemple, les doses de TB seront faibles pour préserver la fonctionnalité. Les injections de TB sont pratiquées au mieux par un neurologue habitué au repérage électromyographique ou échographique des muscles cliniquement responsables du problème, afin que l'injection soit parfaitement ciblée et adaptée. Le choix sera fait en fonction des rapports dose/bénéfice et dilution/volume pour obtenir l'effet paralytique plus ou moins prononcé selon l'indication. Ainsi les doses sont fortes pour des patients avec une spasticité et de plus en plus faibles en cas de dystonie ou dystonie de fonction. L'objectif est une diminution de tonicité des muscles sans induire de déficit excessif et c'est là toute la difficulté. Dans le cadre des tremblements, les questions à résoudre sont nombreuses aussi bien pour un tremblement de la tête que pour un tremblement des mains : *Quels sont les muscles que l'on va injecter ? Va-t-on injecter de façon unilatérale ou bilatérale les agonistes ou les antagonistes ? Quelles doses utiliser selon l'intensité du tremblement ? Quel muscle « trigger » du tremblement choisir ? Peut-on induire un effet rétroactif sur le tremblement ?* Pour l'instant, nous n'avons pas toutes les réponses à ces questions d'autant que les essais thérapeutiques rapportés dans la littérature sont assez limités.

*Qu'en est-il de son utilisation pour le tremblement de la tête ?* A ce jour, peu d'études sur les bénéfices thérapeutiques de la toxine botulinique sont disponibles dans la littérature. Pour le tremblement de la tête, l'étude de Pahwa et coll (1995) porte sur une série de 10 patients (9F/1H ; moyenne d'âge 50-82 ans ; durée d'évolution 13 ans). Le tremblement de la tête est associé chez ces patients à un tremblement de la main (7), de la voix (5) ou du tronc (3). Les effets de deux injections de toxine botulinique sont comparés contre placebo. Il existe une amélioration marquée (50%) dans les échelles d'évaluation clinique chez les patients qui ont reçu la toxine botulinique comparés à l'amélioration sous placebo (10%). En revanche, il n'y a aucune différence significative objective dans les évaluations accélérométriques ou électrophysiologiques. L'étude de Wissel et coll (1997) porte sur l'utilisation en ouvert de la toxine botulinique sur le tremblement isolé de la tête et le tremblement de la tête avec dystonie cervicale chez 43 patients (29 dystoniques, 14 non dystoniques). La toxine botulinique est injectée à des doses classiques (400-500 U, Dysport®) au niveau des muscles splénius. Il existe une amélioration subjective identique (90-100%) ainsi qu'une amélioration objective dans les deux groupes suivis, pour les tests d'accélérométrie, EVA ou score Tsui. Les auteurs concluent que la toxine botulinique s'avère être un traitement symptomatique efficace des tremblements de la tête quelle que soit leur physiopathologie.

*Qu'en est-t-il pour le tremblement des mains ?* C'est au niveau des membres supérieurs que l'invalidité du tremblement est la plus ressentie et c'est à ce niveau que les injections de toxine botulinique peuvent éventuellement être proposées. Deux études en double aveugle contre placebo, celle de Jankovic et coll, (1996) chez 25 patients avec un tremblement de mains de niveau 2 (modéré) à 4 (sévère) et celle de Brin et coll, (2001) chez 133 patients, montrent que l'injection de toxine botulinique à des doses faibles (50 U) ou fortes (100 U) dans les muscles fléchisseurs et les muscles extenseurs du poignet de la main dominante apporte une amélioration

significative dès la 4<sup>ème</sup> semaine, amélioration qui se maintient pendant plus de 16 semaines. 75 % des patients recevant de la toxine botulinique, contre 27 % recevant le placebo, montrent un bénéfice discret à modéré. Le test par accélérométrie confirme qu'il existe une amélioration de l'ordre de 50-68 % de l'amplitude du tremblement. Les échelles fonctionnelles ou le tremblement cinétique ne sont pas modifiés. Le test EVA global souligne l'absence de bénéfice subjectif. Dans les 2 études, les auteurs rapportent des effets secondaires représentés par un déficit musculaire (30-70% selon la dose de toxine botulinique utilisée), en particulier des doigts, perçu comme gênant par le patient. Ainsi, de ces études limitées, différentes recommandations ont été émises par l'Académie américaine de Neurologie dès 2005 et réévaluées en 2008. Elle recommande que la toxine botulinique, en raison de la faiblesse musculaire qu'elle génère, soit considérée comme une option thérapeutique pour le tremblement essentiel des mains chez des patients résistant aux traitements par voie orale. En revanche, elle ne donne pas de recommandation pour son utilisation dans le tremblement de la tête et de la voix en raison de l'insuffisance de résultats publiés.

Le propre de la toxine botulinique est de pouvoir agir sur le symptôme moteur du tremblement quelle que soit son origine. *Pourquoi les résultats des études sur le tremblement s'avèrent-ils insuffisants ?* Quatre critères sont à prendre en considération : 1/ le choix du muscle, qui est souvent imposé, alors que chaque patient a ses propres particularités ; 2/ le choix des critères d'évaluation qui sont nettement insuffisants (pas de vidéo ; pas d'échelles de qualité de vie) ; 3/ la demande du patient qui n'est pas prise en compte tant dans la gêne occasionnée par la douleur que dans le tremblement lui-même, ainsi que sa propre appréciation du rapport bénéfice/ effets secondaires ; 4/ enfin, le choix de la dose. La dose doit être choisie en fonction du degré de la paralysie souhaitée. La possibilité d'une action en feedback par son action sur les fuseaux neuromusculaires est sous-évaluée. En dépit de ces critères, le traitement du tremblement par la toxine botulinique s'avère bénéfique lorsque le choix des muscles est fait « sur mesure ». C'est ce qui est démontré par Van Der Walt et coll. (2012), dans le tremblement de la sclérose en plaque qui est un tremblement proximal et dans une étude prospective portant sur des tremblements proximaux des membres supérieurs (wing-beating tremor) par Kim et coll. (2014). Dans cette dernière étude qui porte sur 19 patients, 4 ayant un tremblement essentiel, les auteurs ont observé un bénéfice modéré à marqué dans 63% des cas avec une amélioration fonctionnelle (boire et manger), un bénéfice minime (21%) voire pas d'effet dans 15%. Un déficit sévère d'adduction d'épaule a aussi été observé. Dans cette étude, bien que les stratégies d'injection d'un seul côté soient un peu différentes pour les deux injecteurs, notamment pour le choix d'injecter un muscle deltoïde ou un muscle pectoral (Tableau 1), les résultats se sont révélés satisfaisants.

Tableau 1 : Stratégie de choix des muscles injectés selon l'injecteur. D'après Kim et coll., 2014.

Muscle injecté	Nombre de patients /effectif total		
	Injecteur 1	Injecteur 2	Total
Grand rond	9/9	9/10	18/19
Petit rond	8/9	9/10	17/19
Sous-épineux	7/9	2/10	9/19
Sus-épineux	4/9	4/10	8/19
Deltoïde	0/9	6/10	6/19
Grand pectoral	9/9	1/10	10/19
Biceps	3/9	5/10	8/19
Triceps	0/9	4/10	4/19

Ces résultats soulignent la nécessité d'adapter le traitement à chaque patient selon la particularité du tremblement. Actuellement, un protocole d'évaluation de la toxine botulinique versus placebo est en cours dans le tremblement cervical essentiel. Sous l'égide du Professeur DURIF, il s'agit de recruter une cohorte de 120 patients répartis sur 17 centres et d'utiliser des évaluations novatrices telles que des échelles de tremblements et de qualité de vie, une quantification gyroscopique du tremblement ainsi qu'une quantification vidéo standardisée. Ce protocole très novateur demande la participation des patients qui ne manqueront pas d'être informés des résultats par le biais de l'association APTES.

#### **Références :**

R. Pahwa, K. Busenbark, E.F. Swanson-Hyland, R.M. Dubinsky, JP. Hubble, C.Gray, WC. Koller. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. Neurology, 1995, 45, 822-824.

J. Wissel, F. Masuhr, L. Schelosky, G. Ebersbach,, W. Poewe ; Quantitative Assessment of Botulinum Toxin Treatment in 43 patients with Head Tremor. Mov.Disord, 1997, 12, 722-726.

MF. Brin, KE. Lyons, J. Doucette, CH. Adler, JN Caviness et coll., A Randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin A in essential hand tremor. Neurology, 2001, 56, 1523-1528.

J. Jankovic, K.Schwartz, W. Clemence, A. Aswad, J. Mordaunt. A randomized double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. Mov. Disord, 1996, 11, 250-256.

SD. Kim, C Yiannikas, N. Mahant, S. Vucic, V. Fung. Treatment of proximal upper limb Tremor with botulinum toxin therapy. Mov Disord, 2014, 29, 835-838.

\*\*\*

#### **Pour correspondance :**

C. Vial  
Praticien hospitalier, Chef de Service,  
Centre Références Maladies Neuromusculaires-SLA  
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer  
59 boulevard Pinel  
69677 Lyon-Bron  
Christophe.vial@chu-lyon.fr  
Tel : 04 72 35 71 64

## LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE

Marie-Laure WELTER (Paris)

Dans la physiopathologie du tremblement essentiel (TE), une des hypothèses est le dysfonctionnement de la voie cérébello-thalamo-corticale avec des oscillations anormales. L'une des voies de sortie du cervelet est le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM). L'idée est de mettre une électrode qui permet, à travers des contacts de délivrer un courant électrique avec différents paramètres (fréquence, durée et amplitude).

La procédure chirurgicale, après repérage par IRM avant l'intervention, consiste à implanter des électrodes de stimulation, reliées elles-mêmes à des stimulateurs électriques au niveau du noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM), de façon à moduler l'activité de ce réseau et diminuer ces phénomènes d'oscillations anormales, qui sont à l'origine, pour partie, du TE. Cette intervention qui nécessite la participation du patient se fait chez le patient éveillé. En pré-opératoire, le chirurgien vise la structure par IRM. Pendant l'intervention chirurgicale, il travaille avec le patient éveillé pour positionner l'électrode de façon optimale dans le VIM. En effet, le patient est examiné cliniquement pendant l'intervention et son tremblement mesuré, parfois à l'aide d'un accéléromètre et l'on peut ainsi voir 'en direct' l'amélioration du tremblement par la stimulation et ainsi choisir la position optimale pour l'électrode. La stimulation cérébrale profonde (DBS ; Deep Brain Stimulation ) qui existe depuis 1986, donne actuellement de très bons résultats à haute fréquence (130 Hz) lorsqu'elle est effectuée, le plus souvent, de façon unilatérale. En prenant en compte les scores du tremblement, on constate en effet une amélioration de l'ordre de 80% du tremblement du membre supérieur controlatéral à la position de l'électrode (à court terme de 3 mois), amélioration qui persiste dans le temps (à long terme de 6 ans). On note aussi une amélioration ipsilatérale moins importante. On peut aussi avoir un effet sur les tremblements du chef ou les tremblements de la voix.

Bien que ce traitement soit bien toléré et efficace, une des difficultés aujourd'hui tient au fait qu'au fur et à mesure de l'évolution du TE et du temps, les patients vont avoir moins d'effets sur le tremblement et vont développer des effets secondaires.

Concernant l'amélioration à long terme, peu de données sont disponibles dans la littérature. Les études de suivi au delà de 5 ans révèlent que les patients opérés d'une stimulation cérébrale profonde garde une amélioration du tremblement au long cours avec une amélioration de la qualité de vie, en particulier de la sensation de bien-être et des activités quotidiennes. Une question se pose, *existe-t-il des facteurs prédictifs de l'amélioration ?* Plusieurs données dans la littérature se sont intéressées à ce sujet, en particulier aux facteurs tels que l'âge, le sexe, la sévérité du TE, l'existence d'une atrophie cérébrale et la forme du TE, i.e. axial ou segmentaire. Une large cohorte, plus de 600 patients, a été étudiée dans l'Etat de New York. Il ressort que ni l'âge ni le sexe ne sont des facteurs prédictifs négatifs pour l'amélioration. Des patients de plus de 75 ans peuvent être opérés sans contre-indication. De même, le pourcentage d'amélioration est identique chez un patient avec un TE sévère versus un TE modéré, bien qu'un tremblement résiduel subsiste, fonction du degré du TE. L'atrophie cérébrale lors du vieillissement reste à prendre en compte et selon la forme du TE, des procédures bilatérales peuvent s'avérer plus efficaces.

A plus long terme, les patients peuvent montrer des signes d'intolérance à la stimulation tels qu'une instabilité posturale, des chutes et des troubles cognitifs. Concernant l'instabilité posturale, lorsqu'on applique la stimulation à haute fréquence dans le thalamus chez des sujets TE, on voit apparaître une dégradation de la marche en tandem (équilibre) et du nombre de pas. La stimulation du thalamus induit effectivement des modifications posturales et de la marche, mais en fonction de l'intensité de stimulation. Il est probable que cela soit lié à ce qu'on appelle une " sur-stimulation " de la région du thalamus. La stimulation en elle-même, si elle est

utilisée avec une intensité adaptée, ne produit pas d'instabilité posturale. Concernant les troubles cognitifs, il y a peu de données disponibles ; toutefois, il n'a pas été observé d'altération cognitive dans les cohortes de patients pour lesquels cela a été étudié, en dehors d'une étude décrivant une réduction modérée de la fluence verbale.

Pour ce qui est de la perte d'effets au cours de l'évolution de la maladie, les résultats obtenus par une équipe américaine sur 3 groupes de patients avec un tremblement - 1 groupe avec TE amélioré, 1 groupe avec TE aggravé et 1 groupe contrôle -, ont permis de dissocier deux groupes de patients en fonction de la sévérité du TE à l'arrêt de la stimulation : - un groupe de patients dont le tremblement " off ", c'est-à-dire sans stimulation, va s'aggraver au cours du temps et l'effet de la stimulation va rester le même ; - un groupe de patients dont la sévérité du tremblement ne va pas s'aggraver au cours du temps mais chez lesquels on va observer une perte d'effets de la stimulation. Il reste à ce jour des points à examiner pour comprendre les différences observées entre ces 2 groupes de patients.

L'un des problèmes majeurs à résoudre dans le domaine de la stimulation cérébrale profonde pour le TE est celui de la localisation: quel est le positionnement optimal de l'électrode de stimulation pour améliorer le TE ? ; Quelles sont les relations entre le positionnement de l'électrode et les effets secondaires ?

Pour répondre à ces interrogations, depuis moins de dix ans, on s'intéresse donc au positionnement des contacts en fonction de la région anatomique ciblée. En effet, le VIM est un petit noyau dont la stimulation à 3 mm près peut induire plus ou moins de modifications du TE. Dans l'étude de Herzog et coll., 2007, le tremblement d'action dans la préhension est apprécié par l'échelle clinique de tremblement TRS (Tremor Rating Scale). Les résultats obtenus montrent que si l'électrode est placée au dessus du bord du VIM, on induit davantage d'amélioration du tremblement lorsque la fréquence augmente. Au-delà d'un certain seuil de fréquence, on induit un tremblement de type cérébelleux. Par ailleurs, si l'on est plus bas situé, il semble qu'il y est moins d'effets secondaires. Plus récemment, Klein et coll., (2012) se sont intéressés à la stimulation de la *zona incerta* ou *noyau subthalamique postérieur*. Ils ont trouvé que la stimulation de cette zone induit une amélioration du tremblement, les patients conservant cette amélioration significative pendant une durée de 1 à 3 ans.

L'amélioration des outils d'imagerie a permis récemment d'optimiser la localisation des contacts et d'obtenir ainsi de meilleurs résultats chez les patients. La technique de tractographie cérébrale par imagerie de tenseur de diffusion permet de regarder de façon précise la trajectoire des faisceaux de fibres. Cette technique s'avère désormais utile car elle apporte des informations sur la position des tractus utiles pour la planification chirurgicale. En effet, elle permet d'avoir accès aux faisceaux de fibres cortico-thalamiques, qui sont probablement le siège des oscillations anormales. Le neurochirurgien peut alors cibler plus précisément ces faisceaux de fibres reliant le thalamus et le cortex moteur et peut-être obtenir une amélioration plus importante du TE.

En conclusion, la stimulation du VIM thalamique est un traitement symptomatique efficace du TE avec un bénéfice à long terme. L'objectif est à présent de pouvoir proposer des localisations personnalisées en fonction de l'anatomie de chaque patient, grâce à l'IRM et à l'utilisation de nouvelles électrodes à diffusion de champ limité.

**Références :**

J. Herzog, W. Hamel, R. Wenzelburger, M. Pötter, MO. Pinsker, J. Bartussek, A. Morsnowski, F. Steigerwald, G. Deuschl, J. Volkmann. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain*. 2007,130, 1608-25.

J.C. Klein, M.T. Barbe, C. Seifried, S. Baudrexel, M. Runge, M. Maarouf, MD, T. Gasser, E. Hattingen, T. Liebig, R. Deichmann, L. Timmermann, L. Weise, R. Hilke. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology* 2012, 78, 787–795.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

M.-L. Welter

Fédération des maladies du système nerveux central, GHPS

Hôpital de la Salpêtrière

75013-Paris

Marie-laure.welter@psl.aphp.fr

## THALAMOTOMIE PAR RADIOCHIRURGIE Gamma Knife

Tatiana WITJAS (Marseille)

Selon la définition officielle, depuis sa conception en 1949 par le neurochirurgien suédois Lars Leksell, la chirurgie Gamma Knife est une méthode neurochirurgicale qui utilise de multiples faisceaux convergents étroits pour délivrer avec une précision stéréotaxique une dose unique de photons (isocentre 4mm, 130 Gy) sur une cible intracrânienne localisée (noyau ventral intermédiaire du thalamus ; VIM) en épargnant les structures adjacentes. Les rayonnements Gamma sont issus de multiples sources de cobalt 60 radioactif.

La radiochirurgie Gamma Knife présente des avantages par rapport à la chirurgie classique : réduction de la morbi-mortalité car il n'y a pas ouverture du crâne ; pas de risque infectieux ou hémorragique ; opération sans anesthésie générale ; réduction majeure des coûts directs et indirects en raison d'une durée d'hospitalisation brève ; contre-indications très limitées, la seule étant l'impossibilité d'effectuer une IRM en raison de la présence d'un pacemaker chez le patient. Des revues récentes dans la littérature, recensent plus de 356 études avec notamment 21 études sérieuses et plus de 900 patients traités pour des tremblements par la radiochirurgie Gamma Knife. Les pourcentages d'amélioration du tremblement varient de 50 à 100% selon les études, bien qu'il soit rapporté, dans une seule étude répertoriée à ce jour, l'inefficacité d'une thalamotomie unilatérale par radiochirurgie Gamma Knife. Il n'y a eu aucune étude comparative entre les techniques DBS et thalamotomie unilatérale et de ce fait le comité ad hoc américain dans la revue *Neurology* (Zesiewicz et al., 2011) ne peut se prononcer en faveur ou en défaveur de l'une ou l'autre technique.

Depuis 2004, plus de 300 patients, adressés par les centres de référence en France établis autour de la maladie de Parkinson et des mouvements anormaux, ont été traités à ce jour par thalamotomie Gamma Knife dans le service de Chirurgie fonctionnelle et stéréotaxique et Radiochirurgie du CHU la Timone à Marseille. Nous avons réalisé une étude prospective avec analyse en aveugle permettant de démontrer l'efficacité de la thalamotomie unilatérale par radiochirurgie Gammaknife dans le traitement de tremblements sévères. Cette étude a été publiée dans *Neurology* en novembre 2015 (Witjas et al., 2015).

### *Efficacité de la thalamotomie par radiochirurgie Gamma Knife dans le cas de TE.*

Dans notre équipe, 50 patients (32 hommes, 18 femmes ; âge moyen 72 ans ; 36 TE, 14 Parkinson) ont été suivis en aveugle pendant un an après thalamotomie du VIM gauche (38 patients) ou du VIM droit (12 patients). Les résultats obtenus montrent une amélioration de 54,2% du score de TE, concernant toutes ses composantes (repos, posture, intention, boire, transvaser, dessiner une spirale ou écrire) et de la qualité de vie (amélioration de 72,6%). L'évaluation cognitive s'est aussi révélée stable.

Le délai d'apparition de cette amélioration est d'environ 5,3 mois (entre 3 semaines et 12 mois).

Le taux d'effets indésirables dans cette série était de 2%. Il s'agissait d'un patient de 77 ans qui a développé une hémiparésie régressive en 3 semaines, secondaire à un œdème péri-lésionnel. Il s'agissait d'une *hyper-réponse* à la radiochirurgie.

On observe toutefois des échecs de la thalamotomie par radiochirurgie Gamma Knife dans le TE. *Pourquoi ?* Dans cette série présentée, 13 patients n'ont pas eu d'amélioration soit un taux d'échec de 26%. Aucun ne présentait de caractéristiques différentes en pré-chirurgical, que ce soit sur l'étiologie ou la sévérité du traitement. Seule l'analyse IRM effectuée en aveugle a permis de les définir comme *hypo-répondeurs* à la

radiochirurgie Gamma Knife. L'une des hypothèses émises pour expliquer cette variabilité de réponse à la radiochirurgie Gamma Knife semble être une sensibilité différente, d'origine génétique entre autre, aux radiations ionisantes. Finalement la proportion de patients normo-répondeurs à la radiochirurgie par gamma-knife dans notre étude est de 72 %. Pour expliquer ces réponses variées, il devient donc nécessaire de rechercher les facteurs susceptibles d'être impliqués en utilisant différentes approches telles que : l'étude génétique ; la chronobiologie, les traitements concomitants et les co-morbidités.

Plusieurs questions restent non résolues. Même s'ils sont rares, il est important de savoir comment traiter les patients hyper-répondeurs. Actuellement un traitement par Bevacizumab est en cours d'essai en collaboration avec des oncologues. De même, peut-on proposer aux hypo-répondeurs de faire une nouvelle irradiation ? Peut-on proposer un traitement du tremblement du membre supérieur controlatéral chez des patients très gênés, tout en connaissant les risques d'induire des effets secondaires, notamment des troubles de l'équilibre et des troubles cognitifs ? Une étude est actuellement en cours. A titre d'exemple, l'un des patients inclus dans cette étude prospective, ayant bien répondu à la première radiochirurgie unilatérale par Gamma Knife, mais qui gardait une gêne fonctionnelle due à un tremblement de l'autre main, sans trouble de la marche, de l'équilibre, de la voix (en dehors d'un tremblement) ni trouble cognitif, a été traité par une 2<sup>ème</sup> radiochirurgie controlatérale. Un an après la lésion bilatérale des noyaux VIM du thalamus, ce patient présente une amélioration quasi complète du tremblement des 2 mains.

En conclusion, il faut retenir que les thalamotomies Gamma Knife, bilatérales en 2 temps, avec un ciblage anatomique précis et des procédures IRM optimisées se révèlent prometteuses dans le traitement du tremblement essentiel.

#### **Références :**

Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Nov 8; 77(19):1752-5.

Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, Azulay JP, Régis J. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology*. 2015 Nov 3; 85(18):1562-8.

\*\*\*

#### **Pour correspondance :**

T. WITJAS  
Praticien hospitalier  
Service de Neurologie et Pathologie du mouvement  
CHU Timone  
Marseille  
France  
tatiana.witjas@ap-hm.fr  
Tél : 04 91 38 43 33/35  
Fax : 04 91 38 43 33 36

## LE TREMBLEMENT VOCAL : analyse et traitement

Yves ORMEZZANO (Paris)

### LA PRODUCTION VOCALE

La voix correspond à une production sonore de l'organisme mais elle n'a pas d'organe dédié. Autant les yeux servent à voir, les oreilles à entendre, les jambes à marcher, autant la genèse de la voix requiert la participation associée et obligatoire des poumons (pour fournir de l'air), du larynx et des cordes vocales en particulier (pour mettre en vibration cet air et ainsi fabriquer le son), de la langue, du pharynx, des lèvres (pour articuler le son laryngé, le colorer et donner un timbre au son issu du larynx). Et pourtant la fonction première de chacun de ces organes n'est pas la production vocale : les poumons servent surtout à apporter de l'oxygène à l'organisme, le larynx a surtout un rôle de fermeture pour protéger toute entrée inappropriée vers la trachée (sinon c'est la noyade), la langue ou le pharynx ont essentiellement un rôle dans la déglutition.

La voix peut se décrire sur le plan physique en terme de hauteur (on parle ou l'on chante plus ou moins grave ou aigu), en terme d'intensité (on parle plus ou moins fort), de timbre (les voyelles ont une composition spectrale précise, chacun a sa propre couleur vocale et est ainsi identifié par son entourage). Tous ces paramètres évoluent dans le temps et une variation non adéquate des paramètres hauteur ou intensité va être interprétée par l'auditeur comme un élément pathologique. Le tremblement correspond à une variation non attendue d'intensité ou de hauteur. Elle peut gêner aussi bien le locuteur que l'auditeur.

### CARACTERISER UNE VOIX PATHOLOGIQUE

Dire qu'une voix n'est pas normale et donc que le sujet est *dysphonique* ne suffit pas. Le phoniatre ORL (spécialisé dans les troubles vocaux) cherche à quantifier le trouble vocal selon plusieurs approches : le vécu du patient, son impression subjective, une analyse acoustique objective, l'examen des cordes vocales (mais aussi de l'ensemble du corps).

L'*Index de Handicap Vocal* (VHI) est un auto-questionnaire mis au point par Barbara Jacobson en 1997. Il consiste en une série de 30 questions divisées en trois sous domaines : physique, fonctionnel et émotionnel. Chaque item évoque un aspect d'une gêne vocale comme par exemple : « Limitez-vous vos appels téléphoniques ? », « Avez-vous honte de votre voix ? », « Perdez-vous des revenus à cause de votre voix ? ». Un score élevé est signe de dysphonie estimée comme importante par le patient. On affine l'évaluation avec les sous domaines (également donnés sous forme de pourcentages) : l'aspect physique concerne ce que le patient ne peut plus faire avec sa voix, l'aspect fonctionnel évalue le retentissement sur sa vie de tous les jours, l'aspect émotionnel donne une idée de l'importance du retentissement psychologique.

L'*échelle GRBAS* se propose de quantifier ce que le praticien entend de la voix d'un patient pour aller au-delà du simple « la dysphonie est importante » ou « la voix est voilée ». Elle a été définie par Hirano en 1981 et validée peu après par la Société Européenne de Laryngologie. C'est une évaluation acoustique de l'aspect sonore de la voix, pas du comportement vocal du patient.

Le G désigne l'importance globale de la dysphonie, le R quantifie l'aspect rauque de la voix, le B correspond à l'aspect soufflé ; les deux derniers termes A et S concernent l'aspect asthénique ou au contraire serré de la voix. On ne peut donc coter simultanément ces deux termes car ils s'excluent normalement : le terme A est donc utilisé

quand la voix a un aspect fatigué, hypotonique ou faible ; le terme S est utilisé quand la voix semble serrée, forcée. L'échelle GRBAS caractérise particulièrement le timbre d'une voix sans l'utilisation excessive d'adjectifs.

Des logiciels informatiques peuvent aider à mesurer la hauteur moyenne d'une voix, des sonomètres à en mesurer l'intensité soit de façon ponctuelle soit au cours du temps. L'analyse spectrale permet d'afficher le timbre (les harmoniques) sous une forme visuelle mais aussi surtout de suivre ce qu'on appelle le fondamental qui correspond à ce que l'oreille interprète comme la hauteur tonale et de visualiser sa continuité ou son interruption (par les consonnes non voisées comme un /t/ par exemple ou dans certaines circonstances pathologiques sur une voyelle).

Enfin l'examen laryngé est un temps clef et capital du bilan vocal. Sans entrer dans les détails, rapportons que celui-ci peut se faire par fibroscopie nasale permettant une vision d'ensemble du larynx et du pharynx, soit à l'épipharyngoscope rigide par voie buccale visualisant beaucoup mieux les cordes (en particulier leur vibration intime au ralenti) mais sur une seule voyelle.

La confrontation des différents éléments de ce bilan permet au phoniatre outre l'écoute holistique qu'il a de la voix (et le cerveau humain qui écoute est ici irremplaçable) de caractériser une dysphonie, d'établir un diagnostic.

### **LE TREMBLEMENT VOCAL N'EST PAS TOUJOURS PATHOLOGIQUE**

Une voix qui tremble n'a presque pas besoin d'être définie. Tout un chacun peut le dire de certaines voix à leur simple audition. Ce qui caractérise acoustiquement un tremblement vocal est une variation plus ou moins régulière de hauteur dans le temps, d'ailleurs souvent synchrone d'une variation d'intensité.

Compte tenu de ce que nous avons dit plus haut des organes à l'origine de la voix, toute altération rythmique mise en jeu au niveau d'un de ces organes peut générer un tremblement vocal : tant au niveau des poumons, que du larynx ou des voies aériennes supérieures au-delà du larynx le pharynx essentiellement). Les pathologies sont souvent liées à la commande musculaire et donc d'origine neurologique.

Cependant certaines variations temporelles des paramètres de hauteur ou d'intensité ne sont pas toujours interprétées comme pathologiques par l'oreille de l'auditeur. Un des exemples principaux correspond au vibrato du chanteur lyrique. Cet artifice technique permet en particulier à ces artistes à se faire entendre par-dessus un orchestre où le vibrato est bien moindre (d'autres éléments interviennent également, c'est un autre sujet). Le vibrato est également présent chez de nombreux chanteurs de variétés en particulier ceux « à voix » ou chez certains chanteurs de comédies musicales. Il peut ailleurs être la marque de fabrique de la production vocale, reprise par leurs imitateurs : Julien Clerc en est un parfait exemple.

Certaines voix de personnes âgées présentent un léger tremblement que l'on n'interprétera pas forcément comme pathologique en soi. C'est une des composantes possibles de la « presbyphonie », vieillissement quasi inéluctable de la voix, qui gêne souvent assez peu. Elle correspond au moindre contrôle de la contraction musculaire avec l'âge : est-on vraiment dans le pathologique ?

### **LES FORMES CLINIQUES DE LA VOIX QUI TREMBLE DE FACON PATHOLOGIQUE**

On peut opposer de façon caricaturale deux aspects de tremblement vocal : le tremblement essentiel et la dystonie.

Dans le tremblement, souvent dans sa forme de *tremblement essentiel*, il existe de façon continue, sans coupure du son, une irrégularité de la stabilité de la fréquence fondamentale et/ou de l'intensité. La parole, le discours

sont souvent peu perturbés dans leur fonction de communication, le GRBAS souvent altéré dans ses composantes G, B et A, le score VHI est souvent bas expliquant que les sujets ne consultent d'eux-mêmes souvent que tardivement voire pas du tout.

A l'opposé dans la dystonie vocale ou *dysphonie spasmodique*, il existe des coupures du son, violentes, subites et imprévisibles, perturbant beaucoup le discours au niveau de la voyelle. Dans cette véritable dysarthrie (trouble de la parole), il existe souvent également une dissociation automatico volontaire : le rire est peu perturbé, le chant parfois plus aisé, en particulier si la voix est émise avec un mécanisme 2 (voix de tête) car le muscle laryngé le plus souvent touché dans la dysphonie spasmodique est le vocalis (thyro-arythénoïdien) et ce muscle est moins mobilisé dans la voix de tête.

De nombreuses formes intermédiaires existent : les dystonies sont parfois associées à un tremblement. La gêne est fonction de la forme clinique de la pathologie, de son intensité, mais aussi du sujet lui-même. Ainsi un chanteur professionnel avec un tremblement essentiel même minime réclamera une aide thérapeutique dès les premiers symptômes (d'où l'importance du VHI).

Il est important de repérer et de préciser le comportement compensateur du patient porteur d'un tremblement vocal : comment va-t-il tenter de modifier son geste vocal face à sa pathologie ? Certains vont tenter de forcer, de « serrer », utilisant mal leur voix et ajoutant un problème supplémentaire. Ce serrage est naturel puisque le rôle du larynx est précisément de se fermer au maximum face à toute agression dangereuse pour la survie de l'organisme. L'orthophonie est alors fondamentale dans la prise en charge de ces troubles vocaux.

## **LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS VOCAUX**

Nous ne sommes pas si désarmés qu'on pourrait le penser un peu rapidement quand on évoque un trouble d'origine neurologique. Selon la forme de l'atteinte plutôt tremblante ou plutôt dystonique, on s'appuie comme pour les autres tremblements musculaires deux grandes thérapeutiques : les  $\beta$  bloquants ou la toxine botulique.

L'utilisation des  $\beta$  bloquants ou d'autres molécules dans les tremblements nécessite une coopération avec d'autres spécialités en raison des effets secondaires de ces médicaments.

Pour les dystonies, l'injection de toxine dans un muscle laryngé se fait sans anesthésie locale sous contrôle électro-myographique : il faut pouvoir être sûr qu'on est bien dans le muscle à injecter. L'effet souvent spectaculaire est atteint après quelques jours et dure plusieurs mois. La toxine traite mais ne guérit pas : il

faudra renouveler le traitement. Il est souvent sage et utile d'y associer une prise en charge orthophonique pour éviter un comportement vocal délétère qui majore le trouble vocal. Malheureusement si la dystonie touche aussi les muscles pharyngés ou la langue, voire les lèvres ou les muscles peuciers du cou, l'injection n'est pas toujours aussi efficace voire nettement plus délicate.

\*\*\*

### **Pour correspondance :**

Y. ORMEZZANO

ORL Phoniatre

Paris

orl@ormezzano.fr

## **DONNÉES SCIENTIFIQUES DU TREMBLEMENT ESSENTIEL**

## LA GENETIQUE DU TREMBLEMENT ESSENTIEL

Giovanni STEVANIN (Paris)

Le tremblement essentiel (TE) est la maladie la plus fréquente des maladies neurologiques. Elle touche 1% de la population dont 4,6% des sujets de plus de 65 ans. Ainsi, 300 à 500 000 personnes sont touchées en France et jusqu'à 8 millions touchées aux Etats-Unis. Il constitue donc un problème de santé majeur avec des facteurs de risque connus tels que l'âge, même s'il existe des formes précoces ; l'origine ; l'histoire familiale, le risque est multiplié par 5 lorsque des apparentés du premier degré sont atteints de TE. Des études de jumeaux ont montré que des jumeaux monozygotes ont une incidence plus grande à présenter un TE, comparativement à des jumeaux dizygotes. Tout cela montre qu'il y a donc une composante génétique claire, surtout dans les formes débutant précocement.

*Quelles sont les avancées génétiques dans le TE ?*

L'objectif est de rechercher et d'identifier la mutation qui entraîne lorsqu'elle se trouve dans un gène, une protéine anormale ou absente ou différente par rapport à la situation classique, parmi les 3 milliards de molécules qui forment le code génétique d'un individu.

Après la mise au point et l'utilisation des techniques d'hybridation moléculaire et de séquençage, la fin des années 90 a vu l'émergence de nouvelles technologies qui permettent ce challenge :

-l'approche GWAS qui permet de rechercher l'association préférentielle d'une région chromosomique avec la maladie ;

-l'approche EXOME qui permet de séquencer et de décoder l'ensemble du patrimoine génétique codant d'un individu pour la recherche des mutations ou des variants.

### A) Facteurs de risque génétique

Ainsi, l'approche GWAS a permis l'identification de 2 gènes possiblement impliqués dans le TE, respectivement le gène *LINGO1* sur le chromosome 15 et le gène *SLC1A2* sur le chromosome 11.

### 1-Implication de *LINGO1*

Etudiant une cohorte de 450 patients TE et 14 000 contrôles, Stefansson et coll., (2009) montrent que la présence du gène *LINGO1* multiplie par un facteur 1,5 le risque de développer un TE chez les patients. Ce gène code pour une protéine spécifique du système nerveux central qui joue un rôle important à la fois pour la croissance, la myélinisation et la régénération des axones des neurones et la maturation d'un autre type cellulaire régulant ces processus, les oligodendrocytes. Il faut noter que justement, chez la souris prise comme modèle, une dé-myélinisation entraîne des tremblements. La perturbation de la myélinisation pourrait donc être en cause.

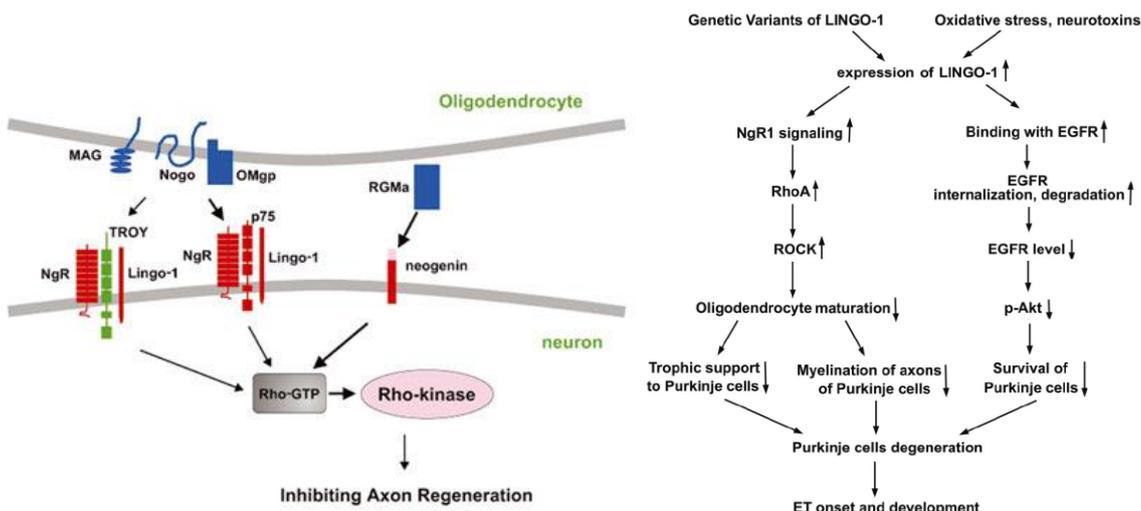


Figure 1. Représentation au niveau neurone-oligodendrocyte du complexe protéique LINGO1-Nogo-p75 (à gauche) et cascade des événements intracellulaires responsables du déclenchement du tremblement essentiel (à droite). Adaptés de Tran et al, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014 et Zhou et al, *Tremor and other Hyperkinetic movements* 2012, respectivement.

Les voies de signalisation qui impliquent l'ensemble LINGO1 et d'autres acteurs de sa voie, Nogo66 et p75, sont complexes et aboutissent probablement, lorsque l'expression de LINGO1 augmente, à une dégénérescence des cellules de Purkinje. Par ailleurs, il est intéressant de souligner que l'expression de LINGO 1 est augmentée chez les patients TE (Delay et al, 2014). De ce fait, LINGO1 peut représenter une cible d'intérêt thérapeutique. Bien que des résultats contradictoires aient été obtenus dans plusieurs études d'association, une méta-analyse montre que les variants de LINGO1 sont un facteur de risque probable pour le TE (Kuhlenbaumer et coll., 2014)

## 2-Implications de *SLC1A2*

Le gène *SLC1A2* a été identifié comme facteur de risque d'amplitude 1,6 dans une cohorte de 990 patients TE versus 1500 contrôles. Ce gène code pour le transporteur du glutamate EAAT2 dont l'expression est surtout gliale.

L'expression d'EAAT2, sensible à l'alcool, augmente la recapture du glutamate « toxique » au niveau de la synapse. Or, il faut noter d'une part que l'équipe de Lee et coll., (2014) a montré une réduction très significative de l'expression de la protéine EAAT2 dans le cervelet chez 16 patients TE, quel que soit leur génotype, et d'autre part le fait que EAAT2 augmente sous l'effet de l'alcool pourrait expliquer son effet bénéfique chez certains cas.

Toutefois, des résultats obtenus sur d'autres cohortes de patients sont contradictoires, un allèle pouvant être soit protecteur soit pathogène selon les études. Ainsi, dans une méta-analyse portant sur 1925 patients TE et 4914 contrôles, on ne retrouve pas d'association entre le variant SNP rs3794087 (dans l'intron 4 du gène *SLC1A2*) et le TE (Jimenez et coll., 2015).

### B) Gènes en cause

Autre point à considérer : les formes familiales du TE, environ 60%, sont dites « de transmission autosomique dominante ». Brièvement, la transmission est dite verticale d'une génération à la suivante

et être porteur d'une copie de la mutation peut suffire pour être malade. De plus, des sujets des 2 sexes peuvent être atteints et le risque pour un individu affecté de transmettre la pathologie à son enfant est à priori de 50% pour chaque enfant. Entre 1997 et 2015, plusieurs loci chromosomiques ou gènes ont été identifiés grâce à un suivi familial chez des populations d'origines diverses. En suivant la chronologique de leur identification, nous reprenons brièvement chacun d'eux.

-Locus ETM1 : Implication de *DRD3*: Le locus ETM1 a été localisé sur le chromosome 3 par Gulcher (1997). Un gène candidat dans ce locus était le gène *DRD3* qui code pour un récepteur dopaminergique D2, exprimé dans les ganglions de la base et les cellules de Purkinje du cervelet. Dans 23 familles sur 30 étudiées, il y a transmission de génération en génération de l'allèle G (variant Ser9Gly), avec parfois des patients homozygotes qui portent deux copies de l'allèle muté. Dans ce cas, le début du TE est plus précoce et plus sévère comme s'il y avait un effet dose de l'allèle pathologique. Lorsque le variant Gly9 est présent, on observe une affinité plus importante du récepteur pour la dopamine et une prolongation des effets intracellulaires, dont le taux de MAP-kinase phosphorylée, par rapport à la forme normale, des résultats qui suggèrent que ce variant est pathogène (Jeanneteau et al, 2006).

Toutefois, les données sont contradictoires selon les études. Alors que les travaux de Lorenz et coll (2009) n'ont pas confirmé ces résultats via une étude d'association, bien que disposant d'une cohorte de 202 cas familiaux, 97 cas isolés et 528 contrôles, à l'Institut du Cerveau, nous avons observé une coségrégation de l'allèle G dans 18% des cas versus 77% avec les familles de la première étude. *DRD3* n'est donc pas un facteur de risque majeur (et n'est peut-être pas *ETM1*) (Kuhlenbaumer et al, 2014).

-Locus ETM2: implication de *HS1-BP3*. Le gène *HS1-BP3* est localisé dans la région du locus ETM2 sur le chromosome 2 (Higgins, 1997). Ce gène candidat encode une protéine « interacteur » de protéines abondantes comme 14-3-3 et HS1, très exprimées dans les cellules de Purkinje, l'hippocampe et les motoneurones. Ces protéines régulent en cascade des activités kinases impliquées dans le métabolisme des catécholamines et de la sérotonine. Dans deux familles, il a été montré que les patients sont hétérozygotes pour le variant p.A265G, une mère étant homozygote car porteuse de 2 copies de l'allèle pathologique. L'équipe qui a trouvé ce gène affirme qu'il représenterait 16% des formes TE familiales aux USA (Higgins et coll., 2006). Toutefois, l'implication du gène *HS1-BP3* dans le TE est peu probable car il n'est pas exprimé dans l'axe cérébello-cortico-thalamique.

-Locus ETM4 : implication de *FUS*. Le gène *FUS* a été identifié dans une grande famille canadienne de TE par l'équipe de Guy Rouleau (Merner et al, 2012). Il a trouvé un codon STOP (p.Gln290\*) sur le gène qui code pour la protéine FUS. Par ailleurs, le criblage de 270 cas de TE familial a permis de mettre en évidence 2 mutations faux-sens dans d'autres régions de cette protéine. *FUS* encode une protéine nucléaire impliquée dans la production/maturation/transport des ARNm. Ce gène est mis en cause dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il serait responsable des dépôts cytosoliques présents dans le cerveau et la moelle. Dans la SLA, les mutations faux sens et non sens, sans dégradation du transcrit, donc avec formation de la protéine, conduisent à un gain de fonction toxique. A l'inverse dans le TE familial, les mutations faux sens et non sens (STOP) avec dégradation du transcrit, donc sans production de protéine, conduisent à une perte de fonction. Ces résultats qui n'ont pas été reproduits soit dans une

méta-analyse avec 1249 patients TE et 4297 contrôles, soit dans une cohorte de 85 cas familiaux (Hopfner et coll., 2015), suggèrent l'absence de causalité entre variants de ce gène et TE (Hopfner et coll., 2015). Est-on en présence d'une forme très rare de TE? Cette hypothèse reste à élucider.

- Locus ETM lié à l'implication de *TENM4*. Le gène *TENM4* a été récemment impliqué dans trois familles espagnoles après un séquençage de l'exome. Trois mutations ont été trouvées (Hor et al 2015). Dans deux familles, des sujets bien que non-porteurs de cette mutation sont atteints de TE, résultat qui pose le problème du diagnostic et de l'interprétation (cas de phénocopie ?).

Le gène *TENM4* code pour la protéine Teneurine 4 dont l'expression est prédominante dans le cerveau. Cette protéine est une adhésine. Elle est sécrétée et membranaire. Son rôle est important pour les connexions cellulaires et la myélinisation. Ainsi, l'invalidation du gène chez la souris conduit à une hypomyélinisation et un tremblement d'action. De plus, la protéine mutante s'accumule dans les membranes. Chez le poisson-zèbre pris comme modèle, l'invalidation ou la surexpression de celle-ci conduit à une augmentation du nombre des prolongements axonaux et à des branchements axonaux aberrants. On est donc ici en présence d'un effet dominant négatif c'est-à-dire que la protéine produite a un effet délétère sur sa propre fonction.

-Locus ETM lié à l'implication de *SORT1*. Le gène *SORT1* est impliqué dans la forme précoce de TE familial de la petite enfance (Sanchez et al, 2015). Son identification a été faite par la technique de l'exome. Il encode la protéine Sortiline 1 qui est abondante dans le SNC. La Sortiline 1 constitue un facteur de trafic vésiculaire nécessaire notamment à la régulation du taux de Progranuline et à la clearance du complexe protéinique APP/APOE, protéines elles-mêmes impliquées dans d'autres maladies neurologiques. Lorsque la protéine Sortiline 1 est mutée, on observe, sur des cellules HEK293 maintenues in vitro, une augmentation d'expression de p75 ainsi qu'une augmentation de l'apoptose dans des conditions de stress cellulaire. Cependant, à ce jour, ces données sont trop récentes pour être confirmées et rendre compte de l'implication de ce gène dans une forme majeure de TE.

-*SCN4A*, un lien avec l'épilepsie ? Récemment, le gène *SCN4A* semble impliqué dans une forme mixte associant un tremblement avec une légère ataxie et une épilepsie. Ce phénotype (transmission autosomique dominante) avec tremblement postural, légère ataxie et épilepsie a été observé chez deux patients TE. Il diffère du tremblement cortical myoclonique avec épilepsie (FCMTE). Chez ces deux individus, le début du tremblement commence entre 10 et 62 ans alors que celui de l'épilepsie est plus précoce, entre 10-20 ans. La mutation p.Gly1537Ser a été identifiée après l'analyse de l'exome (Bergareche et coll., 2015). Le gène *SCN4A* code pour la « protéine canal sodium Nav1.4 » qui laisse passer les ions sodium de part et d'autre de la membrane (Figure 2). L'expression de cette protéine est à la fois au niveau musculaire et au niveau central (SNC).

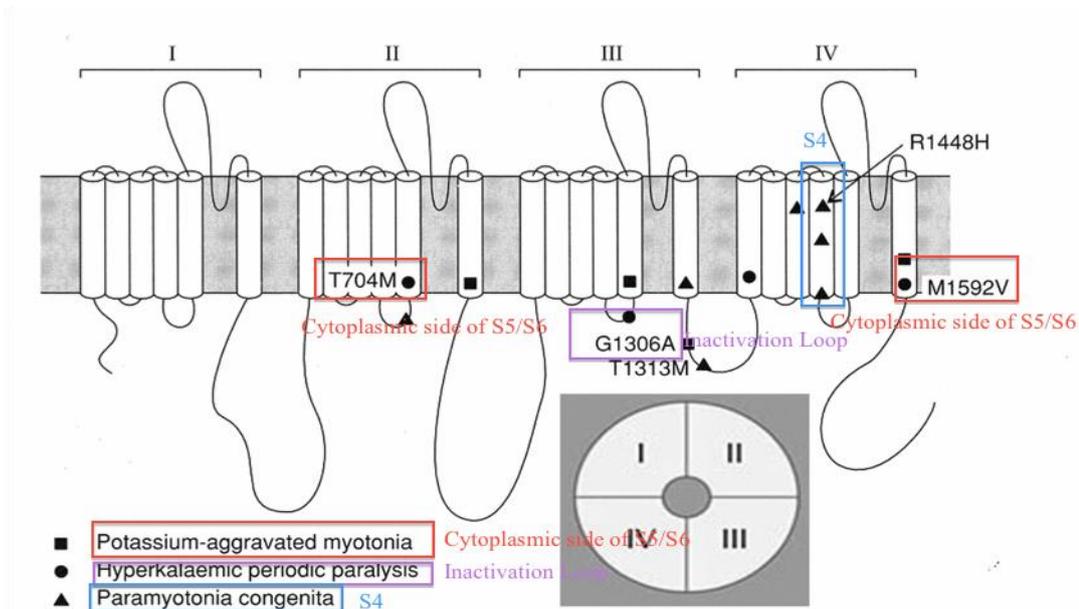


Figure 2. Représentation des sous-unités alpha des canaux sodiques voltage-dépendants NAV1.4 et des sites responsables de myotonie potassium-dépendantes, de paralysie périodique hyperkaliémique ou de paramyotonie congénitale.

Le gène *SCN4A* est impliqué dans les paralysies périodiques hypo, hyper et normaux kaliémiques (parfois avec épilepsie). La mutation Gly1537Ser, présente dans un segment transmembranaire près du pore responsable de la sélectivité des ions, conduit à une élévation du passage des ions Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et NH<sub>4</sub><sup>+</sup> à travers la membrane, élévation qui est responsable des anomalies de conductions nerveuses. Pour l'instant, il n'y a pas eu de confirmation de l'implication de ce gène dans d'autres familles.

### 3- TE et maladie de Parkinson

Il existe un risque de survenue de la maladie de Parkinson chez des patients atteints de TE. Nous avons par exemple, le cas d'une famille où il y a eu de nombreux mariages consanguins. Il a été trouvé dans le gène *HTRA2*, un variant p.G399S (Gulsuner et al, 2015). Pour les sujets porteurs de 2 copies du gène muté et homozygotes, le TE est plus précoce et plus sévère. Au cours du temps, le TE évolue en maladie de Parkinson. Le gène *HTRA2* code pour une protéase mitochondriale HTRA2 (Figure 3). Dans les mitochondries, la protéine native HTRA2 inactive est activée par phosphorylation pour participer à la mort cellulaire via l'activation des caspases (Figure 3 panel B). Dans un modèle de souris KO pour ce gène, on observe une perte en neurones striataux, perte qui s'apparente à celle présente dans la maladie de Parkinson. Les mutations G399S et A141S, proches des sites de phosphorylation, conduisent à une « perte de fonction » due à une morphologie mitochondriale anormale et une diminution de l'activité protéase (Figure 3, Panel A). Ces résultats demandent toutefois à être confirmés.

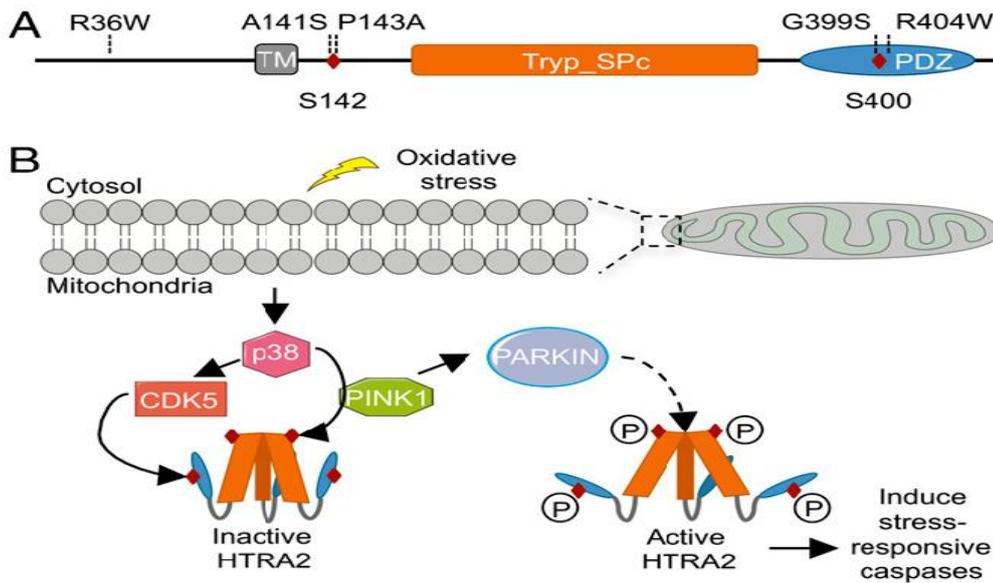


Figure 3. Protéine HTRA2 : localisation des sites de mutation (Panel A) et cascade ces évènements intracellulaires, en réponse à un stress oxydatif au niveau mitochondrial (Panel B), qui conduisent à une dégénérescence dopaminergique. PINK1 et PARKIN protégeraient contre ce stress. D'après Gulsuner et al, Genetics, 2014.

### Conclusions

A ce jour, des 80 études connues qui portent sur les formes génétiques du tremblement, aucun gène majeur n'apparaît responsable du TE familial. La situation est différente pour les tremblements associés à une épilepsie ou à la maladie de Parkinson. En effet, ils sont simples à expliquer puisqu'ils sont dus en général à des gènes impliqués dans ces pathologies. En revanche, la situation est plus complexe dans les cas de tremblement dit « isolé » puisque aucun gène suspecté comme responsable n'est retrouvé dans l'ensemble des cohortes examinées. Les autres explications sont liées à la complexité du TE :

- une héritabilité génétique claire dans 60% des cas ;
- une expressivité variable : l'identification des gènes tient sur la base de définition d'un diagnostic de catégories dites probable, définie ou possible ;
- une pénétrance incomplète (la fréquence d'atteints au sein des membres de 1<sup>er</sup> degré est de l'ordre de 23%, 25% pour une transmission autosomique récessive (AR); 50% pour une transmission autosomique dominante (AD). Il existe aussi des cas de pénétrance réduite, la mutation n'étant pas exprimée ;
- la présence dans certaines familles de phénotypes dus à des facteurs autres que génétiques ou environnementaux.
- enfin, dans les grandes familles, une transmission préférentielle de l'allèle pathologique de l'ordre de 75-90%.

Nous retenons toutefois l'émergence de troubles de *la connectique cellulaire, de la signalisation et du métabolisme de l'ARN* comme source de variations dans des gènes.

Pour conclure, il est important de rappeler que la majorité des cas de tremblements reste inexplicée. Pourquoi ? Parce qu'il est nécessaire de trouver des biomarqueurs capables d'identifier les différents

types de tremblement et si possible les phénotypes dans les familles. Une étude « exome » est actuellement en cours de réalisation sur 31 familles françaises. Dans les deux premières familles étudiées, aucun des gènes cités n'est impliqué, un résultat qui suggère l'importante hétérogénéité génétique du tremblement essentiel.

#### **Références :**

Bergareche A, Bednarz M, Sánchez E, Krebs CE, Ruiz-Martinez J, De La Riva P, Makarov V, Gorostidi A, Jurkat-Rott K, Marti-Masso JF, Paisán-Ruiz C. SCN4A pore mutation pathogenetically contributes to autosomal dominant essential tremor and may increase susceptibility to epilepsy.

Gulcher JR, Jónsson P, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Káráson A, Einarsson IE, Stefánsson H, Einarsson AS, Sigurthorsson S, Baldursson S, Björnsdóttir S, Hrafnkelsdóttir SM, Jakobsson F, Benedickz J, Stefánsson K. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet.* 1997, 17, 84-7.

Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord.* 1997, 12, 859-64.

Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Golbe LI, Verhagen L. HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. *Mov Disord.* 2006, 21, 306-9.

Hopfner F, Stevanin G, Müller SH, Mundwiller E, Bungeoth M, Durr A, Pendziwiat M, Anheim M, Schneider SA, Tittmann L, Klebe S, Lorenz D, Deuschl G, Brice A, Kehlenbäumer G. The impact of rare variants in FUS in essential tremor. *Mov Disord.* 2015, 30, 721-4.  
*Hum Mol Genet.* 2015, 24, 7111-20.

Hor H, Francescato L ; Bertasaghi et al. Missense mutations in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor. *Hum Mol Genet* 2015, 24:5677-5686.

Karki P, Smith K, Johnson J Jr, Aschner M, Lee EY. Genetic dys-regulation of astrocytic glutamate transporter EAAT2 and its implications in neurological disorders and manganese toxicity. *Neurochem Res.* 2015, 40, 380-8.

Kehlenbäumer G<sup>1</sup>, Hopfner F, Deuschl G. Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology.* 2014, 82, 1000-7.

Lorenz D, Klebe S, Stevanin G, Thier S, Nebel A, Feingold J, Frederiksen H, Denis E, Christensen K, Schreiber S, Brice A, Deuschl G, Dürr A. Dopamine receptor D3 gene and essential tremor in large series of German, Danish and French patients. *Eur J Hum Genet.* 2009, 17, 766-73.

Merner ND, Girard SL, Catoire H, Bourassa CV, Belzil VV, Rivière JB, Hince P, Levert A, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Noreau A, Diab S, Szuto A, Fournier H, Raelson J, Belouchi M, Panisset M, Cossette P, Dupré N, Bernard G, Chouinard S, Dion PA, Rouleau GA. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet.* 2012 Aug 10;91(2):313-9

Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, Palsson ST, Jonsson T, Saemundsdottir J, Bjornsdottir G, Böttcher Y, Thorlacius T, Haubenberger D, Zimprich A, Auff E, Hotzy C, Testa CM, Miyatake LA, Rosen AR, Kristleifsson K, Rye D, Asmus F, Schöls L, Dichgans M, Jakobsson F, Benedikz J, Thorsteinsdottir U, Gulcher J, Kong A, Stefansson K. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet.* 2009, 41, 277-9.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

G. Stevanin  
Directeur de Recherche / Research Director (INSERM)  
Professor (EPHE, Ecole Pratique des Hautes Etudes)  
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière,  
INSERM/UPMC U1127, CNRS UMR7225,  
Neurogenetics EPHE team,  
Pitié-Salpêtrière Hospital, CS21414  
47 Bd de l'Hôpital  
75646 Paris  
France  
giovanni.stevanin@upmc.fr  
Tel: 00/33/1/57.27.46.49

## PHYSIOPATHOLOGIE ET MODELES ANIMAUX

Marion SIMONETTA-MOREAU (Toulouse)

La recherche sur les mécanismes à l'origine du tremblement essentiel (TE) se fait sur 3 niveaux : un niveau intégratif global et deux niveaux cellulaires. Le niveau intégratif global est constitué des réseaux de la motricité. Il vise à étudier le ou les générateurs des oscillations rythmiques au sein du réseau. Les deux niveaux cellulaires sont celui de la synapse, où on cherche une anomalie de fonctionnement d'un neuromédiateur ou de son récepteur, et celui de la membrane neuronale. Pour ce dernier, on cherche la source des modifications de l'excitabilité membranaire des neurones qui conduisent à une décharge rythmique « autonome » de ceux-ci. Ces neurones sont dits « pace-maker ».

### *Niveau intégratif : activité oscillatoire anormale d'une ou de plusieurs structures du réseau ?*

Au niveau du réseau moteur, les études électrophysiologiques couplent l'enregistrement des activités corticales, par magnétoencéphalographie (MEG) ou électroencéphalographie (EEG) avec les activités périphériques musculaires par électromyographie (EMG). Ces études, dites « de cohérence » recherchent s'il existe un lien temporel entre ces divers signaux et développent des analyses de sources, afin de mettre en évidence les générateurs des activités « cohérentes, oscillantes » au sein du réseau. On a ainsi montré que chez un patient qui a un tremblement des membres, le réseau central qui s'active est celui de la motricité volontaire qui inclut les cortex moteur et prémoteur<sup>1,2,3</sup>, le thalamus, le tronc cérébral et le cervelet.

Pour le TE, les études de cohérence avec analyse de sources confirment la présence dans le réseau moteur dynamique d'*activités oscillatoires multiples*, indépendantes et parfois réciproques entre des structures<sup>2</sup>. Chaque constituant du réseau peut à lui seul générer une activité oscillatoire instable qui, dans certaines circonstances, se propage de façon dynamique dans le réseau.

Une étude récente<sup>4</sup> montre que le réseau oscillant pathologique qui s'active au sein du système nerveux central chez des patients TE à début précoce serait cérébello-thalamo-cortical. Chez des patients avec TE à début tardif, ce serait un réseau plus restreint thalamo-cortical.

Quelle est la source de l'activité oscillatoire mise en évidence au sein de ce réseau ? Est-elle située dans le cortex moteur, le thalamus, le cervelet ou le tronc cérébral ? Le rôle du cortex moteur n'est pas clairement identifié. Les études électrophysiologiques montrent que l'activité oscillatoire enregistrée dans le cortex moteur n'est pas toujours présente et qu'elle peut être intermittente. Des essais de neuromodulation non invasive de l'activité du cortex moteur, par exemple par stimulation magnétique transcrânienne, ont montré une efficacité transitoire sur l'amplitude du tremblement, alors que la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS), une autre méthode non invasive de neuromodulation, n'a pas d'effet<sup>5,6</sup>.

Le rôle du thalamus dans le réseau moteur oscillant est, lui, beaucoup plus évident. Citons, comme preuve, l'efficacité thérapeutique sur le TE de la thalamotomie et de la stimulation cérébrale profonde du noyau ventral intermédiaire (VIM), relais d'une des afférences principales du cervelet sur le thalamus. Sur le plan électrophysiologique, une activité oscillatoire des neurones du VIM a pu être enregistrée avant implantation d'électrode de stimulation chez des patients TE<sup>7</sup>. Enfin, des études de connectivité fonctionnelle montrent qu'il y a bien une augmentation de connectivité entre le thalamus moteur et le cervelet, corrélée avec la sévérité du tremblement<sup>8</sup>.

Le rôle du cervelet a été largement étudié mais reste probablement le plus controversé. Il existe beaucoup d'arguments cliniques, de neuroimagerie fonctionnelle, métabolique, structurale,

d'arguments électrophysiologiques et histologiques confirmant son implication dans le TE. Citons le caractère intentionnel du tremblement, retrouvé dans 50 % des cas, l'existence de petits troubles de l'équilibre, de troubles de l'apprentissage moteur. Des études de cohérence montrent clairement la présence d'une activité oscillatoire liée au tremblement dans le cervelet. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive sur le cervelet appliquée cinq jours de suite, s'est montrée efficace chez les patients atteints de TE<sup>9</sup>. Des données d'imagerie fonctionnelle montrent une baisse de la connectivité entre l'aire motrice M1 et le cervelet postérieur, corrélée à la sévérité du tremblement<sup>8</sup>.

Plusieurs études histologiques ont été faites par l'équipe d'Elan Louis depuis 2007, à partir de cerveaux de patients décédés atteints de TE et conservés à New York. Ces travaux montrent clairement des anomalies structurales dans un sous-groupe de patients, avec une diminution du nombre des cellules de Purkinje et la présence de torpedoes, accumulations de neurofilaments en torpille qui perturbent le transport axonal<sup>10</sup>. Plus récemment, une réduction de l'arborisation dendritique des cellules de Purkinje a été mise en évidence<sup>11</sup>. Tous ces éléments plaident en faveur d'une dégénérescence des cellules de Purkinje dans le TE.

Ces résultats histologiques sont cependant controversés par d'autres équipes américaines ou canadiennes. Dans leurs études, la diminution de cellules de Purkinje observée dans les cerveaux des patients TE n'est pas significativement différente de celle mesurée sur des cerveaux de patients du même âge mais non trembleurs. Aucune corrélation n'est retrouvée entre la densité de cellules de Purkinje et la durée d'évolution du TE<sup>12</sup>. Ces controverses sont probablement liées à des différences méthodologiques ou à l'hétérogénéité clinique des cas analysés.

Une autre hypothèse que celle d'un mécanisme neurodégénératif pourrait expliquer ces anomalies morphologiques du cervelet: les modifications du pattern de décharge des neurones dans le réseau moteur qui devient oscillant pourraient entraîner des modifications structurales secondaires, signe d'une plasticité adaptative.

### *Niveau synaptique : Anomalie d'un neurotransmetteur ou de son récepteur dans le SNC ?*

Le TE est-il dû au dysfonctionnement d'un neurotransmetteur dans le cerveau ? Le neurotransmetteur le plus étudié a été le GABA. Des données anciennes montraient que des marqueurs du GABA diminuaient dans le liquide céphalorachidien de patients TE<sup>13</sup>. Des microinjections d'agoniste du GABA dans le VIM, chez des patients TE en phase préopératoire, ont entraîné une diminution transitoire de l'amplitude du tremblement<sup>14</sup>. On sait aussi que les substances qui augmentent la transmission du GABA, tels que la primidone, le topiramate, la gabapentine ou les benzodiazépines ont une efficacité thérapeutique modérée, inconstante avec des effets secondaires fréquents chez les patients TE.

Il existe un modèle animal de souris pour lequel le gène qui code pour la sous-unité  $\alpha 1$  du récepteur GABA-A a été invalidé<sup>15,16</sup>. Cette souris, dont à peu près 50 % des récepteurs GABA sont détruits, présente un tremblement postural et cinétique, de fréquence rapide (autour de 20 Hz) avec un trouble de la coordination motrice. L'amplitude du tremblement induit par la mutation diminue après l'administration de primidone, propranolol, gabapentine. Notons qu'il n'y a pas de dégénérescence des cellules de Purkinje dans ce modèle, qui a reçu plusieurs critiques. La critique la plus importante est d'ordre génétique. On n'a pas trouvé d'association entre le TE familial chez l'homme et des mutations dans la région codant pour la sous-unité  $\alpha 1$  du récepteur GABA-A<sup>17,18</sup>. De plus, la fréquence du tremblement chez la souris est très rapide au regard de ce que l'on observe chez l'Homme.

Un travail plus récent apporte des arguments supplémentaires en faveur d'un dysfonctionnement GABAergique. Il s'agit d'une étude TEP *in vivo* en autoradiographie des récepteurs GABA-A qui a montré

une augmentation de l'affinité des récepteurs pour les benzodiazépines, dans le noyau dentelé du cervelet, le noyau ventrolatéral du thalamus et le cortex prémoteur chez des patients TE comparativement à des contrôles, augmentation corrélée à la sévérité de la maladie<sup>6,19</sup>. Ces résultats suggèrent une augmentation de la disponibilité des récepteurs aux benzodiazépines dans les régions impliquées dans le TE.

Une autre étude, cette fois *post-mortem*, a montré une diminution du marquage des récepteurs GABA-A et GABA-B dans le noyau dentelé, un des noyaux effecteurs de sortie du cervelet, dans le cerveau de patients TE comparativement à des contrôles. Cette diminution, corrélée avec la durée d'évolution du TE, n'était pas retrouvée dans d'autres parties du cervelet. Elle pourrait favoriser l'apparition d'une hyperexcitabilité dans le circuit cérébello-thalamo-cortical. Les récepteurs GABA du noyau dentelé pourraient, de ce fait, représenter une cible thérapeutique potentielle.

#### *Niveau cellulaire : Modification des propriétés d'excitabilité membranaire des neurones.*

Dans le cerveau, il existe des neurones dits « neurones pacemaker » qui peuvent, à la suite de modifications des propriétés d'excitabilité membranaire, décharger spontanément de manière rythmique, oscillatoire. Cette activité intrinsèque de décharge spontanée est présente dans les neurones du thalamus, de l'olive inférieure - un noyau du tronc cérébral étroitement connecté avec le cervelet - et dans le noyau dentelé. Ces trois régions sont impliquées dans la genèse des oscillations qui caractérisent le TE.

L'injection d'harmaline (substance présente dans les plantes, les feuilles de tabac, les céréales, la bière, le whisky) chez le rongeur, induit, de manière transitoire, un tremblement postural et d'action de 10 à 14 Hz. Ce tremblement généralisé est associé à des troubles locomoteurs. On pensait que le tremblement induit par l'injection expérimentale d'harmaline potentialisait les propriétés de type « pacemaker » des neurones de l'olive inférieure. Les décharges rythmiques induites se propagent dans le cervelet puis dans le noyau dentelé et enfin dans la moelle par la voie bulbo-spinale. La propagation est rapide grâce aux « synapses électriques » présentes dans l'olive inférieure, qui ne mettent pas en jeu de neuromédiateur<sup>21</sup>. Les troubles locomoteurs peuvent s'expliquer par le fait que l'harmaline détruit aussi les cellules de Purkinje, par libération excessive de glutamate. L'intérêt physiopathologique de ce modèle animal harmaline est remis en cause, pour diverses raisons. Par exemple, les patients TE n'ont pas de trouble locomoteur net. Dans ce modèle, les oscillations rythmiques neuronales se propagent uniquement par une voie réticulo-spinale ; rien ne démontre qu'elles se propagent par une voie thalamo-corticale. En outre, il n'y a pas de preuve évidente que chez les patients TE il y ait un dysfonctionnement de l'olive inférieure. S'il y a bien des changements des propriétés d'excitabilité membranaire de certains neurones du SNC, ils pourraient ne pas se produire uniquement dans l'olive inférieure mais aussi dans d'autres noyaux du tronc cérébral (noyau dentelé du cervelet) ou du thalamus qui contiennent, eux-aussi, des neurones pacemakers.

L'hypothèse actuelle est que l'harmaline potentialise et synchronise l'activité oscillante spontanée des neurones de l'olive inférieure en modulant *leur polarité membranaire* (hyperpolarisation). Ceci va avoir pour conséquence d'activer des canaux calciques à seuil bas, voltage dépendants, de type T, qui sont impliqués dans la genèse des oscillations spontanées rythmiques. Dans un modèle murin où une manipulation génétique a bloqué la production de la protéine canal membranaire calcique type T à seuil bas, on a montré que le tremblement induit par l'harmaline disparaissait<sup>22</sup>. Enfin, un autre modèle de souris a été créé, avec une double invalidation (sous-unité  $\alpha 1$  du récepteur GABA-A et protéine canal membranaire type T à seuil bas). Chez cette souris, le tremblement observé après l'invalidation du gène GABA s'aggrave encore et s'associe à un trouble important de la coordination, avec une dégénérescence

des cellules de Purkinje<sup>23</sup>. Tous ces arguments suggèrent que les protéines canal calcique jouent un rôle dans l'induction du tremblement produit chez le modèle harmaline et peut-être dans la genèse des oscillations thalamo-corticales chez l'Homme. Elles pourraient représenter une cible thérapeutique intéressante.

Mais l'administration de médicaments antagonistes de ces canaux calciques (1-octanol, éthosuximide, zonisamide) a donné des résultats plutôt décevants chez l'homme. Il n'y a pas non plus, sur le plan génétique, d'association entre les formes familiales de TE et la mutation du gène qui code pour cette protéine canal membranaire. Ces deux constats incitent à la prudence.

A ce jour, la source de l'activité oscillatoire anormale dans le réseau moteur n'est toujours pas connue. Les hypothèses d'un dysfonctionnement d'un canal ionique, d'un neurotransmetteur ou d'un récepteur sont des pistes qui doivent continuer à être explorées. L'hypothèse neurodégénérative du cervelet est plausible pour un sous-groupe de patients, mais elle reste controversée. Les mécanismes d'action impliqués dans les modèles murins (harmaline, génétique) sont hétérogènes<sup>22</sup> et il serait souhaitable de développer de nouveaux modèles animaux. Enfin, il faut continuer à constituer des cohortes de suivi longitudinal chez les patients TE et travailler à mettre en évidence un marqueur biologique ou génétique du TE.

#### **Références :**

1. Schnitzler A, Münks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *MovDisord*. 2009; 24(11): 1629-35.
2. Raethjen J, Govindan RB, Kopper F, Muthuraman M, Deuschl G. Cortical involvement in the generation of essential tremor. *J Neurophysiol*. 2007; 97(5): 3219-28
3. Muthuraman M, Heute U, Arning K, Anwar AR, Elble R, Deuschl G, Raethjen J. Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? *Neuroimage*. 2012; 60(2):1331-9.
4. Muthuraman M, Deuschl G, Anwar AR, Mideksa KG, vonHelmolt F, Schneider SA. Essential and aging-related tremor: Differences of central control. *MovDisord*. 2015; 30(12): 1673-80.
5. Picillo M, Moro E, Edwards M, Di Lazzaro V, Lozano AM, Fasano A. Subdural Continuous Theta Burst Stimulation of the Motor Cortex in Essential Tremor. *Brain Stimul*. 2015; 8(4): 840-2.
6. Gironell A, Martínez-Horta S, Aguilar S, Torres V, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Ribosa-Nogué R. Transcranial direct current stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Brain Stimul*. 2014; 7(3): 491-2
7. Hua SE, Lenz FA. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol*. 2005; 93(1): 117-27

8. Buijink AW, van derStouwe AM, Broersma M, Sharifi S, Groot PF, Speelman JD, Maurits NM, van Rootselaar AF. Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain*. 2015; 138: 2934-47.
9. Popa T, Russo M, Vidailhet M, Roze E, Lehericy S, Bonnet C, Apartis E, Legrand AP, Marais L, Meunier S, Gallea C. Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: an open label trial. *Brain Stimul*. 2013; 6(2): 175-9.
10. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007; 130(Pt 12): 3297-307.
11. Louis ED, Lee M, Babij R, Ma K, Cortés E, Vonsattel JP, Faust PL. Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor. *Brain*. 2014; 137: 3142-8.
12. Symanski C, Shill HA, Dugger B, Hentz JG, Adler CH, Jacobson SA, Driver-Dunckley E, Beach TG. Essential tremor is not associated with cerebellar Purkinje cell loss. *MovDisord*. 2014; 29(4): 496-500.
13. Mály J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm (Vienna)*. 1996; 103(5): 555-60.
14. Pahapill PA, Levy R, Dostrovsky JO, Davis KD, Rezai AR, Tasker RR, Lozano AM. Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann Neurol*. 1999; 46(2): 249-52.
15. Kralic JE, Korpi ER, O'Buckley TK, Homanics GE, Morrow AL. Molecular and pharmacological characterization of GABA(A) receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302(3): 1037-45.
16. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, O'Buckley TK, Wilkie ME, Matthews DB, Hamre K, Breese GR, Homanics GE, Morrow AL. Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acid A receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest*. 2005; 115(3): 774-9.
17. Deng H, Xie WJ, Le WD, Huang MS, Jankovic J. Genetic analysis of the GABRA1 gene in patients with essential tremor. *NeurosciLett*. 2006; 401(1-2): 16-9.
18. Thier S, Kühlenbäumer G, Lorenz D, Nothnagel M, Nebel A, Christensen K, Schreiber S, Deuschl G, Klebe S. GABA(A) receptor- and GABA transporter polymorphisms and risk for essential tremor. *Eur J Neurol*. 2011; 18(8): 1098-100.
19. Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, Sprenger T, Wagner KJ, Miederer I. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med*. 2010; 51(7): 1030-5.

20. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, Pilote M, Tremblay C, Di Paolo T, Rajput AH, Rajput A, Calon F. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*. 2012; 135(Pt 1): 105-16.

21. Placantonakis DG, Bukovsky AA, Zeng XH, Kiem HP, Welsh JP. Fundamental role of inferior olive connexin 36 in muscle coherence during tremor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(18): 7164-9.

22. Park C, Kim JH, Yoon BE, Choi EJ, Lee CJ, Shin HS. T-type channels control the opioidergic descending analgesia at the low threshold-spiking GABAergic neurons in the periaqueductal gray. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(33): 14857-62.

23. Chang KY, Park YG, Park HY, Homanics GE, Kim J, Kim D. Lack of CaV3.1 channels causes severe motor coordination defects and an age-dependent cerebellar atrophy in a genetic model of essential tremor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 410(1): 19-23.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

M. Simonetta-Moreau  
Pôle Neurosciences , CHU Purpan Toulouse  
Université Paul Sabatier de Toulouse 3 (UPS3)  
INSERM UMR1214 ToNIC/UPS  
Toulouse  
France  
Simonetta.m@chu-toulouse.fr  
Tel: 05 61 77 94 74

## DONNEES D'IMAGERIE (PET et DTI)

Stéphane THOBOIS (Lyon)

L'imagerie cérébrale par ses moyens d'acquisition et de restitution d'images aide au diagnostic, notamment au diagnostic différentiel, entre la maladie de Parkinson (MP) et le tremblement essentiel (TE).

### 1- Apport de l'imagerie au diagnostic positif et différentiel.

Chez un patient atteint de TE, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est normale et s'avère donc inutile au diagnostic. A titre de recherche, l'IRM pourra cependant être utilisée à l'avenir pour aider au diagnostic différentiel notamment avec la maladie de Parkinson. La comparaison de paramètres issus de l'analyse des images obtenues dans des séquences dites de diffusion, comme la fraction d'anisotropie (FA) et la diffusivité moyenne (MD), au niveau des noyaux caudés et de la substance noire permettrait ainsi de différencier des patients parkinsoniens (PD) de patients TE (Prodoehl et coll., 2013). Cette technique n'est cependant pas utilisée en routine. Un autre développement possible de l'IRM repose sur l'analyse de la substance noire, région à neurones dopaminergiques. L'analyse des séquences IRM spécifiques et notamment la Neuromélanine, qui est une séquence T1, permet de distinguer la partie réticulée, composée de fibres, de la substance noire compacte (SNc) qui comporte les corps cellulaires. Le traitement des images indique à la fois une réduction de taille et une forme anormale de la SNc chez le patient PD alors qu'aucune modification n'est observée chez le patient TE ou le sujet sain (Reimao et coll., 2015).

L'IRM permet en outre d'analyser des dépôts de fer dans les structures cérébrales fournissant ainsi un élément physiopathologique. Ainsi, chez un patient PD, l'image IRM T2\* montre que la SNr est riche en fer <sup>2+</sup> et en Neuromélanine (Lehericy et coll., 2014).

De même, des dépôts de fer anormaux sont détectés dans des régions profondes du tronc cérébral au niveau du noyau dentelé, de la SN et du globus pallidus interne (GPi) chez un patient TE.

D'autres techniques d'imagerie sont disponibles qui permettent de mettre en évidence des anomalies cérébrales fonctionnelles. L'une d'entre elles est un examen d'imagerie diagnostique qui permet d'explorer la dénervation en dopamine du cerveau. Cet examen permet d'observer par scintigraphie (DATScan) (le traceur utilisé est <sup>123</sup>I-loflupane), une réduction de captation du transporteur de la dopamine (DAT) au niveau présynaptique dans la MP. La fixation du ligand est par contre normale chez les patients TE. Cette technique présente une excellente spécificité, de plus de 99%. Son utilisation permet donc de réduire le temps nécessaire au diagnostic et de faire bénéficier plus tôt le patient d'un traitement adéquat, antiparkinsonien ou anti-TE (Antonini et coll., 2008).

Lorsque l'examen DATScan est normal, aucune évolution vers une maladie de Parkinson n'a lieu et on est bien dans le cadre d'un TE.

Actuellement, un autre examen radiologique se développe, il s'agit de la technique d'échographie ou sonographie transcrânienne (TCS) de la substance noire. Dans la MP, on observe une hyperéchogénicité (zone blanche) au niveau de la substance noire qui n'est pas retrouvée dans le TE. La sensibilité de cet examen est de 78%, sa spécificité de 92%, soit un bilan inférieur à celui obtenu avec l'examen DATScan.

## 2-Apport de l'imagerie au plan physiopathologique.

### Implications des voies cérébelleuses.

#### *-Arguments fonctionnels.*

Des études TEP utilisant  $H_2O^{15}$  comme traceur permettent de mesurer des variations de débit sanguin cérébral. Ces études montrent, chez des patients TE comparés à des sujets sains, une augmentation de perfusion donc une activation anormale du cervelet. On observe en fait que ces anomalies intéressent l'ensemble des voies cérébello-thalamo-corticales (Wills et coll., 1994). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRM) montre des résultats identiques (Bucher et coll., 1997).

L'utilisation de ces techniques d'imagerie fonctionnelle permet de plus de distinguer un authentique TE d'un tremblement psychogène. Dans une étude, Czarnecki et coll (2011) comparent en effet des patients TE et des patients atteints de TE dit « psychogène » par tomoscintigraphie par émission monophotonique (SPECT). Les résultats obtenus mettent en évidence une activation anormale du cervelet et des voies cérébelleuses qui projettent vers le cortex moteur dans le TE, alors que l'anomalie concerne préférentiellement l'activation du cortex préfrontal dans le tremblement psychogène.

D'autres résultats d'imagerie confirment le rôle des voies cérébelleuses dans le TE. Nous l'illustrerons par les données suivantes:

- l'imagerie TEP  $H_2O^{15}$  chez un patient TE, avant et après prise d'alcool (Boecher et coll., 1996) montre que l'alcool diminue l'hyperactivation cérébelleuse observée avant consommation.
- l'imagerie TEP du  $C^{11}$ Flumazénil, un agoniste des récepteurs  $GABA_A$ , montre chez un patient TE comparativement à un sujet sain, une augmentation de fixation du ligand au niveau des récepteurs  $GABA_A$  du thalamus, du cervelet dont les noyaux dentelés et du cortex pré-moteur (Boecker et coll., 2010). Un tel résultat reflète un déficit GABAergique au niveau de circuits cérébelleux dans le TE. Il est d'ailleurs, intéressant de signaler que c'est à travers le système GABAergique qu'agissent certains traitements du TE (Gabapentine, benzodiazépines, éthanol...).

Les derniers arguments fonctionnels que nous retiendrons en faveur de l'implication des voies cérébelleuses dans le TE sont les résultats décrits par Klein et coll (2012). Ces auteurs montrent que la stimulation cérébrale profonde chez des patients TE est efficace lorsque les électrodes impactent les circuits cérébello-thalamo-corticaux.

De même, les résultats obtenus par Popa et coll (2013) indiquent qu'une stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) a des effets bénéfiques sur le TE du fait qu'elle améliore la connectivité neuronale au sein du circuit cérébello-thalamo-cortical.

#### *-Arguments anatomiques.*

L'IRM montre dans le TE, une atrophie du vermis cérébelleux significativement plus importante lorsque le tremblement prédomine au niveau du chef par rapport aux membres.

Par ailleurs, en utilisant l'imagerie IRM du tenseur de diffusion, reflétant notamment l'intégrité des fibres qui vont connecter telle ou telle région cérébrale, on constate une réduction de FA (anomalie de connexion) dans le cervelet des patients TE par rapport à des patients parkinsoniens ou des sujets sains. Ces modifications sont dues à une désorganisation des fibres au niveau du cervelet qui est proportionnelle par ailleurs à la durée d'évolution du TE (Nicoletti et coll., 2010).

Il est aussi intéressant de souligner l'intérêt de la spectrométrie fonctionnelle par résonance magnétique (fSMR) qui permet d'identifier des métabolites grâce à la position du (ou des) pic(s) déterminée par leur déplacement chimique. La variation de leurs taux reflète en effet, le métabolisme cérébral. Dans l'étude de Pagan et coll (2003), 3 métabolites d'intérêt ont été analysés: - la N-acétyl-aspartate qui est un index de la souffrance neuronale ou de la mort neuronale; - la choline qui est un "marqueur" de membrane; - la créatine qui est un "marqueur" de densité cellulaire. Les auteurs ont trouvé que les rapports entre N-acétyl-aspartate/créatine et N-acétyl-aspartate/choline sont anormalement diminués, dans le cervelet de patients TE comparativement à des sujets contrôles, résultat qui suggère une atteinte neuronale ou synaptique dans le TE.

Tous ces résultats obtenus par l'imagerie IRM démontrent clairement que la voie cérébello-thalamo-corticale est le siège d'altérations anatomiques et fonctionnelles dans le TE. Mais, *que se passe-t-il au-delà des voies cérébelleuses ?*

Certains auteurs ont essayé de répondre à cette question avec ces mêmes techniques en IRM. En effet, qu'elles soient basées sur l'analyse du tenseur de diffusion, sur la mesure de l'anisotropie ou sur l'analyse TEP, ces techniques détectent des dysfonctionnements, des atrophies... au sein de structures situées en dehors des circuits cérébello-thalamo-cortical et moteur chez des patients TE. Citons par exemple, des hyper-signaux dans la substance blanche notamment du cortex temporal chez des patients TE de plus de 70 ans ; des anomalies des fibres au niveau des régions orbito-frontales et pariétales chez des patients TE ; une réduction plus importante de l'épaisseur du ruban cortical en orbito-frontal et temporal chez les patients TE non répondeurs (TE-NR) à un traitement médicamenteux de type bêta-bloquants comparativement à des patients TE répondeurs (TE-R) ; une désintégration plus importante des fibres associée à une atrophie frontale plus marquée notamment au niveau frontal et pariéto-temporal chez des patients TE-R comparés à des patients TE-NR. Bien que certaines de ces données demandent à être confirmées, elles suggèrent que des anomalies de connectivité entre les circuits, notamment le circuit frontal - corps calleux - pariéto-temporal, peuvent jouer un rôle à la fois dans les composantes motrices mais aussi cognitives du TE.

En conclusion, beaucoup d'inconnues restent à découvrir mais l'imagerie apparait comme un outil prometteur pour mieux comprendre la physiopathologie du TE. L'enjeu des développements futurs est une meilleure compréhension des mécanismes fonctionnels et neurochimiques impliqués dans le tremblement essentiel.

#### **Références :**

Antonini A, Berto P, Lopatriello S, Tamma F, Annemans L, Chambers M. Cost-effectiveness of 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease in Italy. *Mov Disord.* 2008, 23, 2202-9.

Lehéricy S, Bardinet E, Poupon C, Vidailhet M, François C7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014, 29, 1574-81.

Prodoehl J, Li H, Planetta PJ, Goetz CG, Shannon KM, Tangonan R, Comella CL, Simuni T, Zhou XJ, Leurgans S, Corcos DM, Vaillancourt DE. Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, atypical parkinsonism, and essential tremor. *Mov Disord.* 2013, 28, 1816-22.

Reimão S, Pita Lobo P, Neutel D, Guedes LC, Coelho M, Rosa MM, Ferreira J, Abreu D, Gonçalves N, Morgado C, Nunes RG, Campos J, Ferreira JJ. Quantitative Analysis Versus Visual Assessment of Neuromelanin MR Imaging for the Diagnosis of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2015, 5, 561-7.

Czarnecki K, Jones DT, Burnett MS, Mullan B, Matsumoto JY. SPECT perfusion patterns distinguish psychogenic from essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011, 17, 328-32

Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, Sprenger T, Wagner KJ, Miederer I. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med.* 2010, 51, 1030-5

Klein JC, Barbe MT, Seifried C, Baudrexel S, Runge M, Maarouf M, Gasser T, Hattingen E, Liebig T, Deichmann R, Timmermann L, Weise L, Hilker R. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology.* 2012, 78, 787-95.

Popa T, Russo M, Vidailhet M, Roze E, Lehericy S, Bonnet C, Apartis E, Legrand AP, Marais L, Meunier S, Gallea C. Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: an open label trial. *Brain Stimuli.* 2013, 6, 175-9.

Nicoletti G, Manners D, Novellino F, Condino F, Malucelli E, Barbiroli B, Tonon C, Arabia G, Salsone M, Giofre' L, Testa C, Lanza P, Lodi R, Quattrone A. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology.* 2010, 74, 988-94.

Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology.* 2003, 60, 1344-7.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

S. Thobois  
Hopital Neurologique Pierre Wertheimer  
Centre Expert Parkinson  
59 bd Pinel  
69677 Bron  
Lyon  
stephane.thobois@chu-lyon.fr  
Tel : 04 72 35 72 18

## **NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES DU TREMBLEMENT ESSENTIEL**

## TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX, RECOMMANDATIONS ET PISTES THERAPEUTIQUES

David GRABLI (Paris)

### *Quels rationnels pour le traitement symptomatique du tremblement essentiel ?*

Deux structures impliquées dans la genèse du TE constituent des cibles thérapeutiques potentielles. Il s'agit de l'olive inférieure du bulbe<sup>1</sup>, considérée comme le pacemaker de l'activité rythmique et de la synapse GABAergique<sup>2</sup>, entre le cortex cérébelleux et les noyaux profonds du cervelet.

Le traitement symptomatique du TE viserait à stabiliser les membranes des neurones pacemaker au niveau de l'olive inférieure et à renforcer l'action du GABA pour freiner la transmission des oscillations au sein du réseau cérébello-thalamo-cortical. Les médicaments qui ont ce type d'action sont principalement les antiépileptiques. Des inhibiteurs calciques destinés à bloquer les canaux calciques membranaires à seuil bas ont été essayés, mais leurs effets restent limités.

D'autres traitements sont utilisés sur une base plus empirique, par exemple les bêta-bloquants. Ils ont été proposés comme traitement des tremblements après qu'on ait constaté que les agonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, à l'inverse, induisaient des tremblements.

Sachant que l'alcool améliore le tremblement chez certains patients, une autre piste serait d'utiliser des substances analogues mais n'entraînant pas de dépendance. Enfin, on peut agir directement sur la jonction neuromusculaire avec la toxine botulique.

### *Traitement du tremblement essentiel : le constat*

Un retour sur les quarante dernières années montre que l'arsenal thérapeutique s'est enrichi considérablement, avec les  $\beta$ -bloquants, dans les années 70, la primidone, dans les années 80, les antiépileptiques au début des années 90 et la nouvelle classe thérapeutique des alcools et des acides gras, à partir de 2010. Concernant les traitements invasifs, il y a eu des avancées majeures : la stimulation du thalamus, en 1980, pour le tremblement parkinsonien, qui a été rapidement appliquée au TE ; la toxine botulinique ; la radiochirurgie, à la fin des années 90 et enfin les ultrasons, à partir de 2013.

Actuellement, il n'y a pas de traitement curatif ou qui permette de ralentir la progression du TE. Les traitements proposés sont des traitements symptomatiques qui n'ont pas été développés dans le but de traiter le TE. Qui plus est, tous les patients ne répondent pas à ces traitements. Quand il y a réponse, le niveau d'efficacité est souvent jugé insuffisant par les patients. Une enquête récente montre que la plupart des médicaments sont une efficacité subjective de l'ordre de 30 à 50 % sur le symptôme le plus gênant, à savoir l'amplitude du tremblement<sup>3</sup>. Dans les formes sévères, formes proximales et formes avec une composante d'action importante, ces traitements ont une efficacité ressentie modeste voire nulle. Par ailleurs, les traitements sont mal tolérés, avec des effets indésirables qui sont parfois difficilement supportables au regard d'une efficacité insuffisante.

Les seuls traitements avec une efficacité clairement supérieure sont les traitements invasifs (stimulation cérébrale profonde et le GammaKnife) même si les risques potentiels sont plus importants.

Qu'en est-il de l'observance des traitements ? Une étude récente a montré que l'inobservance était très fréquente chez les patients TE<sup>4</sup> : elle était occasionnelle pour un tiers des patients et régulière pour un quart d'entre eux. Il est donc fréquent que les traitements ne soient pas suivis probablement parce que le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas satisfaisant.

### *Traitement médicamenteux.*

Les médicaments peuvent être classés en fonction du niveau de preuve de leur efficacité en 3 grades : grade A: efficacité prouvée, grade B : efficacité probable grade C: efficacité possible.

### Les $\beta$ -bloquants

Le traitement de référence du TE reste le propranolol, qui est un  $\beta$ -bloquant non cardiosélectif. La dose maximale utilisable est de l'ordre de 160 mg/jour. Les formes disponibles sont des formes à libération immédiate (trois prises par jour en général). Le propranolol existe sous une forme à libération prolongée qui permet de traiter les patients en une seule prise quotidienne, ce qui est appréciable dans le contexte d'un traitement au long cours.

Le niveau de preuve de l'efficacité du propranolol est de grade A. Trente-deux études portant sur plus de 500 patients ont mis en évidence une efficacité de l'ordre de 50 % sur la sévérité du tremblement. Il existe un certain nombre de contre-indications à la prise de propranolol : troubles de la conduction, diabète avec traitements hypoglycémisants, asthme, artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Le propranolol a des effets indésirables limitants, notamment chez les sujets jeunes : fatigue, bradycardie, cauchemars, symptômes de type dépressif, troubles érectiles.

Pour limiter les effets indésirables, l'utilisation du propranolol en administration aiguë semble être une solution. On sait que les  $\beta$ -bloquants ont une action rapide, avec une amélioration clinique qui apparaît dans les 2 h et une durée d'action prolongée (4 à 6 h) suffisamment longue pour une administration unique ponctuelle<sup>5, 6</sup>. Dans ce contexte, la tolérance est plutôt meilleure que lors des traitements en imprégnation. Ce mode d'administration peut donc être proposé dans des situations qui exposent à un risque de majoration du tremblement chez des patients TE qui présentent un tremblement intermittent.

### La primidone

Le deuxième traitement de grade A est la primidone (Mysoline<sup>®</sup>). Les dosages utilisés dans les études sont de l'ordre de 50 à 1000 mg, avec une dose moyenne de 500 mg<sup>7</sup>. Des études ont cherché à savoir si les doses faibles étaient aussi efficaces que les doses fortes. Il ne semble pas y avoir de différence au-delà de 250 mg. Les dosages de 500 ou 750 mg ne sont donc pas nécessairement associés à une meilleure efficacité<sup>8</sup>. La Mysoline<sup>®</sup> a des effets indésirables, surtout en début de traitement, avec une fatigue, des effets de somnolence, de vertiges, d'ataxie, de confusion, qui sont un frein à son introduction. Il est proposé de faire une titration extrêmement progressive avec des dosages beaucoup plus faibles, de l'ordre de 10 mg par exemple. Ceci dit, la question de l'intérêt de la titration progressive, qui semble assez évidente en pratique courante, a été discutée. Une étude comparant un mode de titration classique, assez rapide, et un mode de titration très progressif, a montré qu'il n'y avait pas de différence entre les deux<sup>9</sup>.

### Autres traitements probablement efficaces

Trois traitements sont probablement efficaces<sup>10</sup>. Le topiramate (Epitomax<sup>®</sup>) est utilisé à des doses allant de 50 mg au minimum jusqu'à 400 mg au maximum. En général, les doses sont autour de 100 à 200 mg/jour. Le topiramate a des effets indésirables : somnolence, difficultés attentionnelles, amaigrissement en début de traitement, dû à une sensation rapide de satiété. Quelques cas de modification du comportement et du caractère voire de psychose ont été décrits<sup>11</sup>. C'est donc un traitement à manier avec prudence chez des patients ayant des antécédents psychiatriques surtout lors de son introduction. Pour autant, ce traitement semble être réellement efficace dans le TE. Sur les sept études qui ont été réalisées, une seule était négative.

Le niveau de preuve d'efficacité est moins robuste pour deux autres traitements. Il s'agit de la gabapentine (Neurontin<sup>®</sup>), avec des dosages de l'ordre de 1 200 à 3 600 mg, et des benzodiazépines, alprazolam (Xanax<sup>®</sup>) et clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>). Les benzodiazépines sont des traitements intéressants en administration ponctuelle mais plus difficiles à utiliser au long cours, car une tolérance s'installe rapidement.

D'autres traitements ont été moins bien évalués. La clozapine (Leponex<sup>®</sup>), un neuroleptique, a été proposée avec des dosages de 25 à 75 mg/jour. C'est un traitement qui expose à des risques importants, notamment hématologiques avec diminution des globules blancs. Le zonisamide (Zonegran<sup>®</sup>) a donné lieu à deux études contrôlées, dont les résultats ont été discordants. La prégabaline (Lyrica<sup>®</sup>) est un antiépileptique qui a fait l'objet de trois études, deux négatives et une positive. Ce traitement est donc à utiliser avec prudence, en deuxième ligne par rapport aux médicaments de grade A.

L'association de plusieurs traitements permet-elle d'obtenir un bénéfice supplémentaire ? L'association propranolol et primidone est la seule à avoir été étudiée de façon rigoureuse<sup>12</sup>. Elle a montré une synergie avec un score de tremblement réduit de 35 % avec les  $\beta$ -bloquants seuls et de 60 à 70 % lorsqu'on ajoutait la primidone. L'association propranolol plus gabapentine n'a pas montré d'efficacité supplémentaire par rapport au propranolol en monothérapie<sup>13,14</sup>.

### *Proposition de stratégie*

Il est important de rappeler que dans le cas du TE, l'abstention est toujours un choix possible. Si le tremblement est peu sévère, on peut ne pas traiter, pour éviter les effets indésirables sachant que l'effet thérapeutique sera, au mieux, modeste. Dans les formes extrêmement sévères, on peut limiter les traitements médicamenteux parce qu'on sait que l'efficacité sera faible et les effets indésirables prépondérants.

Le choix de la molécule dépend bien évidemment de son efficacité mais surtout des caractéristiques individuelles du patient, en particulier pour tenir compte des effets indésirables. A l'instauration du traitement, il convient d'expliquer clairement la stratégie mise en place et de souligner qu'il n'y a pas de traitement qui soit efficace et bien toléré à tous les coups.

La réflexion sur le traitement du TE peut s'appuyer sur une classification de la sévérité du tremblement en quatre catégories.

Grade 1 : tremblement intermittent ;

Grade 2 : tremblement permanent d'amplitude faible et donc, peu gênant ;

Grade 3 : tremblement permanent d'amplitude modérée à sévère ;

Grade 4 : tremblement d'amplitude importante.

Face à un tremblement intermittent, la meilleure option est de proposer du propranolol à la demande (10 à 20 mg/prise), en général efficace et bien toléré. On peut ne pas traiter, si le patient n'est pas demandeur,

Face à un tremblement de grade 2 ou 3, le choix se fera dans l'arsenal thérapeutique présenté précédemment. La molécule de choix reste le propranolol, sauf s'il existe une contre-indication. S'il y a une mauvaise tolérance lors de la phase de titration, on peut utiliser la primidone ou le topiramate. En cas d'échec, on peut recourir au traitement de deuxième ligne, le zonisamide, la prégabaline ou également associer le propranolol à un antiépileptique.

Face aux formes très sévères, grade 3 et 4, les seules stratégies susceptibles d'améliorer de manière significative les patients sont les stratégies invasives : stimulation thalamique ou thalamotomie par GammaKnife<sup>®</sup>.

### *Quelles pistes pour le futur proche ?*

L'alcool améliore le tremblement chez 75 % des patients. Ce n'est pas pour autant un moyen thérapeutique utilisable à cause du risque de tolérance et de dépendance<sup>15</sup>. Sur la base de l'analogie avec l'alcool classique ou éthanol, l'intérêt s'est porté sur un autre alcool, l'octanol<sup>16</sup>. En effet, dans le modèle expérimental à l'harmaline, l'octanol s'était montré efficace à des doses plus faibles que l'éthanol. Par ailleurs, l'octanol avait un agrément de la FDA (agence du médicament américaine) comme arôme alimentaire. Une étude pilote a montré que son administration aiguë à petites doses a une efficacité modeste mais réelle sur l'amplitude du tremblement<sup>17</sup>. Mais l'octanol induit des effets indésirables : céphalées, troubles du goût<sup>18</sup>. De plus y a un problème de forme galénique, les doses à administrer étant de l'ordre 64 à 128 mg/kilo. Ceci représente une quantité très importante de médicaments à ingérer, difficilement compatible avec une pratique courante<sup>19</sup>.

Dans une des études consacrées l'efficacité de l'octanol, il est apparu que son métabolite, l'acide octanoïque, agissait sur le tremblement à des concentrations plus faibles que celle de l'octanol<sup>20</sup>. Cela a permis de proposer ce traitement comme une thérapeutique expérimentale pour le TE. L'acide octanoïque était déjà utilisé dans le cadre d'alimentation diététique, en pédiatrie, avec des doses très importantes qui étaient considérées comme

sûres. Un premier essai a été publié, avec comme critère primaire une quantification du tremblement mesuré grâce à un accéléromètre, 80 minutes après l'administration d'une dose unique de 4 mg/kilo <sup>21</sup>. Des critères secondaires, plus cliniques, et la tolérance au médicament ont été également étudiés. Si on considère les critères primaires - l'effet sur le tremblement à 80 minutes - il n'y a pas d'efficacité. Mais, 180 minutes après administration d'acide octanoïque, on observe une réduction de 40 % de la puissance du tremblement. Les critères cliniques - la spirométrie, la mesure de la réalisation de la spirale – ne sont pas améliorés. L'acide octanoïque est donc potentiellement intéressant, mais il doit encore faire la preuve de son efficacité avant de pouvoir être envisagé comme un traitement du TE.

### *Le futur plus lointain*

On recense actuellement 43 études d'essais cliniques actifs sur le TE. Elles concernent principalement des méthodes de neuromodulation, de chirurgie lésionnelle mais beaucoup plus rarement des substances médicamenteuses.

Dans les substances testées, il y a des médicaments déjà connus : un agoniste dopaminergique (habituellement proposé comme traitement de la maladie Parkinson), la toxine botulique, l'acide octanoïque et un nouveau composé, SAGE-547 (antiépileptique avec une action GABAergique). On reste donc dans une stratégie connue, c'est-à-dire l'utilisation des antiépileptiques du fait de leur action GABAergique.

### *Conclusions*

Pour traiter le TE, les traitements classiques sont ceux dont le niveau de preuve reste le plus solide. Le topiramate est intéressant à proposer, mais il a comme limitation ses effets indésirables et le fait qu'il n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France. Pour les alcools et les acides gras à longues chaînes, l'avenir nous dira si ce sont vraiment des voies prometteuses.

Le « pipeline » de traitements efficaces est assez pauvre. Une des conditions qui aiderait au développement de traitements plus efficaces serait de pouvoir s'adresser à des groupes homogènes de patients ce qui passe bien évidemment par l'identification de mécanismes spécifiques au TE.

## **Références**

1. Park YG, Park HY, Lee CJ, Choi S, Jo S, Choi H, Kim YH, Shin HS, Llinas RR, Kim D. Ca(V)<sub>3.1</sub> is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(23):10731-6.
2. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, Pilote M, Tremblay C, Di Paolo T, Rajput AH, Rajput A, Calon F. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*. 2012; 135 (Pt1) : 105-16.
3. Barq F, Broussolle E, Grabli D, Apartis-Bourdieu E. Tremblement essentiel. Résultats d'une enquête nationale. *Neurologies*. 2015.
4. Louis ED, Machado DG. Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; s 21(7):729-35.
5. Koller WC, Royse VL. [Time course of a single oral dose of propranolol in essential tremor](#). *Neurology*. 1985; 35(10): 1494-8.
6. Young RR, Growdon JH, Shahani BT. [Beta-adrenergic mechanisms in action tremor](#). *N Engl J Med*. 1975; 293(19): 950-3.

7. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. [Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis.](#) Clin Neuropharmacol. 1990; 13(1): 67-76.
8. Serrano-Dueñas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. Parkinsonism Relat Disord. 2003; 10(1): 29-33.
9. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. [Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor.](#) Mov Disord. 2002; 17(2): 382-6.
10. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. [Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology.](#) Neurology. 2011; 77(19): 1752-5.
11. Zesiewicz TA, Tullidge A, Tidwell J, Sullivan KL, Hauser RA. [Topiramate-induced psychosis in patients with essential tremor: report of 2 cases.](#) Clin Neuropharmacol. 2006; 29(3): 168-9.
12. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. Neurology. 1986; 36(1): 121-4.
13. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. [Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial.](#) Mov Disord. 2000; 15(4): 678-82.
14. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Rienrth JD, Pahwa A, Koller WC. [Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor.](#) Mov Disord. 1998; 13(3): 465-7.
15. Knudsen K, Lorenz D, Deuschl G. [A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor.](#) Mov Disord. 2011; 26(12): 2291-5.
16. Bushara KO, Goldstein SR, Grimes GJ Jr, Burstein AH, Hallett M. [Pilot trial of 1-octanol in essential tremor.](#) Neurology. 2004; 62(1): 122-4.
17. Shill HA, Bushara KO, Mari Z, Reich M, Hallett M. Open-label dose-escalation study of oral 1-octanol in patients with essential tremor. Neurology. 2004; 62(12): 2320-2.
18. Haubenberger D, Nahab FB, Voller B, Hallett M. [Treatment of essential tremor with long-chain alcohols: still experimental or ready for prime time?](#) Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2014;4. pii: tre-04-211-4673-2.
19. Nahab FB, Wittevrongel L, Ippolito D, Toro C, Grimes GJ, Starling J, Potti G, Haubenberger D, Bowen D, Buchwald P, Dong C, Kalowitz D, Hallett M. An open-label, single-dose, crossover study of the pharmacokinetics and metabolism of two oral formulations of 1-octanol in patients with essential tremor. Neurotherapeutics. 2011; 8(4): 753-62.
20. Haubenberger D, McCrossin G, Lungu C, Considine E, Toro C, Nahab FB, Auh S, Buchwald P, Grimes GJ, Starling J, Potti G, Scheider L, Kalowitz D, Bowen D, Carnie A, Hallett M. [Octanoic acid in alcohol-responsive essential tremor: a randomized controlled study.](#) Neurology. 2013; 80(10): 933-40.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

D. Grabli

Département de neurologie et Centre de Référence des maladies Neurogénétiques

Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière

47-83 Bd de L'hôpital

75013 Paris

david.grabli@psl.aphp.fr

Tel : 01 42 16 24 61

## STIMULATION CÉRÉBRALE NON-INVASIVE, (tDCS) DANS LE TREMBLEMENT ESSENTIEL

Jean-Charles LAMY

La physiopathologie du tremblement essentiel (TE) est actuellement bien connue. Chez le sujet sain, les cellules de Purkinje inhibent les noyaux cérébelleux profonds qui projettent sur le cortex cérébral de façon disynaptique, après un relais au niveau du thalamus. Le cortex cérébelleux inhibe ainsi fortement les aires corticales. Chez le patient TE, la dégénérescence des cellules de Purkinje conduit à une inhibition moindre au niveau des noyaux cérébelleux profonds, ce qui entraîne une facilitation plus importante des projections corticales notamment au niveau des aires motrices.

Les techniques de stimulation cérébrale non invasive vont avoir pour objectif thérapeutique soit de restituer l'inhibition exercée par le cortex cérébelleux, soit au contraire d'inhiber directement l'activité du cortex cérébral. Quelles sont ces techniques ?

### La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

La stimulation magnétique transcrânienne consiste à appliquer une impulsion magnétique sur le cortex cérébral à travers le crâne de façon indolore au moyen d'une bobine. Une variation rapide du flux magnétique pouvant atteindre 2,5 à 3 Teslas avec les nouveaux stimulateurs, induit un champ électrique dans les structures excitables qui modifie l'activité des neurones situés dans le champ magnétique. Lorsque la TMS est appliquée au-dessus du cortex moteur, elle induit en périphérie, dans un muscle cible un potentiel évoqué moteur (PEM). La TMS peut être appliquée au niveau du cervelet.

La TMS s'applique soit en choc unique, soit en stimuli répétés (rTMS) pour avoir des effets de longue durée, de 30 à 60 minutes pour une seule session. De nombreux paramètres techniques sont à considérer :

- le nombre de pulses
- la fréquence d'application des pulses : à basse fréquence, la rTMS génère des effets inhibiteurs ; - supérieure à 5Hz, elle provoque des effets excitateurs. Il en résulte soit une augmentation, soit une diminution de l'amplitude du PEM.

- le pattern d'application des pulses qui peut être soit en continu (cTMS), soit intermittent (iTMS).

Dans le protocole particulier de rTMS par « *thêta bursts* » continue, ce sont trois pulses de TMS à la fréquence de 50 Hz qui sont délivrés, et répétés de façon continue pendant seulement 40 secondes (cTBS). Utilisant ce dernier protocole, Huang et coll., (2005) rapportent les résultats d'une stimulation sur le cortex moteur humain. Trois patterns d'application de « *thêta bursts* » sont comparés : - en condition *intermittente* (iTBS, chaque 10s pendant 190s ; 600 pulses) ; - en condition *intermédiaire* (imTBS ; chaque 15s pendant 110s ; 600 pulses) ; - *en continu* (cTBS, durée 40s, 600 pulses). Les résultats montrent qu'une stimulation iTBS augmente l'amplitude des PEM, alors que la stimulation cTBS diminue durablement celle-ci. En revanche la stimulation imTBS est inefficace.

Du point de vue thérapeutique, la rTMS constitue une stratégie assez rapide pour inhiber l'activité de zones cérébrales comme le cortex moteur ou bien renforcer l'inhibition du cervelet. Cependant, il faut souligner qu'elle n'a d'effet qu'à partir d'un certain seuil au dessous duquel il ne se passe rien et que ses

effets ne se développent que dans la voie qui est stimulée. Son efficacité modulatrice affecte la plasticité synaptique par un mécanisme de type « LTP/LTD-like plasticity » qui prend en compte le rôle essentiel des récepteurs au glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs essentiels à l'induction de la potentialisation (LTP) ou de la dépression (LTD) à long terme. L'action inhibitrice locale GABAergique joue aussi un rôle (Bliss et Cooke, 2006).

*Quels sont les effets sur le tremblement d'une session unique de rTMS inhibitrice appliquée sur le cervelet ?*

Dans cette étude réalisée en double aveugle, randomisée, contrôlée, en cross-over (Gironell et coll., 2002), 10 patients TE (57-77ans) sont soumis à 1 session de rTMS inhibitrice (300 pulses à 1Hz) versus une session de rTMS placebo. Un délai d'au moins une semaine est respecté entre les 2 sessions. Les effets sont évalués par le score clinique 'Tremor Clinical Rating Scale' et l'accélérométrie. Les résultats obtenus indiquent une diminution importante du score clinique, donc une amélioration du tremblement, mais qui ne perdure pas plus d'une heure. Ces résultats sont confirmés par l'accélérométrie.

*Qu'en est-il des effets de sessions répétées rTMS sur le cervelet ?*

Popa et coll., (2013), dans une étude en simple aveugle, soumettent 11 patients TE (52 ± 12 ans) à 5 sessions de rTMS inhibitrice (900 pulses à 1Hz sur chaque hémis-cervelet par session) durant 5 jours consécutifs. Les effets sont évalués par l'échelle clinique de Fahn-Tolosa-Marin (FTM), l'accélérométrie et l'imagerie cérébrale. Les auteurs montrent une amélioration du tremblement après 5 sessions de rTMS inhibitrice (échelle clinique et accélérométrie) et une restitution partielle de la connectivité fonctionnelle dans le réseau cérébello-thalamo-cortical. Ces effets perdurent dans le temps (< 1mois). Les résultats cliniques sont toutefois controversés du fait de l'absence de stimulation placebo.

*De même, quels sont les effets d'une session unique cTBS sur le cervelet ?*

Dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée, en crossover, Bologna et coll., (2014) comparent 16 patients (61 ± 8 ans) et 11 sujets sains (57 ± 7ans) soumis à 1 session de cTBS (inhibitrice) appliquée sur le cervelet versus une session de cTBS placebo. Un délai d'au moins une semaine est respecté entre les 2 sessions. Chez les sujets sains, l'amplitude des PEM augmente en fonction de l'intensité de la stimulation. Chez les patients TE, les résultats montrent l'absence d'effets sur le tremblement à la fois en clinique (échelle FTM), en cinématique et sur les PEM. L'inefficacité d'une telle stimulation pourrait traduire un manque de plasticité de type « LTD-like » au niveau du cervelet chez les patients TE.

*Enfin, qu'en est-il des effets d'une session unique cTBS sur le cortex moteur ?*

Dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée, en crossover, 10 patients (55 ± 19 ans) sont soumis à 1 session de cTBS inhibitrice versus cTBS-sham au niveau du cortex moteur primaire (M1) controlatéral au tremblement. Un délai d'au moins une semaine est respecté entre les 2 sessions. Les effets sont évalués par l'échelle clinique, les PEM et l'accélérométrie (Hellriegel et coll., 2012). Les résultats montrent à la fois, l'absence d'effets sur le tremblement (échelle clinique et accélérométrie) et

sur l'amplitude des PEM chez les patients TE alors que la cTBS diminue la taille des PEM chez les sujets sains. L'inefficacité d'une telle stimulation pourrait traduire un manque de plasticité de type « LTD-like » au niveau du cortex cérébral chez les patients TE.

### **La stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS)**

La stimulation transcrânienne à courant direct est une technique d'électrostimulation du cerveau plus simple et moins coûteuse que la rTMS. On applique un courant constant à travers des éponges humidifiées par une solution saline entre deux électrodes, une anode et une cathode qui sont positionnées sur le crâne en fonction des régions dont on souhaite influencer le fonctionnement. Les effets observés sont la conséquence de l'hyperexcitabilité corticale causée par l'anode ou l'hypoexcitabilité par la cathode. La position d'une électrode de référence, l'intensité électrique, la durée de stimulation sont des paramètres à prendre en considération puisqu'ils vont avoir une incidence directe sur la densité de courant et la charge totale délivrée. Différents types de courants de faible intensité, continus ou alternatifs sont appliqués.

Chez l'Homme, pendant la stimulation, la tDCS en polarité anodale dépolarise la membrane neuronale alors que la tDCS en polarité cathodale l'hyperpolarise (Nitsche and Paulus, 2000; Liebetanz et coll., 2002). Les effets post-stimulation, d'intensité et de durée variable dépendant des paramètres de stimulation restent très discutés (Nitsche et Paulus., 2000). Parmi, les mécanismes débattus, nous retiendrons :

- une modification de la sensibilité des récepteurs NMDA (Liebetanz et coll., 2002)
- des modifications membranaires neuronales et des mécanismes non-synaptiques (Ardolino et coll., 2005)
- des modifications des concentrations en neurotransmetteurs (Stagg et coll., 2009)
- une plasticité de type « LTP/LTD-like ».

Comme nous l'avons déjà dit précédemment, chez le patient TE, le déficit en cellules de Purkinje conduit à une inhibition moindre qui entraîne une facilitation plus importante des projections corticales notamment au niveau des aires motrices. Cette inhibition doit donc être restituée à un niveau normal. Différentes études ont été entreprises dans ce sens.

Tout d'abord, les effets d'une session unique tDCS sur le cervelet : dans l'étude de faisabilité en double aveugle, randomisée, contrôlée, crossover, 6 patients d'une moyenne d'âge 29 ans) ont été soumis à 1 session de tDCS cathodale -inhibitrice (2mA, 20 min) versus 1 session sham stimulant 1 hémicervelet. Un délai d'au moins une semaine est respecté entre les 2 sessions. Les critères, (échelle FTM et accélérométrie) sont utilisés pour évaluer les effets. Les résultats préliminaires non publiés indiquent une amélioration du tremblement après application de la tDCS cérébelleuse (échelle clinique FTM et accélérométrie) après stimulation active et sham. L'amélioration est plus importante en condition active (+43 %) que celle obtenue en condition sham (+23%). Une extension de cette étude avec un effectif de sujets plus important est en cours.

Les effets de sessions tDCS répétées sur le cervelet (Gironell et coll., 2014) ont aussi été étudiés. Pour ce protocole, en double aveugle, randomisé, contrôlé, en crossover, 8 patients d'âge moyen 71 ans (entre 60 et 78 ans) ont été soumis à 10 sessions de tDCS cathodale - inhibitrice (2mA, 20 min) versus sham,

durant 2 semaines consécutives avec la stimulation simultanée des 2 héli-cervelets. Un délai de 3 mois est respecté entre les deux conditions et les critères sont établis par l'échelle clinique et l'accélérométrie. Les résultats sont négatifs puisqu'aucun effet (échelle clinique, accélérométrie) n'est obtenu sur le tremblement à l'issue des 10 jours (actif ou sham). Les auteurs évoquent le fait que la population est plus âgée et qu'ils ont utilisé une stimulation en bilatérale, dont ils ignorent comment le courant est modélisé.

La stimulation transcrânienne par courant alternatif (tACS). D'autres formes de stimulation transcrânienne existent, telles que la tACS (« transcranial alternative current stimulation »). Son principe est similaire à la tDCS mais le courant appliqué est alternatif, de type sinusoïdal. Son avantage réside dans la possibilité d'induire ou d'interférer avec des rythmes oscillatoires en stimulant à des fréquences données (par exemple 100 Hz, 200 Hz) Cette technique plus récente montre l'importance de la position de l'électrode de référence. Ainsi, Mehta et coll., (2015) testent 4 différentes positions d'électrode de référence : le cortex fronto-orbitaire, le cortex moteur controlatéral au cortex moteur ciblé par l'électrode active, l'épaule droite ou l'épaule gauche. Ils montrent qu'on peut moduler le tremblement physiologique de sujets sains en stimulant le cortex moteur uniquement lorsque l'électrode de référence est placée sur l'épaule droite. Ce type de stimulation pourrait aussi être utilisé pour les études de thérapeutique expérimental dans le TE.

En conclusion, il est important de souligner que quelque soit la stimulation cérébrale non invasive utilisée (rTMS, tDCS), des difficultés demeurent pour l'obtention d'effets à long terme. Il est donc probable que cela nécessite des sessions répétées plutôt que des sessions uniques. Plusieurs paramètres de stimulation restent à optimiser selon les types de tremblement, dont le TE. Un autre facteur à prendre en considération est le caractère répondeur ou non répondeur des patients à ces thérapies. La plasticité induite dépend en effet, de facteurs intrinsèques à chacun tels que l'attention, le vieillissement, les hormones, ou des facteurs génétiques.

## Références

Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol.* 2005, 568, 653-63.

Bologna M, Rocchi L, Leodori G, Paparella G, Conte A, Kahn N, Fabbrini G, Berardelli A. Cerebellar continuous theta burst stimulation in essential tremor. *Cerebellum.* 2015 Apr;14(2):133-41.

Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain.* 2006, 129, 1659-73

Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Otermin P. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch Neurol.* 2002; 59(3):413-7.

Gironell A, Martínez-Horta S, Aguilar S, Torres V, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Ribosa-Nogué R. Transcranial direct current stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Brain Stimul.* 2014, 7, 491-2.

Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Galea JM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U Non-invasive cerebellar stimulation--a consensus paper. *Cerebellum.* 2014, 13, 121-38.

Hellriegel H, Schulz EM, Siebner HR, Deuschl G, Raethjen JH. Continuous theta-burst stimulation of the primary motor cortex in essential tremor. *Clin Neurophysiol.* 2012, 123, 1010-5.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005, 45, 201-6.

Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain.* 2002, 125, 2238-47

Mehta AR, Pogosyan A, Brown P, Brittain JS. Montage matters: the influence of transcranial alternating current stimulation on human physiological tremor. Mochizuki H, Franca M, *Brain Stimul.* 2015, 8, 260-8.

Huang YZ, Rothwell JC. The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the "virtual lesion" effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 2005, 167, 414-21.

Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000, 527, 633-9.

Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, Kong Y, Xie J, Tracey I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2013, 33, 11425-31.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

J-C Lamy

ICM

Paris

Jeancharles.lamy@gmail.com

## STIMULATION CEREBRALE PROFONDE ET NOUVEAUX DISPOSITIFS D'INTERFACE CERVEAU-MACHINE

Dominique GUEHL (Bordeaux)

La stimulation cérébrale profonde dans le tremblement essentiel (TE)

Après la maladie de Parkinson et les dystonies, le TE est la troisième pathologie où la stimulation cérébrale profonde est proposée pour traiter les mouvements anormaux<sup>1,2</sup>. La cible est le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM). Le VIM fait partie d'un réseau de structures impliquées dans la coordination des mouvements volontaires qui comprend l'olive inférieure, le cervelet, le thalamus et le cortex moteur.

La stimulation électrique du VIM chez les patients TE est remarquablement efficace<sup>3</sup>. L'amélioration du tremblement atteint 60 % en moyenne et, dans quelques cas, elle peut atteindre 80 %<sup>4</sup>. Cependant, 10 à 15 % des patients présentent un « échappement », c'est-à-dire que leur tremblement va réapparaître au cours de la première année<sup>5,6</sup>.

Pour expliquer ces observations, plusieurs hypothèses sont avancées :

- Le tremblement qui réapparaît pourrait être lié à une progression de la maladie. Dans ce cas, le dysfonctionnement atteindrait des régions du VIM jusque là épargnées.

- L'efficacité de la chirurgie pourrait être liée à un effet lésionnel qui n'est que transitoire (jusqu'à 2-3 mois post-chirurgie), ce qui pourrait expliquer la réapparition du tremblement à distance de l'acte chirurgical. Cependant cet effet est en général le garant d'un bon positionnement d'électrode au sein de la cible et l'adaptation secondaire des paramètres de stimulation suffit à retrouver l'effet thérapeutique escompté.

- Le fait de stimuler le VIM de façon chronique pourrait entraîner des phénomènes de plasticité synaptique, avec des réorganisations dans le réseau expliquant la réapparition du tremblement.

Comment vérifier cette dernière hypothèse ? L'étude des éventuelles modifications de l'activité électrique du thalamus chez des patients stimulés de façon chronique pendant plusieurs mois devrait apporter des informations utiles. Si l'hypothèse de la survenue de modifications de la plasticité synaptique est vérifiée, comment contourner ce phénomène ? Dans un premier temps, il faudrait *caractériser l'activité neuronale du VIM en rapport avec l'apparition du tremblement* et pouvoir la corrélérer au tremblement enregistré par accélérométrie/EMG. Une activité oscillante des neurones du VIM serait un « biomarqueur » qui pourrait être utilisé pour déclencher la stimulation avant que le tremblement n'apparaisse. Cette boucle « en circuit fermé » assurerait une stimulation intermittente du thalamus (closed-loop therapy) qui pourrait peut-être éviter des phénomènes de ré-agencements synaptiques.

Il existe déjà des données allant dans le sens de cette hypothèse. Au cours de la phase de guidage de l'implantation des électrodes de stimulation par enregistrements électrophysiologiques, des activités oscillatoires des neurones du VIM ont été observées<sup>7</sup>. Ces cellules émettent des *bouffées* de potentiels d'action avec une périodicité d'environ 5 Hz proche de la fréquence du tremblement. Ces *bouffées* rythmiques apparaissent lorsque le sujet tremble en faisant un mouvement de pointage ou lors du maintien d'une position. Elles disparaissent lorsque le sujet est au repos. Notons que des neurones avec activité oscillatoire n'ont pas été observés dans le VIM de patients opérés pour d'autres affections, notamment chez des douloureux chroniques.

En corrélant l'activité du thalamus aux tremblements du patient, on constate que les oscillations des muscles sont dans la même gamme de fréquences que les oscillations des neurones thalamiques. Les neurones à activité oscillatoire représentent 64 % des neurones thalamiques. Ils sont activés lors de la motricité volontaire et ils ont des champs récepteurs, ce qui laisse penser que l'amplitude du tremblement peut être modifiée par les afférences sensorielles.

Mardsen et collaborateurs ont enregistré en même temps plusieurs milliers de neurones à activité oscillatoire dans le VIM<sup>8</sup>. Les signaux électriques résultant de ces activités sont appelés « potentiels de champ » locaux ou PCL. Ils correspondent en fait à l'activité « électroencéphalographique » (EEG) du thalamus. L'analyse spectrale de ce signal révèle un pic dans une fréquence qui correspond à celle du tremblement des patients. Ces auteurs ont montré l'existence d'une bonne corrélation entre l'activité oscillante enregistrée dans les muscles et celle enregistrée dans le VIM lors du maintien postural.

### *Comment atteindre nos objectifs ?*

Tout d'abord, des enregistrements répétés dans le temps de l'activité thalamique nous permettront peut-être de mieux comprendre de potentielles modifications de cette activité qui pourraient être à l'origine de changements d'efficacité synaptique dans le réseau cérébello-thalamo-cortical (modulations des oscillations thalamiques au fil du temps par la stimulation cérébrale profonde chronique).

La deuxième question était « Est-on capable d'enregistrer l'activité oscillatoire dans le thalamus et de l'utiliser comme « biomarqueur » pour déclencher la stimulation uniquement lors du maintien postural ou de l'action ? ». Nous avons répondu à un appel d'offres mondial de la société Medtronic qui proposait un nouveau dispositif capable non seulement de *stimuler* les patients, mais également *d'enregistrer* l'activité du thalamus, au cours et en dehors des stimulations. L'idée était de capter l'activité oscillatoire et de l'utiliser, grâce à un algorithme mathématique, pour piloter la stimulation. Le principe consiste à déclencher la stimulation lors de la détection d'oscillations thalamiques en lien avec l'initiation du mouvement (figure 1).

Ce type de thérapeutique est réservé à dix patients et neuf d'entre eux ont déjà été opérés. Les enregistrements ont été faits à différents temps : en postopératoire immédiat, c'est-à-dire une semaine environ après l'intervention, en milieu neurochirurgical ; puis 3, 12 et 13 mois après la chirurgie sur une plateforme d'analyse du mouvement.

Les enregistrements réalisés sur la plateforme d'analyse du mouvement nous permettent, grâce à des caméras infrarouges et à des marqueurs positionnés sur le sujet, de faire un enregistrement du tremblement sur les membres. Nous enregistrons simultanément l'activité musculaire de ces patients et les oscillations au moyen d'un accéléromètre. Le but est de parvenir à corréler l'activité cérébrale aux tremblements des patients.

### *Résultats préliminaires*

Pour illustrer notre propos, voici un exemple de résultats obtenus sur un patient. Les analyses ne sont pas terminées et dans la mesure où ces résultats sont préliminaires, ils doivent être interprétés avec précaution.

La figure 2A, qui correspond aux données obtenues sur 3 enregistrements successifs dans la partie la plus haute d'une électrode révèle un pic à 5 Hz sur l'analyse spectrale lorsque le patient garde les bras tendus devant lui. L'axe des abscisses correspond aux différentes fréquences analysées et l'ordonnée correspond à la puissance (amplitude) des pics enregistrés. Ces enregistrements ont été réalisés stimulateur arrêté, 3 mois après la chirurgie lorsque le sujet tremble. Les enregistrements avec le stimulateur en marche sont pour le moment difficiles à analyser du fait de l'artéfact électrique lié à la

stimulation cérébrale profonde. Au repos, alors que le patient ne présente pas de tremblement enregistrable par accélérométrie, un pic a également été individualisé à la même fréquence (5 Hz) mais avec une amplitude légèrement plus faible (figure 2B). Ce résultat, s'il se confirme, pourrait signifier que le VIM des patients TE oscille et que le tremblement n'apparaîtrait que sous certaines conditions, en particulier lors de la mise en tension des masses musculaires.

Une autre méthode d'analyse considère l'évolution des différentes fréquences constitutives du signal thalamique au cours du temps. Ce type d'analyse peut par exemple révéler un remplacement de certaines fréquences par d'autres lors du repos, par comparaison aux périodes de tremblement ou lors du sommeil par comparaison à l'éveil. Ainsi, en répétant les enregistrements dans le temps, il sera peut-être possible de voir l'évolution des différentes fréquences au cours du temps (3 mois versus 12 mois) et peut être de répondre à la question de l'existence de modifications de la plasticité synaptique au sein du réseau.

### Résultats attendus

L'objectif est d'avoir une meilleure connaissance des modifications d'activité neuronale qui peuvent survenir chez des patients stimulés de façon chronique et de chercher les raisons de la réapparition du tremblement chez certains d'entre-eux. Nous avons montré qu'il était possible d'enregistrer l'activité thalamique des patients TE de façon chronique, répétée et non invasive à l'aide du dispositif ACTIVA PC+S financé par la société Medtronic et grâce au soutien de l'association APTES et du CHU de Bordeaux qui s'est porté promoteur de ce projet.

Nous analysons maintenant de façon systématique tous les niveaux d'enregistrement sur chaque électrode, dans toutes les situations cliniques et faisons des corrélations avec le tremblement des patients, dans le but d'individualiser un biomarqueur de ce tremblement. Si tel est le cas, nous pourrions, au 13<sup>e</sup> mois postopératoire, tester l'algorithme qui aura été implémenté dans le système pour faire de la « *closed-loop therapy* », c'est-à-dire détecter les oscillations qui sont responsables du tremblement et stimuler à ce moment-là le patient de façon très ponctuelle afin d'éviter l'apparition du tremblement. Si ce type de stimulation est possible, il nous restera dans le futur à déterminer s'il y existe une différence d'efficacité sur le tremblement entre la méthode classique de stimulation chronique continue et la méthode de stimulation intermittente par *closed-loop therapy*. A terme, cette étude devrait également permettre d'augmenter la longévité des dispositifs implantables.

### Références :

1. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. [Combined \(thalamotomy and stimulation\) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease](#). Appl Neurophysiol. 1987; 50(1-6): 344-6.
2. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet. 1991; 337(8738): 403-6.
3. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. Mov Disord. 2010; 25(11): 1550-9.

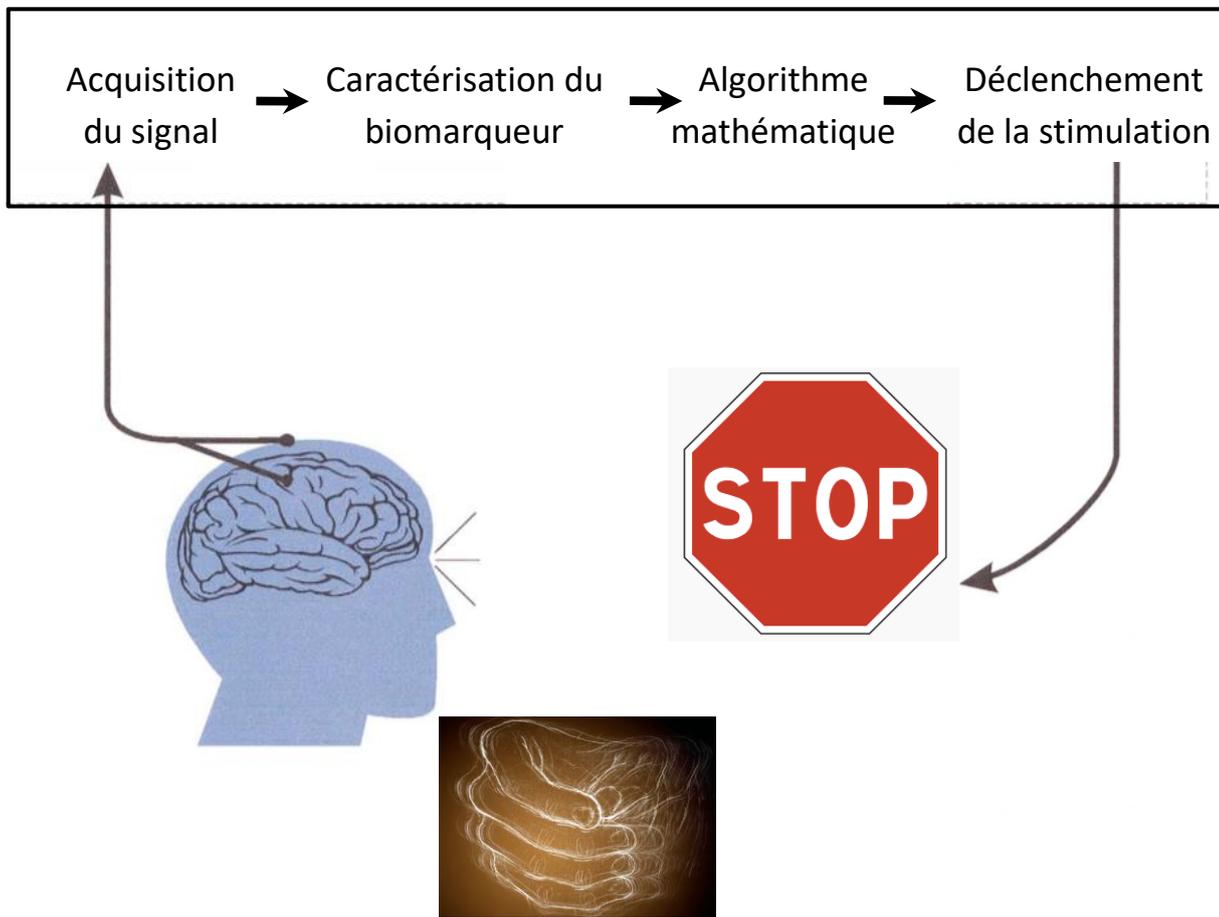
4. Larson PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics*. 2014; 11(3): 465-74.
5. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A. [Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders.](#) *J Neurosurg*. 1996; 84(2): 203-14.
6. Favilla CG, Topiol DD, Zesiewicz TA, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CE 4th, Okun MS. [Impact of discontinuing tremor suppressing medications following thalamic deep brain stimulation.](#) *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(2): 171-5.
7. Hua SE, Lenz FA. [Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits.](#) *J Neurophysiol*. 2005; 93(1): 117-27.
8. Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain : a journal of neurology*. 2000 ; 123 (7) : 1459-70.

\*\*\*

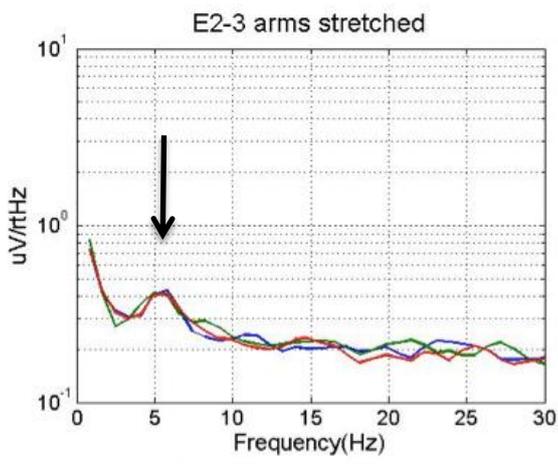
**Pour correspondance :**

D. Guehl  
Univ. Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives  
UMR 5293  
F-33000 Bordeaux  
CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives  
UMR 5293  
F-33000 Bordeaux  
CHU de Bordeaux, Service d'explorations fonctionnelles du système nerveux  
F-33000 Bordeaux  
France  
dominique.guehl@chu-bordeaux.fr  
Tel : 05 57 57 15 51

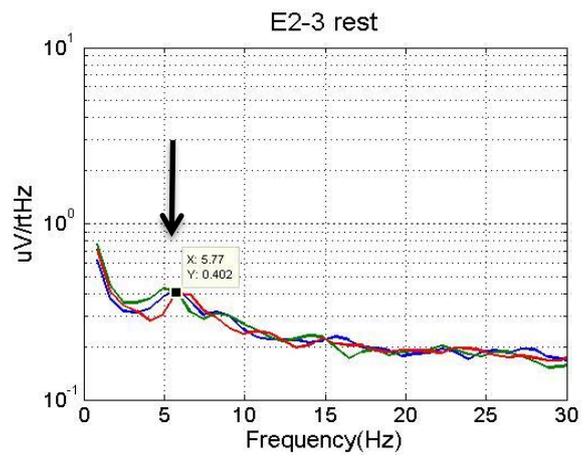
Figure 1



**Figure 2**



**A**

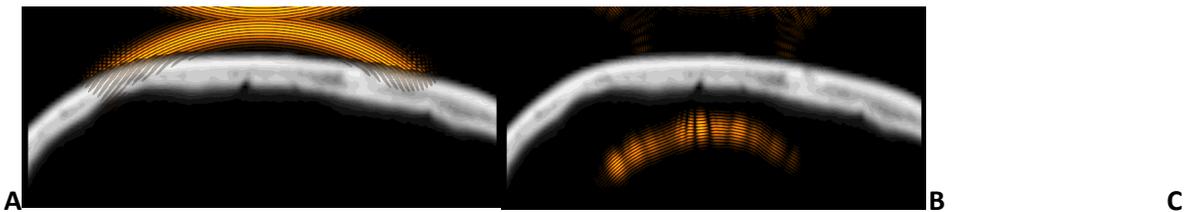


**B**

## MODULATION ET LESIONS PAR ULTRASONS

Jean François AUBRY (Paris)

Les **ultrasons focalisés de haute intensité** permettent d'élever la température des tissus à un endroit visé, là où ils sont concentrés. Ils ont ainsi la possibilité de cibler une structure cérébrale profonde, de la moduler ou de la léser. Lorsqu'ils sont insérés dans un système d'imagerie IRM, ils bénéficient de l'aide au ciblage des images anatomiques du contrôle du traitement en temps réel par imagerie de l'élévation de température. Cette « chirurgie sans scalpel » est extrêmement attractive. Cependant, un problème majeur est à considérer eu égard à l'os de la boîte crânienne, qui déforme les ultrasons. Une question se pose : **Comment focaliser les ultrasons à travers la boîte crânienne dans le cerveau ?** Cette question s'est posée depuis plus d'un siècle. On sait que l'os réfléchit, réfracte et distord le faisceau ultrasonore. Une grande partie des ultrasons est réfléchi et les 5 à 10 % qui restent sont déformés et focalisent mal. L'effet thérapeutique est difficile à atteindre car la pression obtenue au foyer est extrêmement faible. Pour corriger ces effets, il faut chercher à former un front d'onde optimum pour qu'il puisse focaliser dans le crâne, et ce de façon non-invasive. Partant de l'équation d'onde de Jean le Rond d'Alembert à laquelle s'ajoutent les données cliniques et les informations de tomographie à rayons X (scanner CT) du crâne, notre équipe (J.-F. Aubry et coll., 2003) a modélisé la propagation transcrânienne de l'onde et sa réfocalisation en tenant compte des propriétés acoustiques de la boîte crânienne : vitesse du son, densité et absorption (Figure 1).



$$\rho(\vec{r}) \operatorname{div} \left( \frac{\vec{\operatorname{grad}} p(\vec{r}, t)}{\rho(\vec{r})} \right) - \frac{1}{c^2(\vec{r})} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = 0$$

Figure 1: Défocalisation du front d'ondes ultrasonores (A, B) ; Equation qui prend en compte les hétérogénéités de vitesse du son et de densité (C).

Les premiers tests expérimentaux ont consisté à tester la précision du système au niveau de la refocalisation des ultrasons. Un premier prototype de thérapie du cerveau a été développé avec la Société Supersonic Imagine (Aix en Provence, France) en choisissant comme cible le noyau VIM thalamique (Figure 2, intersection des lignes colorées). Les données IRM et scanner ont été fusionnées. On voit, en niveaux de gris, l'os qui provient de l'image scanner X fusionnée (Figure 2). Quant au point cible, il est choisi grâce aux images IRM. On simule la propagation de ce point cible jusqu'au réseau de transducteurs en tenant compte des données CT de densité du crâne. L'effet défocalisant du crâne ainsi déterminé, on refocalise l'onde et on teste la précision du ciblage en mesurant l'élévation de température par IRM. La position du maximum de température est comparée à la position du point rouge précédemment ciblé : la moyenne de l'écart est inférieure au millimètre. Précisons que ces expériences de validation ont été faites sur des têtes de cadavres (Chauvet et coll., 2013).

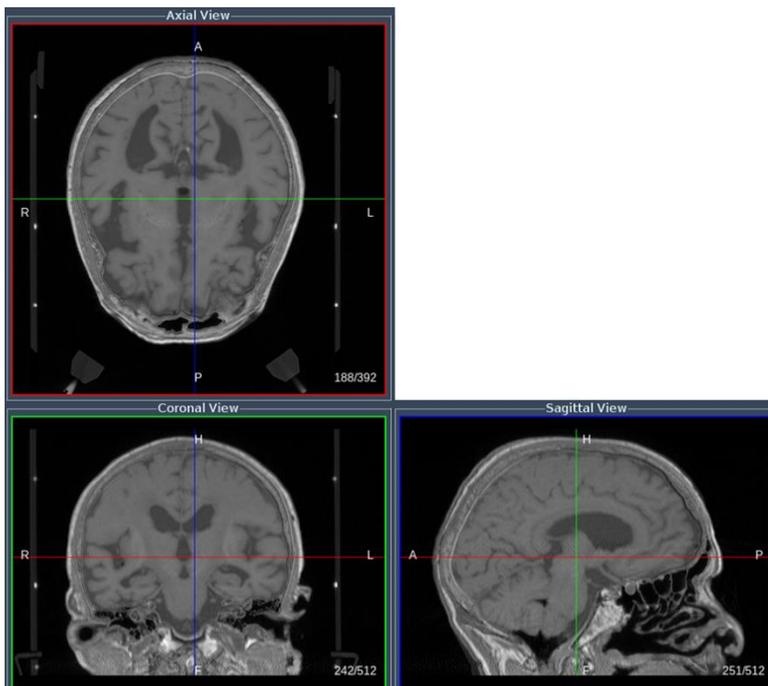


Figure 2 : Logiciel de ciblage de Supersonic Imagine : les images IRM et Scanner CT fusionnées permettent de visualiser l'os et le cerveau en niveaux de gris. La position du VIM déterminée par IRM est à l'intersection des lignes de couleur.

Parallèlement, un système nommé ExAblate Neuro, composé de 1024 éléments opérant à 670-720 kHz et mis au point par InSightec (Tirat Carmel, Israël) a été utilisé pour une étude pilote de faisabilité et de sécurité à l'Université de Virginie dans l'équipe de Elias et coll., 2013. Pour cette étude, 15 patients avec un tremblement essentiel (TE) résistant aux médicaments, ont été inclus. Durant l'expérimentation, chaque patient, sans anesthésie, sans implantation d'électrode, sans incision, est suivi par IRM. L'intensité du tremblement a été appréciée avant et après traitement à l'aide de 2 tests: le déplacement d'un objet vers une cible et la spirale d'Archimède. La cible cérébrale choisie est le noyau VIM thalamique. Par IRM, 20 min après le traitement, une lésion très focale est visible. En termes de score global, les tests montrent une diminution du tremblement de 75%. L'amélioration perdure jusqu'à 1 an après le traitement. Plusieurs études confirment l'amélioration à la fois du tremblement de la main dominante (70-80%) et de la qualité de vie (environ 85%).

**Qu'en est-il de la neuromodulation ultrasonore?** Nous l'avons vu, les ultrasons focalisés de haute intensité sont actuellement au stade d'étude clinique pour le traitement thermique de troubles neurologiques. Plusieurs équipes de recherche ont toutefois montré qu'il était possible de modifier l'activité d'un circuit neuronal en utilisant des ultrasons focalisés de très faible intensité et de moduler ainsi des comportements cognitifs. Chez le rat, par exemple, en déplaçant le transducteur ultrasonore selon des coordonnées stéréotaxiques, la stimulation du cortex moteur induit des mouvements transitoires divers (queue, œil, vibrisses ...) qui disparaissent lorsque les ultrasons sont arrêtés (Younan, et coll., 2013). De même, chez le primate, les ultrasons focalisés de faible intensité modulent de façon transitoire le traitement des informations visuelles et modifient les temps de

réaction de l'animal, comme on pourrait le faire avec de la stimulation magnétique transcrânienne (Deffieux et coll., 2013). Enfin, chez l'homme, la neurostimulation ultrasonore du cortex primaire somatosensoriel induit des sensations au niveau des mains (Lee et coll., 2015).

Pour conclure, nous dirons que les applications neurologiques des ultrasons focalisés sont très prometteuses tant pour l'exploration fonctionnelle que pour la thérapie. Les développements actuels portent sur l'amélioration de l'imagerie, notamment pendant les traitements thermiques afin de s'assurer de l'endroit où se fait la lésion pour la rendre à la fois plus précise et la plus sûre possible. La neurostimulation ultrasonore est une technique novatrice, pour laquelle des systèmes dédiés sont en cours de développement en vue d'essais précliniques chez l'homme.

#### **Références :**

J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Pernot, M. Fink. Experimental demonstration of non invasive transskull adaptive focusing based on prior CT scans. *J Acoustical Soc of America*, 113 (1), pp 84-94, 2003.

M Tanter , M Pernot, J-F Aubry, G Montaldo ,F Marquet and M Fink, "Compensating for bone interfaces and respiratory motion in High Intensity Focused Ultrasound", *International Journal of Hyperthermia* 23 (2) 141-51 (2007).

GT. Clement, K. Hynynen. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol* 47:1219–1236, 2002.

Y. Younan, T. Deffieux, B. Larrat, M. Fink, M. Tanter, J-F. Aubry, *Medical Physics*, 2013.

F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, L. Marsac, M. Tanter and M. Fink, Non-invasive transcranial ultrasound therapy guided by 3D CT-scans: protocol validation and in-vitro results. *Phys. Med. Biol*, 2009.

D. Chauvet, L. Marsac, M. Pernot, AL. Boch, R. Guillevin, N. Salameh, L. Souris, L. Darrasse, M. Fink, M. Tanter M, JF. Aubry. Targeting accuracy of transcranial MR-guided High-Intensity Focused Ultrasound brain therapy: a fresh cadaver model. *Journal of Neurosurgery*, 2013, 118, 1046.

WJ. Elias, D. Huss, T. Voss, J. Loomba, M. Khaled, E. Zadicario, RC. Frysinger, SA. Sperling, S. Wylie, SJ. Monteith, J. Druzgal, BB. Shah, M. Harrison, M. Wintermark. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013, 15, 640-8.

Deffieux, T, Younan Y, Wattiez N, Tanter M, Pouget P, Aubry JF. Low-intensity focused ultrasound modulates Monkey Visuomotor Behavior. *Current Biology*. 2013, 23, 1-4.

W. Lee, H. Kim, Y. Jung, I.U Song, YA Chung , Seung-Schik Yoo, *Scientific Reports*, 2015.

\*\*\*

**Pour correspondance :**

JF Aubry

Research Director at CNRS

Visiting Associate Professor at University of Virginia

President of the International Society for Therapeutic Ultrasound

Institut Langevin

Département de Radio-oncologie, Université de Virginie, USA

Paris

France