



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Évaluation de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS)

Validé par le Collège le 20 novembre 2024

Descriptif de la publication

Titre	Évaluation de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS)
Méthode de travail	<ul style="list-style-type: none">– Analyse de la littérature scientifique synthétique– Recueil du point de vue des professionnels de santé et des associations de patients ou usagers sollicités en tant que partie prenante– Compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique, validé par le Collège de la HAS
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none">– Evaluer la balance bénéfique/risque de la thalamotomie MRgFUS par rapport aux autres modalités chirurgicales (stimulation cérébrale profonde et radiochirurgie stéréotaxique) ou par rapport à l'absence de traitement dans la prise en charge du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments– Définir les conditions de réalisation de l'acte
Cibles concernées	<ul style="list-style-type: none">– Les patient(e)s traités pour tremblement essentiel– Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de tremblement essentiel– Les décideurs d'aval en charge de la description et de la tarification des actes de la CCAM (UNCAM et ATIH) et ceux en charge de l'organisation des soins (DGOS)
Demandeur	Conseil national professionnel de neurochirurgie
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), Service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Huguette Lhuillier-Nkandjeu (cheffe de projet) sous la direction de Nadia Zeghari-Squalli (adjointe au chef de service) et de Cédric Carbonneil (chef de service) et avec la contribution de Suzie Dalour (assistante)
Recherche documentaire	Recherche conduite par Marina Rennesson (documentaliste) et Estelle Divol Fabre (assistante documentaliste), sous la responsabilité de Frédérique Pages, cheffe du service documentation-veille.
Auteurs	Huguette Lhuillier-Nkandjeu, cheffe de projet, sous la responsabilité de Nadia Zeghari-Squalli, adjointe au chef de service
Validation	Version du 20 novembre 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – novembre 2024 – ISBN :

Sommaire

Résumé	6
1. Contexte	8
1.1. La maladie concernée : le tremblement essentiel (TE)	8
1.1.1. Description et critères de gravité du TE	8
1.1.2. Données épidémiologiques	9
1.1.3. Données d'impact du TE sur la qualité de vie	9
1.1.4. Description de la prise en charge thérapeutique	9
1.2. Le traitement à évaluer : l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS)	11
1.2.1. Caractéristiques du traitement	11
1.2.2. Avis des recommandations professionnelles	12
2. Méthode d'évaluation	13
2.1. Stratégie de recherche bibliographique	13
2.2. Indication et questions d'évaluation	13
2.2.1. Indication à évaluer	13
2.2.2. Champ et questions d'évaluation	13
2.3. Sollicitation des parties prenantes	15
3. Résultats	16
3.1. Sélection bibliographique	16
3.1.1. Littérature synthétique	16
3.1.2. Etudes comparatives (essai contrôlé randomisé et cohortes)	17
3.1.3. Autres études	18
3.2. Description et analyse méthodologique des publications identifiées	18
3.2.1. Littérature synthétique	19
3.2.1.1. Caractéristiques des revues systématiques avec méta-analyses	19
3.2.1.2. Caractéristiques des rapports d'évaluation technologique	20
3.2.1.3. Qualité méthodologique des revues systématiques et rapports d'évaluation technologique (limites)	21
3.2.2. Études comparatives (ECR et cohortes)	21
3.2.2.1. Caractéristiques des études et des patients	21
3.2.2.2. Qualité méthodologique des études comparatives	23
3.2.3. Études non comparatives	24
3.2.3.1. Caractéristiques des études observationnelles	24
3.2.3.2. Qualité méthodologique des études non comparatives	24
3.3. Efficacité clinique	25

3.3.1.	Population A : MRgFUS vs procédure fictive ou sham	25
3.3.1.1.	Sévérité des tremblements	25
3.3.1.2.	Incapacité fonctionnelle	25
3.3.1.3.	Qualité de vie	26
3.3.1.4.	Evaluation globale des symptômes de la maladie	26
3.3.2.	Population B : MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP) ou thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS)	26
3.3.2.1.	Sévérité des tremblements	26
3.3.2.2.	Incapacité fonctionnelle	27
3.3.2.3.	Qualité de vie	27
3.3.2.4.	Evaluation globale des symptômes	27
3.4.	Sécurité	27
3.4.1.	Population A : MRgFUS vs placebo, (procédure fictive ou sham)	27
3.4.1.1.	Événements indésirables	27
3.4.1.2.	Événements indésirables graves	28
3.4.2.	Population B : MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP) ou thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS)	28
3.4.2.1.	Événements indésirables	29
3.4.2.2.	Événements indésirables graves	29
3.5.	Place de la thalamotomie MRgFUS dans la stratégie thérapeutique	32
3.6.	Conditions optimales de réalisation de la thalamotomie par MRgFUS	33
3.6.1.	Dispositif médical : caractéristiques techniques	33
3.6.2.	Modalités techniques de réalisation	34
3.6.2.1.	Durée de la procédure	34
3.6.2.2.	Durée d'hospitalisation	34
3.6.2.3.	Procédures de sécurité et contre-indications pour MRgFUS	34
3.6.3.	Formation et expériences requises des opérateurs	35
3.6.3.1.	Les opérateurs : composition de l'équipe	35
3.6.3.2.	Courbe d'apprentissage	35
3.7.	Avis des parties prenantes	35
3.7.1.	Réponses des professionnels de santé impliqués dans la PEC du TE : CNP de radiologie (G4), CNP de neurologie (FFN), CNP de neurochirurgie (CNPN)	36
3.7.1.1.	Pertinence des données scientifiques, comparaison avec d'autres techniques, et aspects éthiques	36
3.7.1.2.	Applicabilité des préconisations, suivi des patients, et formation des praticiens	36
3.7.2.	Position de l'association de patients (Aptes)	37
3.7.2.1.	Impact du tremblement essentiel (TE) sur les patients et leurs proches	37
3.7.2.2.	Accès aux thérapies et prise en charge	37

3.7.2.3.	Connaissance et perception de la procédure MRgFUS	37
3.7.2.4.	Retours d'expérience et suggestions d'amélioration	38
4.	Synthèse des données de la littérature et de l'avis des parties prenantes	39
4.1.	Synthèse des données d'efficacité et sécurité	39
4.1.1.	MRgFUS vs placebo, ou procédure fictive (population A)	39
4.1.2.	MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP) ou thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) (population B)	40
4.2.	Validité des données et limites	40
5.	Conclusion et perspectives	43
	Table des annexes	45
	Références bibliographiques	93
	Participants	96
	Abréviations et acronymes	97

Résumé

La thalamotomie MRgFUS est une intervention non-invasive utilisée pour traiter les tremblements essentiels (TE) résistants aux médicaments. Cette évaluation vise à comparer l'efficacité et la sécurité de la MRgFUS avec les procédures fictives et d'autres techniques comme la stimulation cérébrale profonde (SCP) et la radiochirurgie stéréotaxique (SRS), dans deux populations de patients : ceux inéligibles ou refusant la SCP (population A) et ceux éligibles à la SCP (population B).

Efficacité et sécurité : MRgFUS vs placebo ou procédure fictive (population A), la thalamotomie MRgFUS a conduit à une réduction de 47 % de l'intensité des tremblements, comparée à seulement 0,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). De plus, le score global du CRST a significativement diminué de 41 % dans le groupe MRgFUS, contre une réduction de seulement 2 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Cependant, des effets indésirables (EI) fréquents, principalement transitoires, ont été rapportés à la thalamotomie MRgFUS, notamment des paresthésies, des troubles de la marche et des sensations de déséquilibre. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Efficacité et sécurité : MRgFUS vs SCP et SRS (population B), les résultats comparant la MRgFUS à la SCP et à la SRS restent limités et peu concluants. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour l'amélioration des tremblements ou de la qualité de vie, et les EI associés à la MRgFUS semblent similaires à ceux observés dans les autres groupes, bien que des événements neurologiques et des hémorragies soient moins fréquents.

Conclusion et perspectives :

- Pour les patients atteints de tremblements essentiels (TE) résistants aux médicaments et présentant une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde (SCP), les données analysées montrent avec des preuves modérées que la thalamotomie MRgFUS est supérieure à la procédure fictive (placebo) pour réduire la sévérité des tremblements ; elles suggèrent également une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liée à la santé, sur une période de suivi de trois mois. Les données de sécurité révèlent toutefois un risque élevé d'effets indésirables divers associés à la thalamotomie MRgFUS, bien que la plupart soient transitoires. Compte tenu de ces éléments et en considérant l'absence d'alternatives thérapeutiques dans cette population, la HAS considère que la thalamotomie par MRgFUS est une option potentiellement efficace pour réduire la sévérité des tremblements dans ce contexte de besoin médical non couvert.
- Pour les patients atteints de tremblements essentiels résistants aux médicaments mais sans contre-indication à la SCP, les données sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité et la sécurité comparatives de la thalamotomie MRgFUS par rapport à la SCP en raison du caractère rétrospectif des études disponibles et manquantes pour évaluer l'efficacité et la sécurité comparatives de la thalamotomie MRgFUS par rapport à la radiochirurgie. Néanmoins, compte tenu :
 - des données rassurantes d'efficacité et de sécurité recueillies dans le cadre des études comparatives avec la procédure fictive (placebo) également pertinentes dans cette population ;
 - le caractère invasif inhérent à la SCP ;
 - la nature invalidante du TE et l'impact significatif de cette pathologie sur la qualité de vie des patients ;
 - la préférence des patients en faveur d'une technique non-invasive ;
 - la position favorable des professionnels de santé et de l'association de patients, vis-à-vis de la thalamotomie par MRgFUS ;

la HAS considère que la thalamotomie par MRgFUS pourrait être une option envisageable pour réduire les tremblements dans une démarche de décision médicale partagée chez les patients sans contre-indication à la SCP. Cette option doit toutefois s'accompagner d'une information claire et complète des patients sur le niveau de validation de la technique, ses bénéfices potentiels et risques associés au regard de l'état actuel des connaissances, et nécessiter qu'ils participent au registre exhaustif de recueil des données d'efficacité et de sécurité à long terme de la thalamotomie par MRgFUS.

La HAS préconise également que la pratique de l'acte soit limitée aux environnements spécialisés tels que décrits dans ce rapport d'évaluation.

Enfin, dans un objectif d'amélioration de la prise en charge des patients atteints de TE réfractaire aux traitements médicamenteux et pour optimiser le recueil de données probantes, la HAS préconise :

- chez les patients sans contre-indication à la SCP, de réaliser des essais comparatifs pour évaluer les bénéfices et les risques de la MRgFUS par rapport aux autres alternatives interventionnelles ;
- d'inclure dans ces études un nombre de participants suffisant et des sous-groupes de patients diversifiés afin de renforcer l'applicabilité des résultats et d'identifier les facteurs prédictifs de succès et de complications ;
- de standardiser les protocoles de traitement et de suivi afin de minimiser les biais et améliorer la comparabilité des études futures ;
- la mise en place d'un registre exhaustif permettant d'une part d'évaluer la durabilité des effets de la MRgFUS sur la réduction des tremblements et d'autre part, de suivre les événements indésirables à long terme, afin de mieux comprendre les risques associés à la MRgFUS et d'améliorer la gestion des complications potentielles.

1. Contexte

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des recommandations de bonne pratique et des ouvrages spécialisés.

1.1. La maladie concernée : le tremblement essentiel (TE)

1.1.1. Description et critères de gravité du TE

D'après les recommandations de la conférence de consensus de 2018 de la Société internationale du Parkinson et des troubles du mouvement, le **tremblement** est défini comme un mouvement involontaire, rythmique et oscillatoire d'une partie du corps, provoqué par des contractions alternées ou synchrones des muscles antagonistes (1, 2). Les types de tremblements sont généralement différenciés en fonction des conditions d'activation qui englobent différentes combinaisons de syndromes, telles que les tremblements au repos, posturaux et cinétiques. Les tremblements de repos se produisent lorsque la partie du corps est détendue et soutenue entièrement par la gravité, tandis que les tremblements d'action se produisent lorsque le muscle est contracté volontairement. Ces derniers peuvent être classés en tremblements posturaux (comme l'élévation du bras), isométriques (comme serrer le poing) et cinétiques (comme les mouvements volontaires) (1, 3).

Deux axes principaux basés sur les caractéristiques cliniques et étiologiques ont été identifiés par la conférence de consensus pour diagnostiquer et traiter le tremblement essentiel (TE) (2) :

- l'axe 1 nécessite une description clinique détaillée, comprenant les caractéristiques du tremblement, les antécédents, les tests de laboratoire et les signes associés, permettant une classification syndromique. Il est important de noter que les syndromes de tremblements sont classés uniquement en fonction des caractéristiques cliniques (axe 1). Selon cette classification, le **tremblement essentiel (TE)** est décrit comme « un syndrome isolé de tremblement d'action bilatéral des membres supérieurs qui se produit pendant au moins trois ans, avec ou sans tremblement dans d'autres localisations et en l'absence d'autres signes neurologiques, tels que la dystonie, l'ataxie ou le syndrome parkinsonien ». D'autre part, il a été identifié comme un trouble hétérogène (4). Lorsque le tremblement essentiel est associé à d'autres signes neurologiques légers tels qu'une démarche en tandem altérée, une posture dystonique douteuse, des tremblements de repos, on parle de tremblement essentiel « plus » (TE-plus) (5) ;
- l'axe 2 a pour objectif de vérifier l'étiologie (acquise, génétique ou idiopathique) en cas de diagnostic de TE ou de syndrome TE-plus. La majorité des patients souffrant de syndromes TE ou TE-plus n'ont pas de cause identifiable, mais la pathologie présente néanmoins un caractère familial et génétique, avec une transmission autosomique dominante (1).

Ainsi, le TE est un tremblement symétrique d'action. Il se manifeste principalement dans les mains et les poignets ; il peut également avoir un impact sur les membres inférieurs, la tête et la voix. Il peut se manifester par un tremblement postural, cinétique, associé chez certains patients à un tremblement présent au repos (3). Toutefois, le tremblement postural est le syndrome le plus fréquent dans le TE (1), il survient lorsqu'on maintient une position contre la gravité (3). Le développement naturel du tremblement essentiel causé par une maladie neurologique se manifeste par une augmentation progressive de la sévérité du tremblement au fil du temps. L'intensité du tremblement augmente, ce qui entraîne une plus grande incapacité et une éventuelle propagation à d'autres parties du corps (6). Différents facteurs exercent une influence sur la progression du tremblement essentiel. Deux facteurs essentiels, à savoir l'asymétrie initiale rapportée par le patient et l'évaluation asymétrique lors de la

première visite médicale, sont fréquemment associées à une sévérité plus importante du tremblement au fil du temps. Il est courant d'observer une asymétrie légère à modérée, avec une tendance à une sévérité plus prononcée du côté non dominant (7).

1.1.2. Données épidémiologiques

Le TE est le trouble neurologique du mouvement le plus fréquent, avec une prévalence estimée à environ 0,9 % de la population mondiale (8), touchant ainsi plus de 60 millions de personnes (5). Une mise à jour de la prévalence mondiale du TE en 2021 a retrouvé une prévalence regroupée de 1,3 % tous âges confondus, chez les personnes âgées de plus de 65 ans, elle était estimée à 5,8 % (9). L'Académie européenne de neurologie a estimé cette prévalence à 1 % (10). En France, une tendance légère à la hausse a été observée, avec des incidences plus élevées chez les hommes et une augmentation significative en fonction de l'âge. Le taux d'incidence brut moyen annuel, calculé pour 100 000 personnes-années, s'élevait à 21,4 % (11).

1.1.3. Données d'impact du TE sur la qualité de vie

Le tremblement essentiel entraîne des conséquences importantes à la fois à domicile et au travail, perturbant de manière significative la qualité de vie, les activités pratiques et les interactions sociales. Bien que le tremblement essentiel (TE) n'affecte généralement pas l'espérance de vie, il peut sérieusement entraver les tâches quotidiennes telles que l'écriture, la prise de repas, la consommation de boissons, la lecture, et la concentration. Dans les cas les plus sévères, certains patients perdent leur autonomie, étant incapables de s'alimenter, de boire, de s'habiller ou de se laver sans assistance. Ces difficultés peuvent entraîner des situations embarrassantes sur le plan social, provoquant un retrait social ou professionnel prématuré, voire des changements de carrière. Selon l'Association des personnes touchées par le tremblement essentiel (Aptes) en France, environ 30 000 individus sont touchés par une forme sévère et invalidante (12).

Le TE est souvent associé à diverses comorbidités, telles que les troubles neurologiques, l'hypertension, les troubles métaboliques, les troubles de l'humeur et l'anxiété (5). En outre, des troubles de l'audition, des difficultés de sommeil et des déficits cognitifs, en particulier dans les fonctions exécutives, ont également été rapportés (5, 8).

1.1.4. Description de la prise en charge thérapeutique

Le tremblement essentiel est une maladie progressive et chronique dont l'apparition varie en fonction de l'âge et du genre des patients. Il est important d'évaluer à la fois la gravité du tremblement et les plaintes subjectives des patients en tenant compte de la diversité des perceptions individuelles. Ainsi, la prise en charge repose sur une compréhension précise de ces plaintes (1).

Bien que les thérapies curatives ne soient pas disponibles, les médicaments tels que les bêta-bloquants (comme le propranolol), les anti-épileptiques (comme la primidone) ou les sédatifs (comme le clonazépam) et plus rarement, les injections de toxine botulique, permettent tout de même de gérer efficacement les symptômes pour la plupart des patients qui sont traités en première intention (13, 14). Toutefois, il est estimé que 30 à 50 % des patients ne répondent pas aux traitements pharmacologiques optimaux (15). De plus, au fil du temps, il devient de plus en plus compliqué de trouver un juste équilibre entre les effets indésirables et bénéfiques des médicaments. Ainsi, par définition, un patient souffrant de **tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, défini comme un tremblement invalidant qui persiste malgré l'utilisation d'au moins deux lignes de traitements pharmacologiques à la dose utile maximale tolérée dont l'une devrait inclure du propranolol ou de la**

primidone est considéré comme un candidat à une approche chirurgicale (14, 16-18). Il existe deux catégories d'interventions chirurgicales :

Les techniques de neuromodulation dont la stimulation cérébrale profonde (SCP). La SCP est une intervention invasive qui consiste à implanter des électrodes au niveau du thalamus par trépanation et stéréotaxie afin de stimuler les zones cibles à l'aide d'un neurostimulateur appliqué de manière permanente. Le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim), le noyau subthalamique et le globus pallidus interne font partie des cibles chirurgicales envisagées avec la SCP. L'insertion d'électrodes permanentes dans le cerveau qui stimulent électriquement la zone ciblée inhibe l'activité neurale et réduit ainsi le tremblement (19). Cette procédure est une chirurgie invasive qui peut être réalisée de manière unilatérale (d'un côté du cerveau) ou bilatérale (des deux côtés du cerveau) (20, 21) ; le patient est maintenu éveillé afin que l'équipe clinique puisse identifier précisément l'endroit à cibler.

Les procédures neurochirurgicales lésionnelles telles que la thalamotomie par radiofréquence (RF), la thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) ou par Gamma Knife (GK) (22).

- La thalamotomie par radiofréquence (RF)¹ est une intervention chirurgicale invasive effectuée par craniotomie qui consiste à léser le noyau Vim du thalamus par radiofréquence. Elle implique l'insertion d'une électrode de thermocoagulation connectée à un générateur de radiofréquences, qui applique de la chaleur à la zone ciblée pour créer une lésion permanente (23).
- La thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) est une modalité de traitement peu invasive (nécessite néanmoins la pose d'un cadre de stéréotaxie) qui permet la suppression d'un trouble fonctionnel ou la destruction de tissus malades par l'administration de rayonnements très ciblés. Le Leksell Gamma Knife est un système dédié à la radiochirurgie stéréotaxique ; il utilise des photons gamma émis par de multiples sources de rayonnement du cobalt 60 et dont les faisceaux convergent vers un foyer unique. Le terme de radiochirurgie est employé en raison de la capacité destructive ciblée de la technique et du geste unique qui rappelle celui de la chirurgie conventionnelle.

Ces deux modalités de traitement suppriment efficacement le tremblement ; cependant, la thalamotomie par radiofréquence et la stimulation cérébrale profonde nécessitent toutes deux une intervention intracérébrale contrairement à la radiochirurgie par Gamma Knife qui est une technique non-invasive ne nécessitant pas de craniotomie.

Limites des différentes alternatives thérapeutiques

- ➔ Actuellement, **la SCP est la technique de référence** pour traiter les tremblements réfractaires des membres chez des patients soigneusement sélectionnés.
- ➔ La SCP peut être adaptée au fur et à mesure de la progression de la maladie et présente des effets indésirables potentiellement réversibles (13, 24). Toutefois, ce type de stimulation thalamique comporte également des inconvénients incluant des complications liées au matériel, des infections, des hémorragies et des besoins de maintenance (20). Ses principales contre-indications sont : i) un mauvais état général ; ii) une pathologie associée durable (angor instable, macro-angiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire, ou bien par AINS ou Doperpine, antécédents de neurochirurgie lésionnelle ; iii) des troubles psychiatriques

¹ A noter que la thalamotomie par radiofréquence (RF) n'a pas fait l'objet d'une évaluation et n'est donc pas pris en charge par l'Assurance maladie. Dans la CCAM, seuls les actes suivants sont décrits dans la nomenclature de l'Assurance maladie : AALB001 - Implantation d'électrode de stimulation intracérébrale à visée thérapeutique, par voie stéréotaxique et AANB001 - Destruction d'une cible intracérébrale à visée fonctionnelle, par voie stéréotaxique.

non contrôlés par des traitements médicamenteux ou évolutifs (démences, troubles de la personnalité, troubles cognitifs...). D'après le demandeur, compte tenu de son caractère invasif et donc de son profil de risque, la procédure ne peut être envisagée chez tous les patients. Pour ces mêmes motifs, une grande partie des patients refuse cette procédure. Pendant des décennies, le traitement du tremblement essentiel a été fondé sur la neurochirurgie par radiofréquence du noyau ventral intermédiaire (Vim), mais elle a été quasiment abandonnée avec l'arrivée de la stimulation cérébrale profonde (SCP) dans les années 1990 dans de nombreux pays, en raison de l'adaptabilité de la SCP. Selon la Société allemande de neurologie (DGN²), la thalamotomie unilatérale par radiofréquence (RF) ne devrait plus être utilisée, sauf dans des cas exceptionnels justifiés et dans des centres spécialisés, lorsque des méthodes présentant moins d'effets secondaires ne sont pas réalisables (25).

- ➔ En France, la SCP demeure toutefois peu utilisée pour traiter les tremblements essentiels (en moyenne 25 procédures par an d'après les données de l'ATIH : 30 en 2017, 26 en 2018, 23 en 2019 et 18 en 2020).
- ➔ La radiochirurgie n'est pas une technique largement diffusée, elle est pratiquée uniquement dans quelques centres dans le monde (1). Seuls 330 unités Gamma Knife sont disponibles dans 54 pays³. En France, six machines Gamma Knife sont installées dont deux à Marseille et une pour chacune de villes suivantes : Lille, Toulouse, Lyon et Paris.

1.2. Le traitement à évaluer : l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS)

1.2.1. Caractéristiques du traitement

L'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique (thalamotomie) par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS) est une nouvelle procédure neurochirurgicale sans incision de type radiologie interventionnelle dans laquelle des ultrasons focalisés de haute intensité sont utilisés pour cibler, chauffer et détruire une partie du thalamus. L'IRM permet de choisir et de localiser la cible de l'ablation, de visualiser le processus d'ablation en utilisant une imagerie thermographique superposée à l'anatomie spécifique du patient. La fusion de la technologie d'ablation focalisée et du guidage d'image en temps réel permet le contrôle continu de la température des tissus. Tout au long de la période de traitement par ultrasons, le patient reste conscient et réactif. Le traitement est appliqué avec des augmentations incrémentielles de l'énergie jusqu'à ce qu'une diminution des tremblements soit obtenue. Cette procédure unilatérale induit un soulagement du côté controlatéral du corps à la région du cerveau traitée (26, 27).

L'ExAblate Neuro® fabriqué par Insightec a été conçu pour la réalisation de thalamotomies focalisées par ultrasons guidés par IRM. Il est composé d'une table IRM avec un casque transdural intégrant 1 074 électrodes connectées à une console et à des équipements complémentaires tels qu'un amplificateur et un mécanisme de refroidissement. Selon le fabricant, l'appareil est destiné à l'ablation thermique de cibles dans les régions du i) thalamus, ii) sous-thalamique et iii) pallidum du cerveau. Ce dispositif a été approuvé en 2016 par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour traiter notamment les tremblements essentiels pharmaco-résistants chez des patients âgés d'au moins 22 ans (26).

² Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN).

³ <https://www.elekta.com/focus/siberias-first-leksell-gamma-knife-radiosurgery-system/>

1.2.2. Avis des recommandations professionnelles

Un des avantages revendiqués pour la thalamotomie MRgFUS par rapport à la SCP et à la thalamotomie par RF est son approche non-invasive, permettant d'éviter une incision ou une intervention cérébrale ouverte. Diverses recommandations professionnelles ont formulé des avis convergent vers un consensus sur l'efficacité potentielle de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour les patients atteints de **tremblements essentiels réfractaires aux autres modalités de traitement ou présentant des contre-indications**.

Dans ses recommandations de 2019, l'*International Parkinson and Movement Disorder Society* (IPMDS) a proposé l'utilisation potentielle de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour les patients souffrant de tremblements essentiels (28).

En 2020, l'Association américaine de la neurochirurgie stéréotaxique et fonctionnelle (ASSFN) a soutenu cette approche, mettant en évidence l'efficacité, l'innocuité et les effets à long terme de la procédure MRgFUS, tout en reconnaissant l'absence de supériorité claire par rapport à d'autres procédures neurochirurgicales (27).

En Suisse, selon un consensus d'experts de 2021, la MRgFUS est recommandée en complément des approches de neurochirurgie fonctionnelle existantes ; il pourrait être envisagé chez les patients présentant des contre-indications à la SCP. Cependant, il a été recommandé de réserver cette intervention aux centres proposant des alternatives neurochirurgicales conservatrices, la décision impliquant une évaluation multidisciplinaire approfondie des symptômes moteurs et non-moteurs (29).

2. Méthode d'évaluation

La méthode retenue pour réaliser cette évaluation est fondée sur la méthode rapide⁴ d'évaluation des actes professionnels de la HAS et a été précisément définie dans la note de cadrage⁵ de cette évaluation. Pour rappel, cette méthode est fondée sur :

- l'analyse de la littérature scientifique synthétique, notamment revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse, rapports d'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment* ou HTA) ;
- le recueil du point de vue des professionnels de santé et des associations des patients ou usagers sollicités en tant que partie prenante au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013, afin de recueillir leur point de vue à titre collectif ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique, validé par le Collège de la HAS.

2.1. Stratégie de recherche bibliographique

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, une recherche bibliographique a été menée à partir des bases de données suivantes : *Embase*, *Medline*, *INAHTA* et *Cochrane library*. Cette recherche a été complétée par une recherche systématique sur les sites Web de différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, etc.)

La stratégie de recherche bibliographique et la liste des sources et sites interrogés sont détaillés dans l'Annexe 1.

2.2. Indication et questions d'évaluation

2.2.1. Indication à évaluer

Tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, défini comme un tremblement invalidant qui persiste malgré l'utilisation d'au moins deux lignes de traitements pharmacologiques à la dose utile maximale tolérée dont l'une devrait inclure du propranolol ou de la primidone.

2.2.2. Champ et questions d'évaluation

L'évaluation portera principalement sur l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie MRgFUS par rapport aux autres modalités chirurgicales (stimulation cérébrale profonde et radiochirurgie stéréotaxique) ou par rapport à l'absence de traitement dans l'indication revendiquée, afin d'apprécier sa balance bénéfique/risque et de déterminer sa place éventuelle dans la stratégie de prise en charge chirurgicale du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments. L'objectif secondaire est de décrire les conditions optimales de réalisation de cette technique.

⁴ Haute Autorité de santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832965/fr/procedure-d-evaluation-rapide-d-actes-professionnels-criteres-et-modalites-de-mise-en-oeuvre.

⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3520474/fr/evaluation-de-l-ablation-unilaterale-de-cibles-cerebrales-en-condition-stereotaxique-a-l-aide-d-ultrasons-focalises-guides-par-irm-mrgfus-note-de-cadrage

Question 1 : Quelle est l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement des patients souffrant de tremblement essentiel résistant aux médicaments ?

Question 2 : Quelles sont les conditions de réalisation de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour la prise en charge des patients souffrant de tremblement essentiel résistant aux médicaments ?

Le **PICOTS** (Patients, Intervention, Comparateurs, *Outcomes* pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études) résume les différents critères de sélection des études, comme suit :

Tableau 1. Critères de sélection des études pour la question 1.

Population	<p>Patients âgés de plus de 18 ans atteints de tremblement essentiel résistant aux médicaments⁶ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Population A : patients qui ne sont pas éligibles ou qui refusent la stimulation cérébrale profonde. – Population B : patients qui sont éligibles à la stimulation cérébrale profonde (1, 14).
Intervention	Ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS).
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> – Population A : MRgFUS vs placebo, ou absence d'intervention. – Population B : MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP), thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) (30).
Critères d'évaluation (outcomes)	<p>Efficacité cliniques (30, 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sévérité des tremblements mesurée à l'aide d'un outil validé (CRST⁷). – Qualité de vie et activités de la vie quotidienne mesurée à l'aide d'un outil validé (QUEST⁸). – Incapacité fonctionnelle (CRST). – Evaluation globale des symptômes de la maladie (CRST). <p>Sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> – Événements indésirables survenant pendant l'intervention (p. ex. : céphalée, étourdissement, sensation de chaleur, nausée, vomissement, paresthésie) ou après (p. ex. : ataxie, perturbation de la démarche, paresthésie, hémiparésie, difficulté de langage). – Événements indésirables graves.
Type de publication publiées à partir de 2014	<ul style="list-style-type: none"> – Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse. – Rapport d'évaluation technologique (<i>Health technology assessment</i> HTA). <p>A défaut de RS ou HTA :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Essais contrôlés randomisés. – Etudes de cohortes prospectives/rétrospectives comparatives.

⁶ Les études menées sur des populations mixtes seront prises en compte si les résultats sont rapportés séparément.

⁷ La *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST) est utilisée pour évaluer la sévérité des tremblements essentiels. Cette échelle comporte trois parties évaluant les tremblements (partie A), la performance aux tâches (partie B) et l'incapacité engendrée par les tremblements (partie C). Plus les scores obtenus à chacune des sections sont faibles, meilleure est la situation du patient pour ces indicateurs.

⁸ Le *Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire* (QUEST) évalue la qualité de vie auprès des patients atteints de tremblements essentiels. Un score plus faible, sur une échelle de 0 à 100, reflète une meilleure qualité de vie.

Tableau 2. Critères de sélection des études pour la question 2.

Population cible	La même que pour la question 1.
Intervention	Ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS).
Critères d'évaluation	Description : des conditions techniques optimales de la réalisation ; de l'environnement et des équipements de réalisation requis ; de la qualification et la formation de l'opérateur réalisant l'intervention. Durée de séjour hospitalier.
Type de publication	De préférence, RBP ou standards techniques. À défaut, autre littérature décrivant les conditions de réalisation.

2.3. Sollicitation des parties prenantes

Les conseils nationaux professionnels (CNP) des disciplines suivantes ont été sollicités en tant que partie prenante, l'objectif étant de recueillir leur point de vue, notamment sur les conditions optimales de réalisation de l'acte.

Les associations de patients suivantes ont été interrogées spécifiquement afin d'explorer les valeurs, de recueillir les besoins des patients atteints de tremblement essentiel, les impacts de la maladie sur leur qualité de vie, leurs priorités, leurs attentes et préférences vis-à-vis de l'acte évalué par rapport aux options thérapeutiques existantes.

Tableau 3. Organismes professionnels et associations de patients sollicités.

Organismes professionnels
Conseil national professionnel de neurochirurgie
Conseil national professionnel de neurologie
Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (notamment incluant des représentants de la société française de neuroradiologie et de la fédération de radiologie interventionnelle)
Associations de patients et usagers
Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes)

3. Résultats

3.1. Sélection bibliographique

Le nombre total de références obtenu par les recherches dans les bases de données est de 29 références. La recherche complémentaire notamment sur les sites Internet des agences a permis d'identifier 17 documents.

Sur les 29 articles identifiés, une première sélection sur titres et abstracts, puis une deuxième sur lecture *in extenso*, a permis d'exclure 17 références (doublons ou études hors sujets ou ne répondant pas aux critères de sélection ou ≤ 20 patients inclus) et de retenir :

- trois revues systématiques avec méta-analyse ;
- neuf publications pour cinq études (un ECR plus quatre études de suivi de cohorte, deux études de cohortes rétrospectives comparatives et deux études de cohortes prospectives non-comparatives).

Concernant les 17 rapports d'évaluation technologique et recommandations identifiés sur les sites des agences internationales d'évaluation des technologies (*Health Technologies Assessment* ou HTA), une première sélection sur titres et abstracts, puis une deuxième sur lecture *in extenso*, a permis de sélectionner six rapports.

3.1.1. Littérature synthétique

Trois revues systématiques avec méta-analyse publiées entre 2018 et 2021 ont été retenues ; elles portent sur l'évaluation du traitement par MRgFUS dans la prise en charge du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments :

- une méta-analyse des résultats globaux d'efficacité et des complications des ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique dans le traitement des tremblements essentiels, publiée en 2018 (32) ;
- revue systématique avec méta-analyse publiée en 2021, ayant pour objectif d'analyser l'efficacité et le profil de sécurité de la MRgFUS pour le TE (33) ;
- une méta-analyse publiée en 2022 avec pour objectif principal d'évaluer la prévalence de l'aggravation des tremblements après un traitement par MRgFUS par le biais d'une analyse longitudinale des métriques CRST, QUEST et HTS (34).

Six rapports d'évaluation technologique publiés entre 2018 et 2023 ont été retenus pour la place du traitement par MRgFUS dans la prise en charge du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments :

- l'Institut autrichien d'évaluation des technologies de la santé (AIHTA⁹) a publié en 2023 un rapport d'évaluation technologique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité guidés par résonance magnétique transcrânienne chez les patients atteints de tremblement essentiel résistant aux médicaments (35) ;
- l'Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé (IQWiG¹⁰) en Allemagne a publié en 2021 un rapport d'évaluation portant sur les ultrasons focalisés guidés par résonance

⁹ AIHTA : *Austrian Institute for Health Technology Assessment*.

¹⁰ G-BA/IQWiG: *The federal joint committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)/Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)*.

magnétique transcrânienne pour le traitement du tremblement essentiel (aucun résumé en anglais n'est disponible) (30) ;

- le Comité consultatif des services médicaux (MSAC¹¹) en Australie a publié en 2022 l'avis qu'il a rendu au ministère de la Santé concernant la demande d'inscription de l'ultrason focalisé guidé par résonance magnétique (MRgFUS) au *Medicare Benefits Schedule* (MBS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE) réfractaire aux médicaments (36) ;
- l'Institut national de la santé (*Zorginstituut Nederland*) aux Pays-Bas a émis en 2023 sa position sur l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) pour le traitement du tremblement essentiel (TE) (aucun résumé en anglais n'est disponible) (37) ;
- l'Office basque d'évaluation des technologies de la santé (OSTEBA¹²) a publié en 2018 une revue systématique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et les éventuels bénéfices et effets indésirables des ultrasons focaux de haute intensité ou HIFU dans le traitement du tremblement essentiel (publication en espagnol et résumé en espagnol, basque et anglais) (38) ;
- les services de qualité en santé de l'Ontario (HQO¹³) ont publié en 2018 une revue systématique qui examine l'efficacité, la sécurité et la rentabilité de la neurochirurgie par ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique (MRgFUS) pour le traitement des tremblements essentiels modérés à sévères et réfractaires aux médicaments (39) ;
- le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE¹⁴) a élaboré en 2018 une revue de la littérature pour aider les membres du comité consultatif sur les procédures interventionnelles (IPAC) à formuler des recommandations sur la sécurité et l'efficacité de la thalamotomie unilatérale par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel résistant (31, 40).

3.1.2. Etudes comparatives (essai contrôlé randomisé et cohortes)

La recherche bibliographique spécifique aux ECR réalisée en avril 2024 par la HAS n'a pas permis d'identifier de nouvelles références. La sélection a permis *in fine* de retenir neuf publications se rapportant à cinq études :

- une seule étude contrôlée randomisée publiée en 2016 correspondant aux PICOTS de la question 1 (41) ;
- les résultats à un, deux, trois, quatre et cinq ans de suivi de cet ECR ont été respectivement rapportés par Elias *et al.* en 2016 (41), Chang *et al.* en 2018 (42), Halpern *et al.* en 2019 (43), Park *et al.* en 2019 (44) puis par Cosgrove *et al.* en 2023 (45) ;
- deux études de cohortes rétrospectives comparatives à trois bras réalisés aux États-Unis, l'étude de Huss D. *et al.* [2015] (46) et en Corée du Sud, l'étude de Kim M. *et al.* (2017) (24) ont été identifiées comparant la tcMRgFUS¹⁵ à la SCP thalamique bilatérale ou unilatérale (46) et à la thalamotomie par radiofréquence ou à la SCP (24).

¹¹ MSAC : *Medical Services Advisory Committee*.

¹² OSTEBA : *Servicio de Evaluación de Tecnologías sanitarias*.

¹³ HQO : *Health Quality Ontario*.

¹⁴ NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*.

¹⁵ TcMRgFUS pour *transcranial magnetic resonance guided focused ultrasound* ; en français, ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique transcrânienne.

3.1.3. Autres études

Deux autres études prospectives non comparatives, l'une multicentrique japonaise à un seul bras (47) et l'autre monocentrique italienne (48), chacune ayant recruté plus de 20 patients et incluses pour les populations A et B, ont été identifiées pour l'analyse de la sécurité de la technique.

Le CNP de neurochirurgie a soumis quatre références (49-52) qui, selon leur analyse, ne démontrent ni supériorité nette d'un traitement par rapport à un autre, ni de différence significative entre les lésions induites par les ultrasons focalisées et celles provoquées par les rayons Gamma. Le CNP de neurologie indique par ailleurs que ces références expliquent les motivations ayant conduit au développement de la technique de lésion par MRgFUS. Cependant, il est important de souligner qu'aucune publication supplémentaire, qu'il s'agisse de revues de synthèse ou d'essais contrôlés randomisés (ECR), n'a été retenu à l'issue de la consultation des parties prenantes, car les références fournies ne répondaient pas aux critères d'évaluation établis.

L'ensemble du processus de recherche et sélection des publications répondant à la question 1 de cette évaluation est résumé dans le *flow chart* présenté en Figure 1 ci-dessous.

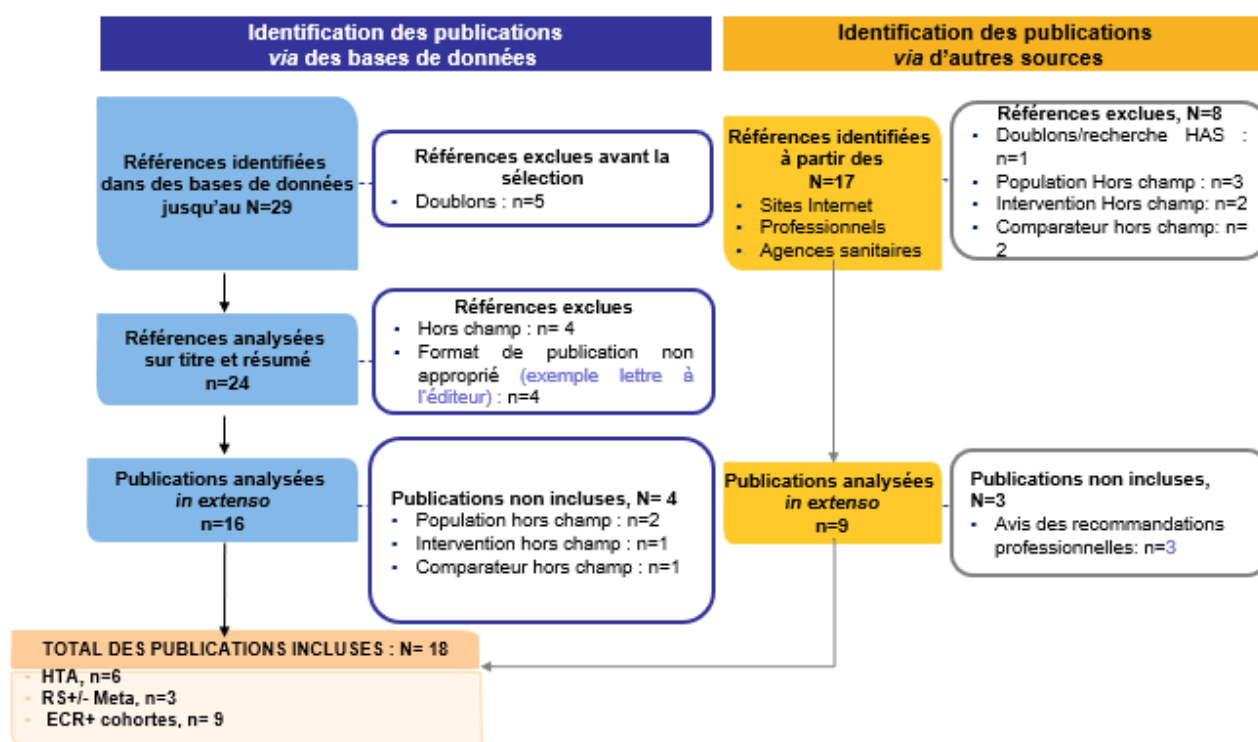


Figure 1. Flow chart de la sélection des études.

3.2. Description et analyse méthodologique des publications identifiées

Les caractéristiques et les résultats de toutes les études analysées sont présentés en Annexe 2 dans le Tableau 7, le Tableau 8 et le Tableau 9.

3.2.1. Littérature synthétique

3.2.1.1. Caractéristiques des revues systématiques avec méta-analyses

Miller et al. 2022 (34) ont publié une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer la prévalence de l'aggravation du tremblement après un traitement par MRgFUS grâce à une analyse longitudinale des métriques CRST, QUEST et HTS¹⁶. L'objectif des résultats est de fournir des informations aux professionnels des troubles du mouvement et aux neurochirurgiens lorsqu'ils choisissent les méthodes de traitement adéquates pour le TE réfractaire aux médicaments. La RS a inclus 21 articles portant sur 395 patients. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- au moins une partie des données rapportées devait décrire des patients ayant reçu un traitement par MRgFUS pour des patients diagnostiqués avec un TE ;
- les données pour les patients atteints de TE devaient être présentées séparément des données pour les patients atteints d'autres maladies incluses (principalement, la maladie de Parkinson) ;
- les données pertinentes rapportées devaient inclure les scores CRST totaux, les scores QUEST, ou les HTS avant et à des intervalles régulièrement planifiés après la lésion MRgFUS ;
- les données devaient être présentées avec des mesures de variance permettant de calculer le Hedges' g en tant que mesure de la taille de l'effet.

Parmi les études incluses, une (41) était contrôlée randomisée prospective de niveau de preuve II. Vingt études ont utilisé les valeurs avant traitement comme contrôles ; dix-sept étaient prospectives et trois étaient rétrospectives, toutes étaient de niveau de preuves III. La majorité des patients traités était des hommes (70 %). L'âge moyen des patients traités était de $70,2 \pm 8,9$ ans et la durée moyenne des symptômes avant le traitement par MRgFUS était de $21,2 \pm 16,9$ ans. Pendant le traitement par MRgFUS, la température tissulaire maximale moyenne atteinte était de $56,5 \pm 2,5$ °C et l'énergie moyenne était de $15,57 \pm 7,4$ kJ.

En 2021, Agrawal et al. (33) ont publié une revue systématique avec méta-analyse dont l'objectif était de résumer les preuves les plus récentes disponibles dans la littérature concernant l'efficacité et les complications de la MRgFUS pour le traitement des tremblements essentiels, en raison de la rareté des preuves de niveau I et de la faible significativité statistique des données issues des études prospectives comparant les différentes techniques chirurgicales disponibles pour traiter le TE. Les études décrivant l'utilisation de la MRgFUS pour le traitement du tremblement essentiel (TE) réfractaire aux médicaments (unilatéral ou bilatéral) chez les adultes ont été sélectionnées pour cette revue. Les critères d'exclusion étaient les études rapportant des résultats sur des patients ayant des tremblements secondaires à d'autres causes. Pour se concentrer principalement sur la MRgFUS, les auteurs ont exclu les cas où une procédure précédente telle que la stimulation cérébrale profonde (SCP), la radiochirurgie ou l'ablation stéréotaxique avait été réalisée.

Un total de 29 études, évaluant 617 patients (156 femmes), ont satisfait aux critères d'inclusion pour la revue systématique. Parmi ces 29 études, une seule était un essai contrôlé randomisé (41), les autres étant des études observationnelles. Il y avait 14 études prospectives, huit études rétrospectives et trois rapports de cas (séries de cas rapportant à la fois le suivi de patients atteints de TE et de la maladie Parkinson). La procédure a été réalisée dans huit pays. Trois études ont rapporté un suivi à long terme des patients de l'essai contrôlé randomisé. L'âge moyen des patients variait de $61,7 \pm 8,1$

¹⁶ Le score de tremblement de la main (HTS) est un score modifié sur 32 points, dérivé des parties A et B du CRST. Le HTS est utilisé pour standardiser l'évaluation pré- et postopératoire des symptômes spécifiques aux tremblements essentiels de la main.

à 78 ± 6 ans. La durée moyenne de la maladie variait de $15,4 \pm 13,3$ à $34,3 \pm 22,1$ ans. Le suivi maximum rapporté était de cinq ans, par Sinai *et al.* chez deux patients (53).

La RS avec méta-analyse de **Mohammed *et al.*** publiée en **2018** (32) avait pour objectif d'analyser les résultats de la thérapie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) dans le traitement du tremblement essentiel (TE) réfractaire aux médicaments. Les paramètres de résultats analysés comprenaient les scores de l'échelle de notation clinique pour le tremblement (CRST) et les sous-sections de cette échelle. L'amélioration de la qualité de vie et du handicap a été évaluée à l'aide du score du questionnaire de qualité de vie dans le tremblement essentiel (QUEST). Neuf études regroupant 160 patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été incluses dans la méta-analyse. L'âge moyen le plus élevé a été observé dans l'étude de Schreglmann *et al.* ($71 \pm 8,3$ ans) (54), et le plus bas dans celle de Kim *et al.* (64,7 ans) (24). Parmi ces études, une était contrôlée randomisée (ECR), six étaient rétrospectives et deux étaient prospectives. Toutes ces études sont incluses dans les revues systématiques précédemment décrites.

3.2.1.2. Caractéristiques des rapports d'évaluation technologique

- L'Institut autrichien d'évaluation des technologies de la santé (AIHTA) a publié en 2023 un rapport d'évaluation technologique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité guidés par résonance magnétique transcrânienne chez les patients atteints de tremblement essentiel résistant aux médicaments. Une revue systématique avec une synthèse de preuves a été élaborée selon le modèle EUnetHTA, et des recommandations ont été formulées selon le système GRADE (35). Les données de cinq études (rapportées dans neuf publications) ont été systématiquement extraites et incluses dans une synthèse qualitative.
- Le Comité consultatif des services médicaux (MSAC) en Australie a évalué les ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE) réfractaire aux médicaments sur la base d'une évaluation de sa sécurité comparative, de son efficacité clinique, de sa rentabilité et de son coût total, en utilisant les meilleures données disponibles, dont des essais cliniques, des études comparatives et des données de suivi des patients traités avec cette technologie (36). Le Comité consultatif des services médicaux (MSAC) en Australie a évalué les ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE) réfractaire aux médicaments sur la base d'une évaluation de sa sécurité comparative, de son efficacité clinique, de sa rentabilité et de son coût total, en utilisant les meilleures données disponibles, dont des essais cliniques, des études comparatives et des données de suivi des patients traités avec cette technologie (36).
- Les services de qualité en santé de l'Ontario (HQO) ont publié en 2018 une revue systématique qui analyse l'efficacité, la sécurité et la rentabilité de la neurochirurgie par ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique (MRgFUS) pour le traitement des tremblements essentiels modérés à sévères et réfractaires aux médicaments. Les questions de recherche ont été élaborées en concertation avec des personnes atteintes de tremblement essentiel, des experts cliniques et d'autres acteurs du système de santé. Au total, neuf études dont les données ont été rapportées dans 11 articles ont été incluses dans cette RS (39).
- Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2018 a élaboré une revue rapide de la littérature, complétée par l'opinion des experts pour aider les membres du comité consultatif sur les procédures interventionnelles (IPAC) à formuler des recommandations sur la sécurité et l'efficacité de la thalamotomie unilatérale par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments. Cette

analyse a inclus 298 patients provenant d'une revue systématique, d'une méta-analyse, d'un essai contrôlé randomisé (deux publications fournissant des données de suivi à un et deux ans), de deux études comparatives non randomisées et de six séries de cas (31, 40).

3.2.1.3. Qualité méthodologique des revues systématiques et rapports d'évaluation technologique (limites)

L'analyse de ces RS, MA et HTA avec la grille AMSTAR a montré une qualité méthodologique moyenne à faible pour les RS avec ou sans méta-analyse (*cf.* Annexe 5, Tableau 15) et relativement bonne pour les HTA.

La majorité des données analysées dans les RS était issue d'études observationnelles de faible niveau de preuves (un seul ECR existe sur le sujet). Plusieurs séries de cas ont inclus des patients atteints de la maladie de Parkinson et la plupart des études incluses étaient des études mono-bras et mono-centriques présentant un haut risque de biais.

Les méta-analyses présentent des limites similaires en raison de la qualité des données recueillies, de l'hétérogénéité des études, du chevauchement potentiel des patients (données d'une même étude publiées dans plusieurs articles) et de la variabilité des critères de jugement. Toutes ces limites rendent difficile l'interprétation des résultats et la détermination de la taille de l'effet. Les auteurs de ces MA soulignent par ailleurs les difficultés liées à l'applicabilité des résultats des méta-analyses à des patients individuels et celle de la conduite d'analyses robustes avec des données parfois insuffisantes ou non standardisées.

Concernant les HTA, bien qu'ayant inclus pour la plupart des études comparatives et un seul ECR, elles présentent du point de vue méthodologique les mêmes limites que les revues systématiques identifiées pour ce rapport d'évaluation.

En raison de ces limites méthodologiques,

- aucune des trois RS avec méta-analyse n'a été retenue pour l'analyse de l'efficacité de la thalamotomie MRgFUS par rapport aux autres modalités chirurgicales (stimulation cérébrale profonde et la radiochirurgie stéréotaxique) ou l'absence de traitement dans le traitement du TE pharmaco-résistants ;
- toutefois, certains résultats des méta-analyses seront discutés notamment concernant l'évaluation des données de sécurité ;
- les avis et recommandations émis dans les rapports d'évaluation ont été rapportés pour décrire la place de la thalamotomie MRgFUS dans la stratégie de prise en charge chirurgicale du TE pharmaco-résistants.

3.2.2. Études comparatives (ECR et cohortes)

3.2.2.1. Caractéristiques des études et des patients

Population A : MRgFUS vs placebo, (ou procédure fictive)

L'ensemble des données probantes d'efficacité et sécurité chez les patients souffrant de TE pharmaco-résistants qui ne sont pas éligibles ou qui refusent la stimulation cérébrale profonde sont présentées dans le Tableau 13 en Annexe 4.

Un ECR multicentrique en double aveugle a été identifié conformément à la question PICO (41). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, au moyen

d'un essai prospectif et contrôlé par placebo. Le protocole de l'étude prévoyait un ECR en « crossover » avec comme critère principal de jugement la sévérité des tremblements. Dans la publication, il est indiqué qu'il s'agit d'un essai contrôlé randomisé « normal ». Cependant, les patients du groupe placebo étaient passés dans le groupe MRgFUS après trois mois de suivi.

Critères d'inclusion : Tremblement postural ou d'intention de la main modéré à sévère (score ≥ 2 sur l'échelle CRST) et invalidant (score ≥ 2 sur l'un des huit items de la sous-section "invalidité" de la CRST). Le tremblement devait être réfractaire à au moins deux essais de traitement médical, incluant au moins un agent de première ligne. Pour les patients sous traitement médical concomitant, les doses de médicaments devaient être stables pendant 30 jours avant la randomisation.

Critères d'exclusion : Affection neurodégénérative, maladie cardiaque instable, coagulopathie, facteurs de risque de thrombose veineuse profonde, dépression sévère, troubles cognitifs ou antécédents d'intervention cérébrale. Un ratio de densité osseuse inférieur à 0,45 selon le scanner tomodensitométrique de dépistage.

Les promoteurs de cet essai étaient InSightec (fabricant du dispositif), *Focused Ultrasound Foundation* et *Binational Industrial Research and Development (BIRD) Foundation* (41).

Cet essai a été mené aux États-Unis, au Canada, au Japon et en Corée du Sud et a servi d'analyse primaire avec un suivi allant jusqu'à un an (41). La première publication portait sur les données de suivi à trois mois (41) et quatre autres articles ont publié les données respectivement à deux, trois, quatre et cinq ans, Chang *et al.* en 2018 (42), Halpern *et al.* en 2019 (43), Park *et al.* en 2019 (44), Cosgrove *et al.* en 2022 (45).

La thalamotomie MRgFUS a été comparée à la procédure fictive « sham » chez 81 patients atteints de TE résistants aux médicaments, dont 76 patients ont été randomisés dans un rapport 3:1 avec **56 patients dans le groupe d'intervention (IG) et 20 dans le groupe de contrôle (CG)**. Dans la première publication de Elias *et al.* de 2016 (41), qui a rapporté les données comparatives à trois mois, il a été précisé qu'après la première évaluation en insu à trois mois, 21 patients (c'est-à-dire la cohorte en aveugle) ont été traités par MRgFUS ; parmi eux, 19 avaient été assignés au groupe témoin qui sont passés au groupe MRgFUS et deux avaient été assignés au groupe MRgFUS mais chez qui la procédure était incomplète. Il n'y a pas eu de perdus de vue pour la comparaison entre les groupes à trois mois (41).

L'âge moyen de la cohorte analysée (n=76) était de 71 ans, la majorité était des hommes (68 %) et le taux des droitiers (83 %). La durée de la maladie était en moyenne de 17 ans. Aucune comorbidité n'a été signalée (41).

Population B : MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP), thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS)

Les données probantes d'efficacité et sécurité chez les patients souffrant de TE pharmaco-résistants éligibles à la SCP ou SRS sont présentées dans le Tableau 14 de l'Annexe 4.

Deux études de cohortes rétrospectives comparatives à trois bras Huss *et al.* 2015 et Kim *et al.* 2017, réalisées respectivement aux États-Unis (46) et en Corée du Sud (24), ont été incluses dans l'analyse. Elles comparaient pour l'étude américaine de Huss *et al.*, conduite entre 2004 et 2013, la thalamotomie par MRgFUS à la stimulation cérébrale profonde (SCP) thalamique bilatérale ou unilatérale (46), et

pour l'étude coréenne de Kim *et al.*, conduite entre 1995 et 2014, la thalamotomie par MRgFUS à la thalamotomie par radiofréquence¹⁷ ou à la SCP (24).

Les critères d'inclusion dans les deux études comprenaient un TE résistant aux médicaments, avec une évaluation pré-opératoire et postopératoire à l'aide du CRST et du QUEST pour l'étude de Huss *et al.* (46) ou un enregistrement de l'efficacité et des complications liées au traitement pour l'étude de Kim *et al.* (24).

Aucun sponsor n'a financé l'étude américaine (46), tandis que la source de financement n'a pas été indiquée pour l'étude coréenne (24). Les deux études ne mentionnaient aucun critère de jugement primaire (24, 46). La répartition des patients dans les groupes était la suivante : pour Kim *et al.* avec 59 patients (23 MRgFUS *versus* 17 RF *versus* 19 SCP) (24) et pour Huss *et al.* avec 85 patients (15 unilatéral MRgFUS *versus* 57 bilatéral SCP *versus* 13 unilatéral SCP) (46). Tous les patients étaient atteints de TE résistant aux médicaments, et le nombre de patients analysés dans les deux études était respectivement de 59 dans l'étude de Kim *et al.* (24) et 73 dans l'étude de Huss *et al.* (avec 12 patients perdus de vue (14 %)) (46).

Les suivis après traitements étaient de 12 mois dans l'étude de Kim *et al.* (24) et dans l'étude de Huss *et al.* (46) en moyenne, de 12 mois pour le groupe d'intervention (IG) et de 13 mois pour le groupe contrôle (CG).

Les patients étaient âgés de 63 (24) à 72 ans (46) dans les deux études, les hommes étaient plus nombreux (53 et 87 %). La durée moyenne de la maladie se situait entre 14 et 21 ans dans les trois groupes de l'étude de Kim *et al.* (24), elle n'a pas été rapportée dans l'autre étude (46) ; 62 à 86 % des patients étaient droitiers dans l'étude de Huss *et al.* (46), l'autre étude n'a pas indiqué cette information (24). Les deux études n'ont pas précisé les comorbidités des patients inclus.

3.2.2.2. Qualité méthodologique des études comparatives

La version 2 de l'outil (Rob2) de la *Cochrane Collaboration* a été utilisée pour évaluer le risque de biais (RoB) de l'essai contrôlé randomisé (41), les résultats sont présentés dans le Tableau 10 de l'Annexe 3. L'analyse a révélé des préoccupations modérées concernant le suivi à trois mois en raison de risque de biais de mesure des critères de jugement (analyse per-protocole) (41). En revanche, les résultats du suivi à long terme révèlent un RoB élevé, puisque pratiquement tous les patients du groupe de contrôle (CG) ont été transférés dans le groupe d'intervention (IG). De plus, les résultats du suivi à long terme non comparatifs sont affectés par un biais substantiel dû à des données manquantes. La force globale des preuves concernant l'efficacité de la tcMRgFUS comparée à l'absence d'intervention était modérée (sévérité des tremblements).

Dans les deux études de cohortes rétrospectives comparatives (24, 46), le RoB a été évalué à l'aide de l'outil ROBINS-I, les résultats sont présentés dans le Tableau 11 de l'Annexe 3. Des limites critiques ont été observées dans les deux études en raison de facteurs de confusion, de biais de sélection et de données manquantes. Des limites sérieuses ont été relevées en raison de biais dans la mesure de l'intervention (notamment les groupes d'intervention n'ont pas été clairement définis) et des critères de jugement (absence d'insu pour les patients et les évaluateurs).

Pour ce qui concerne la comparaison entre la tcMRgFUS et la stimulation cérébrale profonde (SCP), la force globale des preuves était très faible notamment sur la sévérité des tremblements. L'analyse du RoB était critique dans les deux études de cohortes comparatives (24, 46), elle est principalement

¹⁷ Il est important de noter que la thalamotomie par radiofréquence (RF) n'a pas été évaluée et n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie. Par conséquent, conformément au cadre PICO, cet acte n'est pas considéré comme un comparateur, et les résultats relatifs à cette comparaison ne seront pas présentés.

due aux facteurs de confusion et au biais de sélection des participants dans l'étude de Kim *et al.* (24), et au biais dû aux données manquantes dans l'étude de Huss *et al.* (46).

Concernant les résultats de sécurité, la qualité des preuves était très faible pour les deux types de résultats (les événements indésirables (AEs) et les événements indésirables graves (SAEs)) dans les études incluses (études de cohorte comparatives (24, 46) et études non comparatives (47, 48)). Les preuves ont été reconsidérées en raison du risque élevé de biais (RoB) des études non comparatives (les co-interventions n'ont pas été mentionnées et la question de l'insu des évaluateurs des résultats à l'intervention reçue par les patients n'a pas été abordée). D'autre part, le petit nombre de participants recrutés dans les études (35-85 patients) pourrait avoir influencé l'occurrence des événements de sécurité.

3.2.3. Études non comparatives

3.2.3.1. Caractéristiques des études observationnelles

Deux autres études prospectives non comparatives ont été incluses pour l'analyse des données de sécurité, l'étude japonaise multicentrique de Abe *et al.* de 2021 (47) et l'étude italienne monocentrique de Saporito *et al.* de 2023 (48). La thalamotomie MRgFUS a été évaluée chez 35 patients dans l'étude de Abe *et al.* (47) et chez 60 patients dans l'étude de Saporito *et al.* (48). Dans la première étude, tous les patients ont reçu un diagnostic de TE (47), alors que dans la deuxième étude, seuls 55 % d'entre eux étaient atteints de TE (48). Le nombre de patients analysés était respectivement de 35 et 40 dans les études de Abe *et al.* (47) et Saporito *et al.* (48) dans laquelle 20 patients (33 %) ont été perdus pour l'analyse (48).

L'étude de Abe *et al.* a duré de 2015 à 2016 et a été soutenue par InSightec (47). Cette étude a mentionné la sévérité des tremblements comme critère de jugement primaire. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge ≥ 22 ans, diagnostic de tremblement postural ou intentionnel modéré à sévère et invalidant dans le membre supérieur dominant, tremblement résistant aux médicaments, et les doses de médicaments devaient être stables et n'avoir été modifiées (47).

L'étude de Saporito *et al.* n'avait pas de sponsors (48). Cette étude n'a pas indiqué de critère de jugement principal (45). Elle exigeait que les patients aient un âge ≥ 18 ans et soient prêts à revenir pour les visites de suivi requises par le protocole, mais les critères d'inclusion spécifiques n'ont pas été mentionnés (48).

Ces deux études non comparatives analysées incluaient les deux populations de patients concernées : population A (patients non éligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde) et population B (patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde).

3.2.3.2. Qualité méthodologique des études non comparatives

Dans les deux études observationnelles non comparatives (47, 48), le RoB était modéré selon la liste de contrôle de l'*Institute of Health Economics* (IHE). Le RoB global des études incluses était de faible à modéré car les interventions supplémentaires (co-interventions) n'étaient pas clairement décrites (voir le Tableau 12 de l'Annexe 3). Pour l'évaluation des résultats de sécurité, la qualité des preuves était très faible pour les deux types de résultats (les événements indésirables et les événements indésirables graves) dans les deux études (47, 48). Les preuves ont été reconsidérées en raison du risque élevé de biais. Le petit nombre de participants recrutés dans les études (35-85 patients) pourrait avoir influencé l'occurrence des événements de sécurité.

3.3. Efficacité clinique

3.3.1. Population A : MRgFUS vs procédure fictive ou sham

Le Tableau 7 de l'Annexe 2 offre une vue d'ensemble des informations et on retrouve une synthèse des résultats dans le Tableau 4 ci-dessous.

3.3.1.1. Sévérité des tremblements

→ Données comparatives

Les résultats de la sévérité des tremblements ont été rapportés dans l'essai clinique randomisé (n=76) (41) en tant que critère de jugement primaire évalué à l'aide du score CRST. L'intensité des tremblements de la main a été réduite après trois mois de suivi de 47 % (de $18,1 \pm 4,8$ à $9,6 \pm 5,1$; score moyen de CRST) dans le groupe thalamotomie MRgFUS unilatérale par rapport à 0,1 % (de $16,0 \pm 4,4$ à $15,8 \pm 4,9$; score moyen de CRST) dans le groupe recevant une procédure fictive ou sham ; cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$).

Une autre différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été observée lors de la comparaison des scores CRST entre le groupe MRgFUS et le groupe sham, avec des réductions moyennes respectivement de 41 % (de 50,1 à 29,6) et de 2 % (de 44,1 à 43,1) du score moyen de changement CRST par rapport au score total.

→ Données non comparatives

Après trois mois de suivi, 19 des 20 patients du groupe procédure sham ont été traités par MRgFUS unilatérale, ce qui constitue une cohorte de 70 patients qui a été traitée par la thalamotomie MRgFUS unilatérale. Les résultats non comparatifs rapportant la diminution moyenne du score de tremblement de la main CRST étaient :

- à un an, de l'ordre de 40 % (statistiquement significative $p < 0,001$) (41). De même, le score moyen de changement CRST par rapport au score total a été réduit de 35 % (la valeur p n'est pas rapportée) (41) ;
- à deux ans, une réduction statistiquement significative du tremblement de la main basée sur le score moyen de changement CRST de 56 % (n=67) (la valeur p n'est pas rapportée) ;
- à trois ans, 56 % (n=52) ; quatre ans, 56 % (n=12) ; cinq ans, 73 % (n=40). Aucune des publications de suivi n'a rapporté les scores de changement moyen du CRST et changements absolus (42-45).

3.3.1.2. Incapacité fonctionnelle

L'incapacité fonctionnelle a été rapportée comme un critère de jugement secondaire dans l'essai contrôlé randomisé (41). L'incapacité fonctionnelle ou l'incapacité selon le CRST, qui correspond à la partie C¹⁸ de cette échelle, a été significativement réduite par rapport aux valeurs initiales dans le groupe tcMRgFUS unilatérale de 62 % (de 16,5 à 6,2) comparé à 3 % (de 16,0 à 15,6) dans le groupe sham ($p < 0,001$) après trois mois de suivi dans l'ECR (n=76) (41).

¹⁸ La *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST) est utilisée pour évaluer la sévérité des tremblements essentiels. Cette échelle comporte trois parties évaluant les tremblements (partie A), la performance aux tâches (partie B) et l'incapacité engendrée par les tremblements (partie C). Plus les scores obtenus à chacune des sections sont faibles, meilleure est la situation du patient pour ces indicateurs.

3.3.1.3. Qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé a été rapportée dans l'essai contrôlé randomisé comme un autre critère secondaire (41). La qualité de vie a été mesurée dans l'ECR (n=76) à l'aide de l'échelle QUEST¹⁹. A trois mois de suivi, l'amélioration du score QUEST a été statistiquement significative (p<0,001) par rapport à la valeur initiale, avec une diminution du score QUEST de 46 % (de 42,6 à 23,1) dans le groupe MRgFUS unilatérale, contre 3 % (de 42,8 à 41,4) dans le groupe sham (41).

3.3.1.4. Evaluation globale des symptômes de la maladie

Aucune donnée n'a été trouvée pour répondre à ce critère d'évaluation

3.3.2. Population B : MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP) ou thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS)

Le Tableau 8 de l'Annexe 2 offre une vue d'ensemble des informations et une synthèse des résultats est présentée dans le Tableau 5 ci-dessous.

A noter qu'aucune étude comparant la thalamotomie MRgFUS à la radiochirurgie stéréotaxique n'a été retrouvée dans la littérature.

3.3.2.1. Sévérité des tremblements

Le résultat portant sur de la sévérité des tremblements a été rapporté dans deux études de cohortes rétrospectives comparatives.

L'étude de Huss *et al.* (n=73), qui comparait la thalamotomie MRgFUS unilatérale à la SCP uni- ou bilatérale (46), a évalué la sévérité du tremblement en se basant sur le score total du CRST (parties A, B et C), et le tremblement observé a été évalué en se basant sur le CRST partie A.

Le groupe ayant subi une ablation par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) unilatérale a montré une réduction statistiquement significative (p<0,05) du score total du CRST, en passant de 54,9 à 17,7 points (soit 55,7 % de réduction par rapport à l'état initial, par rapport au groupe ayant subi une stimulation cérébrale profonde (SCP) bilatérale, qui est passé de 64,4 à 13,2 points (soit 79,5 % de réduction)). En revanche, la comparaison de la réduction du score n'était pas statistiquement significative entre le groupe MRgFUS et le groupe ayant subi une SCP unilatérale, qui est passé de 59,5 à 15,8 points (soit 62,8 % de réduction), la valeur de p n'a pas été rapportée par les auteurs.

De plus, une réduction statistiquement significative du tremblement (p<0,05) en faveur de la SCP bilatérale a été observée entre le groupe MRgFUS unilatérale, (qui est passé de 13,4 à 8,7 points soit une réduction de 35,1 %) et le groupe ayant subi une SCP bilatérale, (qui est passé de 22,1 à 3,8 points soit une réduction de 82,8 %). Cette réduction n'était pas statistiquement significative entre le groupe MRgFUS unilatérale et groupe ayant subi une SCP unilatérale, (qui est passé de 19,1 à 8,4 points soit une réduction de 56 %) (46).

Dans l'étude de Kim *et al.* (24), la thalamotomie MRgFUS unilatérale a été comparée à la SCP ou à la thalamotomie par radiofréquence (n=59 ; la thalamotomie RF (n=17), la SCP (n=19) et le MRgFUS (n=23)) (24). La gravité des tremblements a été évaluée sur la base d'une auto-échelle²⁰ définie par le

¹⁹ Le *Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire* (QUEST) évalue la qualité de vie auprès des patients atteints de tremblements essentiels. Un score plus faible, sur une échelle de 0 à 100, reflète une meilleure qualité de vie.

²⁰ La réponse du patient (efficacité symptomatique) a été classée selon une échelle d'évaluation spécifique à la maladie. Absent : rémission complète des tremblements ; Occasionnel : persistance des tremblements sous une forme plus légère (≥ 90 % d'abolition) ; Partiel : légère amélioration (≥ 50 % d'abolition) ; Pas d'amélioration : pas d'amélioration (< 50 % d'abolition). Les mentions « absence » ou « occasionnel » indiquent que le traitement a réussi.

patient à un mois et à 12 mois de l'intervention. Au bout d'un mois, 91,3 % des patients du groupe MRgFUS et 89,5 % des patients du groupe SCP répondaient aux critères prédéfinis de réussite du traitement. Cependant, aucune différence statistiquement significative dans la réussite du traitement n'a été détectée entre les trois groupes à un mois ($p=0,54$) ainsi qu'à 12 mois ($p=0,62$) (24).

3.3.2.2. Incapacité fonctionnelle

L'incapacité fonctionnelle a été rapportée dans la cohorte comparative de Huss *et al.* (46).

L'incapacité fonctionnelle a été évaluée à l'aide de la partie C du CRST. Les résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative en termes d'incapacité entre la MRgFUS unilatérale à 12 mois et la SCP bilatérale à 13 mois ($p=0,59$) (46).

3.3.2.3. Qualité de vie

Le critère de qualité de vie a été rapportée dans la cohorte comparative de Huss *et al.* (46).

La qualité de vie a été mesurée dans cette étude ($n=73$) à l'aide du questionnaire QUEST. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée en comparant le groupe MRgFUS à 12 mois et le groupe SCP bilatérale à 13 mois.(46).

3.3.2.4. Evaluation globale des symptômes

Aucune donnée n'a été trouvée pour répondre à ce critère d'évaluation.

3.4. Sécurité

Les descriptions complètes des EI et des EIG rapportées pour toutes les études et les suivis sont répertoriées dans le Tableau 7, le Tableau 8 et le Tableau 9 de l'Annexe 2.

3.4.1. Population A : MRgFUS vs placebo, (procédure fictive ou sham)

Pour évaluer la sécurité de la thalamotomie par MRgFUS comparée à une procédure placebo ou à l'absence d'intervention chez des patients atteints de tremblement essentiel (TE) résistants aux médicaments et inéligibles ou refusant la SCP, l'essai clinique randomisé (ECR) de Elias *et al.* (39) a été considéré. Dans cet essai, les données sur les événements indésirables (EI) ont été évaluées uniquement à trois mois de suivi, sans inclure les événements indésirables graves (EIG). Les données de suivi à long terme ne sont pas comparatives, car elles combinent les patients du groupe intervention et du groupe contrôle. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée pour les résultats secondaires, y compris la sécurité (41). Par ailleurs, deux études non comparatives ont été analysées ; il s'agit des études de Abe *et al.* et Saporito *et al.* (47, 48).

3.4.1.1. Événements indésirables

Le Tableau 7 de l'Annexe 2 présente une liste complète de tous les événements indésirables liés au suivi comparatif à trois mois et au suivi à long terme pour l'ensemble des patients.

➔ Données comparatives

Dans l'essai clinique randomisé ($n=76$), de nombreux effets indésirables (EI) sont survenus dans les deux groupes au cours des trois mois de suivi. En général, davantage d'EI ont été signalés dans le groupe MRgFUS par rapport au groupe sham. Les EI les plus fréquents étaient les paresthésies ou engourdissements toutes régions confondues (14 patients, soit 25 % contre 1 patient, soit 5 %), les troubles de la marche (9 patients, soit 16 % contre 1 patient, soit 5 %), la dysmétrie des membres

(5 patients, soit 9 % contre 0), et la sensation de déséquilibre (3 patients, soit 5 % contre 0). Les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes (41).

En revanche, davantage de sensations ou d'événements intra-procéduraux ont été rapportés dans le groupe sham par rapport au groupe MRgFUS. Les effets notés dans le groupe sham incluent : douleur, œdème ou ecchymose au niveau du site d'insertion (7 patients, soit 35 % contre 0 dans le groupe MRgFUS), nausées (2 patients, soit 10 % contre 0), anxiété (2 patients, soit 10 % contre 0), picotements du cuir chevelu (1 patient, soit 5 % contre 0), et douleurs dorsales (1 patient, soit 5 % contre 0) (41).

➔ Données non comparatives

De nombreux effets indésirables (EI) ont été rapportés dans les résultats non comparatifs de l'ECR sur 12 mois : paresthésies ou engourdissements (21 patients, 38 %), troubles de la marche (20 patients, 36 %), céphalées (8 patients, 14 %), dysmétrie des membres (7 patients, 12 %), et sensation de déséquilibre (5 patients, 9 %). Parmi les événements intra-procéduraux : gêne au niveau de la tête (17 patients, 30 %), douleur, œdème ou ecchymose au point d'insertion (17 patients, 30 %), vertiges/étourdissements (12 patients, 21 %), nausées (11 patients, 20 %), picotements du cuir chevelu (4 patients, 7 %), et douleurs dorsales (5 patients, 9 %). Seuls 6 patients (11 %) n'ont signalé aucun effet indésirable (41).

Deux études non comparatives ont évalué les EI après six mois dans l'étude de Saporito *et al.* (n=40) (48) et 12 mois dans l'étude de Abe *et al.* (n=35) (47). Les EI les plus fréquents dans l'étude de Abe *et al.* étaient les suivants : troubles de la marche (8 patients, 23 %), engourdissements/trébuchements (6 patients, 17 %), démarche instable (5 patients, 14 %), hémiparésie (5 patients, 14 %), hypotonie (3 patients, 9 %) et dysarthrie (3 patients, 9 %). Il est à noter que 77 % des EI ont été résolus au cours du premier mois (47).

Les complications associées à la thalamotomie dans l'étude de Saporito *et al.* incluait une faiblesse controlatérale (3 patients, 8 %), une dysgueusie (1 patient, 3 %) et une instabilité de la marche (1 patient, 3 %). En revanche, les EI liés à l'IRM, tels que les vertiges (22 %), les brûlures du cuir chevelu (16 %) et les nausées (8 %) ont été les plus fréquents (48).

3.4.1.2. Événements indésirables graves

Dans l'ECR, aucun événement indésirable grave n'a été signalé ni dans le groupe d'intervention, ni dans le groupe de contrôle au cours des trois premiers mois de suivi. À long terme (jusqu'à un an), les données non comparatives ont révélé qu'un patient (2 %) a développé une hypesthésie dense et permanente du pouce et de l'index dominants, qui a été considérée comme un événement indésirable grave par les auteurs (41).

3.4.2. Population B : MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP) ou thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS)

Deux études de cohortes comparatives ont été identifiées pour évaluer la thalamotomie MRgFUS par rapport à la SCP chez les patients atteints de TE résistant aux médicaments et éligibles à la SCP. Ces études ont évalué les effets indésirables 12 mois après le traitement (24, 46).

Le Tableau 8 de l'Annexe 2 présente une liste complète de tous les événements indésirables pour l'ensemble des patients inclus dans les études comparatives.

Deux autres études non comparatives ont également été identifiées (47, 48), le Tableau 9 de l'Annexe 2 détaille l'ensemble des EI répertoriés dans ces deux études.

3.4.2.1. Événements indésirables

Les EI ont été observés à 3 mois et à 12 mois de suivi dans l'étude de cohorte de Huss *et al.* (n=73) qui comparait la MRgFUS unilatérale à la SCP unilatérale ou bilatérale. Les EI ont été classés en quatre catégories : neurologiques, physiques, hémorragiques et liés au matériel. En général, les EI neurologiques liés au matériel et hémorragiques étaient moins fréquents dans le groupe MRgFUS que dans les deux groupes SCP. Cette étude ne présente les résultats qu'en nombre d'événements (46).

EI neurologiques : dans le groupe MRgFUS unilatérale (n=15), 14 cas de paresthésies, une dysarthrie et une faiblesse ont été signalés à 3 mois, tandis qu'à 12 mois, seuls trois cas de paresthésie ont été rapportés. Dans le groupe SCP unilatérale (n=13), on a observé 11 troubles de la marche et quatre effets indésirables (paresthésie, dysarthrie, faiblesse et modification de l'état mental) à 3 mois, avec seulement deux cas de paresthésie à 12 mois. Le groupe SCP bilatérale (n=57) a présenté le plus grand nombre d'EI à 3 mois : dix dysarthries, dix instabilités de la démarche, quatre faiblesses et trois modifications de l'état mental. À 12 mois, les EI rapportés ont diminué à six dysarthries, trois changements de l'état mental, une paresthésie et une faiblesse (46).

EI physiques (symptômes brefs intra-procéduraux) : ces EI n'ont été signalés que dans le groupe MRgFUS unilatérale (n=15) et ceci après 3 mois : étourdissements (n=11), céphalées (n=9), nausées/vomissements (n=8) et rougeurs (n=4) (46).

Hémorragie : deux hémorragies ont été signalées uniquement après 3 mois dans le groupe SCP bilatérale (n=57) (46).

EI liés au matériel : dans le groupe MRgFUS unilatérale (n=15), deux brûlures IRM ont été rapportées à 3 mois. Dans le groupe SCP bilatérale (n=57), trois érosions de sonde ont été rapportées : une à 3 mois et deux à 12 mois, ainsi qu'une infection à 12 mois (46).

La deuxième étude de cohorte rétrospective de Kim *et al.* a comparé la thalamotomie MRgFUS unilatérale à la SCP ou à la thalamotomie par radiofréquence (n=59). Les complications liées au traitement ont été évaluées à 1 mois et à 12 mois de suivi. En général, le groupe MRgFUS unilatérale a présenté moins de complications que le groupe SCP. À 1 mois, les complications étaient moins fréquentes dans le groupe MRgFUS (13 %, n=3) comparé au groupe SCP (5 %, n=1). À 12 mois, le groupe MRgFUS a eu moins de complications (4 %, n=1) que le groupe SCP (21 %, n=1). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à 1 mois ni à 12 mois de suivi (24).

Les données de sécurité relatives à la thalamotomie MRgFUS issues des deux études non comparatives sont les mêmes que celles présentées au chapitre 3.4.1.1. Elles regroupent à la fois les événements enregistrés dans les populations A et B.

3.4.2.2. Événements indésirables graves

Il n'a pas été identifié de données comparant les événements indésirables graves (EIG) entre MRgFUS, SCP et thalamotomie par radiofréquence (24, 46).

Tableau 4. Thalamotomie MRgFUS vs placebo : synthèse des résultats.

Critères de jugements	Effets	Nombres de participants (études)	Qualité	Commentaires
Efficacité (mesurée à 3 mois)				
Sévérité des tremblements (CRST)				
Elias <i>et al.</i> de 2016 (41)	Réduction de 47 % vs 0,1 % ; de 18,1 ± 4,8 à 9,6 ± 5,1 vs de 16,0 ± 4,4 à 15,8 ± 4,9 P<0,001	56 vs 20 (1 ECR)	Modérée	Des scores plus élevés indiquent un tremblement plus grave
Sécurité (3 à 12 mois)				
Effets indésirables				
Elias <i>et al.</i> de 2016 (41)	Données comparatives (à 3 mois) : tcMRgFUS vs sham : – paresthésie/engourdissement 14 vs 1 (25 vs 5 %), – troubles de la marche 9 vs 1 (16 vs 5 %), – dysmétrie des membres 5 vs 0 (9 vs 0 %), Données non comparatives : – paresthésies/engourdissements 21 (38 %), – troubles de la marche 20 (36 %), – malaise à la tête 17 (30 %), vertiges 12 (21 %)	56 vs 20 (1 ECR)	Modérée	
Abe <i>et al.</i> et Saporito <i>et al.</i> (47, 48)	Troubles de la marche 8 (22,9 %), engourdissements/trébuchements 6 (17,1 %), hémiparésie 5 (14,3 %). EI liés à l'IRM (par exemple, vertiges (21,5 %), brûlures du cuir chevelu (16,4 %), nausées (8,4 %)) et à la thalamotomie (par exemple, faiblesse controlatérale (7,5 %))	n=35 et n=40 (2 cohortes prospectives non comparatives)	Très faible	
Effets indésirables graves				
Elias <i>et al.</i> de 2016 (41)	Données non comparatives : – Hypesthésie dense et permanente du pouce et de l'index dominants : 1 (1,7 %)	56 vs 20 (1 ECR)	Modérée	
Abe <i>et al.</i> et Saporito <i>et al.</i> (47, 48)	0(0) 0(0)	n=35 et n=40 (2 cohortes prospectives non comparatives)	Très faible	

Tableau 5. Thalamotomie MRgFUS vs SCP ou RF : synthèse des résultats.

Critères de jugements	Effets	Nombres de participants (études)	Qualité	Commentaires
Efficacité (mesurée de 1 à 13 mois)				
Sévérité des tremblements (CRST) et échelle auto-définie²¹				
Huss D. et al. (2015) (46) et Kim M. et al. (2017) (24)	Avant : 54,9 vs 59,5 vs 64,4 ; Après : 17,7 (55,7) vs 15,8 (62,8) vs 13,2 (79,5). Tous les 3 groupes : s.s. par rapport à la référence ; IG vs CGb: s.s. 1 mois : 21 (91,3) vs 17 (89,5) vs 17 (100) ; 12 mois : 18 (78,3) vs 16 (84,2) vs 12 (70,6); n.s ²² .	38 vs 106 (2 cohortes comparatives) (24, 46)	Très faible	Des scores plus élevés indiquent un tremblement plus grave
Sécurité (1 à 13 mois)				
Effets indésirables				
Huss D. et al. (2015) (46) et Kim M. et al. (2017) (24)	3m : moins d'hémorragies chez les patients tcMRgFUS. Chez les patients tcMRgFUS, plus d'événements physiques, résolus lors du suivi à 12 mois. 12m : dans le cas du tcMRgFUS, moins d'événements neurologiques et liés au matériel que dans le cas de la DBS, à l'exception de la paresthésie. 1m : 3 (13,0) vs 1 (5,3) vs 10 (58,8) ; 12m : 1 (4,4) vs 4 (21,1) vs 2 (11,8)	38 vs 106 (2 cohortes comparatives) (24, 46)	Très faible	
Abe et al. Et Saporito et al. (47, 48)	Par exemple ²³ : troubles de la marche 8 (22,9 %), engourdissements/trébuchements 6 (17,1 %), hémiparésie 5 (14,3 %) ; liés à l'IRM par exemple, vertiges (21,5 %), brûlure du cuir chevelu (16,4 %), nausées (8,4 %) ; liées à la thalamotomie : par exemple, faiblesse controlatérale (7,5 %).	75 (2 études cohortes non comparatives) (47, 48)	Très faible	
Effets indésirables graves				
Abe et al. Et Saporito et al. (47, 48)	0[0] 0[0]	75 (2 études cohortes non comparatives)(47, 48)	Très faible	

²¹ « La réponse du patient (efficacité symptomatique) a été classée selon une échelle d'évaluation spécifique à la maladie ». Absent : rémission complète des tremblements après la chirurgie ; Occasionnel : les tremblements ont persisté sous une forme plus légère (abolition supérieure à 90 %) ; Partiel : une certaine amélioration (abolition supérieure à 50 %) ; Pas d'amélioration : pas d'amélioration (abolition inférieure à 50 %) ; « Les cotes "absence" ou "occasionnel" indiquaient un traitement réussi ».

²² Différences entre les groupes à 1 mois et à 12 mois.

²³ Les trois événements les plus fréquents sont rapportés pour toutes les études.

3.5. Place de la thalamotomie MRgFUS dans la stratégie thérapeutique

Un des avantages revendiqués pour la thalamotomie MRgFUS par rapport à la SCP et à la thalamotomie par RF est son approche non-invasive, permettant d'éviter une incision ou une intervention cérébrale ouverte. Diverses agences d'évaluation de technologie de santé (HTA) ont évalué et formulé des avis convergents vers un consensus sur l'efficacité potentielle de la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour les patients atteints de tremblements essentiels réfractaires aux autres modalités de traitement ou présentant des contre-indications.

Le NICE²⁴ en Angleterre (2018) a souligné l'innocuité de la procédure MRgFUS mais a exprimé des réserves quant à son efficacité. Il a ainsi recommandé que l'acte soit réalisé dans des conditions spécifiques comprenant notamment le recueil du consentement des patients et leur sélection par une équipe pluridisciplinaire. Le NICE a préconisé également le recueil et l'audit des données de patients traités ainsi que la poursuite de la recherche dans le cadre d'essais contrôlés randomisés afin de mieux sélectionner les patients, d'évaluer l'amélioration fonctionnelle et la qualité de vie, et de fournir des données de suivi à long terme (31, 40).

Au Canada, le HQO²⁵ [2018] a conclu que la MRgFUS représente une alternative thérapeutique efficace et sécurisée pour traiter le tremblement essentiel réfractaire aux médicaments, offrant ainsi une option non-invasive (39). En 2021, une revue rapide réalisée par le CIPI²⁶ du CHU de Québec-Université Laval a mis à jour le rapport d'évaluation du HQO de 2018. Les résultats de cette revue indiquent une réduction significative de la sévérité des tremblements avec le traitement par MRgFUS à trois mois comparativement à une procédure placebo (-41 % *versus* -2 % ; $p < 0,001$). Il y a également une diminution de la sévérité des tremblements entre 3 et 12 mois après l'intervention par rapport au niveau initial, et les données de suivi de l'ECR suggèrent que ces améliorations pourraient être maintenues jusqu'à 36 mois après l'intervention. Les analyses des données de l'ECR montrent une amélioration de la qualité de vie à trois mois dans le groupe MRgFUS par rapport au groupe placebo, avec une diminution significative du score de qualité de vie (-46 % contre -3 % ; $p < 0,001$). Enfin, les effets indésirables rapportés lors de la procédure MRgFUS pour le traitement des tremblements essentiels sont généralement transitoires et de faible gravité (55).

En Allemagne, le G-BA²⁷ a approuvé le remboursement de la thérapie MRgFUS en 2021 pour les patients souffrant de tremblement essentiel réfractaire aux traitements médicamenteux et a étendu cette décision en 2022 aux patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde (30).

En 2022, après avoir évalué la robustesse des preuves comparatives disponibles en matière de sécurité, d'efficacité clinique et de rapport coût-efficacité, le Comité consultatif des services médicaux (MSAC) en Australie a soutenu la création de nouveaux items dans le *Medicare Benefits Schedule* (MBS) pour le traitement du tremblement essentiel réfractaire aux médicaments (TE) par ultrason focalisé guidé par résonance magnétique (MRgFUS). Le MSAC a noté les limites des preuves cliniques, mais a considéré que la MRgFUS répond à un besoin non satisfait, possède un profil de sécurité différent mais acceptable, et présente une efficacité non inférieure et un rapport coût-efficacité acceptable par rapport à la stimulation cérébrale profonde (SCP) financée par le MBS. Néanmoins, le MSAC

²⁴ National Institute for Health and Care Excellence.

²⁵ HQO: Health Quality Ontario.

²⁶ CIPI : Comité d'introduction des pratiques innovantes.

²⁷ G-BA/IQWiG: The federal joint committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)/Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

a précisé que son soutien à la création d'un nouvel item dans le MBS était conditionné à l'accord sur un ensemble approprié de descripteurs d'items et de tarifs (36).

En 2023, l'AIHTA²⁸ en Autriche a conclu dans son rapport d'évaluation technologique que, pour les patients non éligibles ou pas encore éligibles à la stimulation cérébrale profonde, les preuves actuelles indiquent que la technologie MRgFUS est sûre et plus efficace pour réduire la gravité des tremblements, améliorer l'incapacité fonctionnelle et la qualité de vie liée à la santé chez les patients souffrant de tremblement essentiel résistant aux médicaments, par comparaison à une procédure fictive. Cependant, des preuves comparatives à long terme sont nécessaires. Pour les patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde, les preuves sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité et la sécurité comparatives de la MRgFUS en raison de la nature rétrospective des études disponibles. Par conséquent, la thalamotomie MRgFUS devrait être restreinte à des patients soigneusement sélectionnés et limitée à des environnements cliniques spécialisés (35).

3.6. Conditions optimales de réalisation de la thalamotomie par MRgFUS

Pour assurer la qualité des soins et la sécurité des patients, la thalamotomie par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) doit être réalisée dans des conditions optimales. Cela nécessite un environnement technique et organisationnel précis, ainsi qu'une équipe formée et compétente.

Plusieurs organismes ont formulé des avis convergents vers un consensus sur l'efficacité potentielle de la thalamotomie par MRgFUS pour les patients atteints de tremblements essentiels réfractaires aux autres traitements ou présentant des contre-indications (*cf.* Chap 1.2.2). Ces avis précisent également les conditions de réalisation de cette intervention. Il s'agit notamment du consensus d'experts Suisse de 2021, qui conseille de réserver cette intervention aux centres proposant des alternatives neurochirurgicales conservatrices, et rappelle que la décision doit impliquer une évaluation multidisciplinaire approfondie des symptômes moteurs et non-moteurs (29).

3.6.1. Dispositif médical : caractéristiques techniques

L'ExAblate Neuro®, fabriqué par InSightec, est conçu pour la réalisation de thalamotomies focalisées par ultrasons guidés par IRM. Ce dispositif médical est composé de plusieurs éléments techniques, dont :

- une table IRM intégrée qui assure le positionnement et la stabilisation du patient durant la procédure ;
- un casque transdural spécial contenant 1 074 transducteurs ultrasonores. Ces transducteurs sont arrangés de manière à pouvoir focaliser les ultrasons avec une grande précision sur les cibles cérébrales ;
- une console de commande qui permet aux praticiens de contrôler et de surveiller la procédure en temps réel. La console est connectée aux transducteurs ultrasonores et aux autres équipements nécessaires ;
- un amplificateur qui augmente la puissance des signaux ultrasonores pour garantir une pénétration adéquate et efficace à travers le crâne ;
- un mécanisme de refroidissement intégré pour gérer la chaleur générée par les ultrasons et protéger les tissus adjacents des dommages thermiques.

²⁸AIHTA : *Austrian Institute for Health Technology Assessment*.

Selon le fabricant, l'ExAblate Neuro® est destiné à l'ablation thermique de cibles dans les régions suivantes du cerveau :

- thalamus ;
- sous-thalamus ;
- pallidum.

Ce dispositif a été approuvé en 2016 par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour traiter notamment les tremblements essentiels pharmaco-résistants chez des patients âgés d'au moins 22 ans (26).

3.6.2. Modalités techniques de réalisation

L'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique (thalamotomie) par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (MRgFUS) est une nouvelle procédure neuro-chirurgicale sans incision de type radiologie interventionnelle dans laquelle des ultrasons focalisés de haute intensité sont utilisés pour cibler, chauffer et détruire une partie du thalamus (56, 57).

Avant le traitement, une tomodensitométrie et une IRM de la tête du patient sont effectuées pour déterminer l'épaisseur et la densité du crâne et localiser les zones cibles. La tête du patient est rasée, traitée avec un anesthésique local et immobilisée dans un cadre stéréotaxique.

Pendant l'intervention, de l'eau froide circule autour de la tête pour refroidir le crâne, car la température de l'os peut augmenter durant l'application de l'énergie des ultrasons (56). Des sonications sublétales à basse énergie sont initialement délivrées pour tester la précision et la réponse du patient. La fusion de la technologie d'ablation focalisée et du guidage d'image en temps réel permet le contrôle continu de la température des tissus.

Tout au long de la période de traitement par ultrasons, le patient reste conscient et réactif. Le traitement est appliqué avec des augmentations incrémentielles de l'énergie jusqu'à des températures suffisantes pour l'ablation des tissus (~55-60°C) afin d'obtenir une diminution des tremblements. Cette procédure unilatérale induit un soulagement du côté controlatéral du corps à la région du cerveau traitée (26, 27).

3.6.2.1. Durée de la procédure

La procédure dure environ trois heures. Cependant, le patient ne reste pas à l'intérieur de l'appareil IRM pendant toute la durée. Tout au long du traitement, à intervalles précis, il est ressorti de la machine tout en restant sur la table d'IRM pour que sa fonction neurologique soit évaluée. Une fois les contrôles nécessaires effectués, il est ensuite reconduit vers l'unité de traitement.

3.6.2.2. Durée d'hospitalisation

La procédure MRgFUS nécessite un bilan pré-interventionnel de quelques jours en hospitalisation. Le traitement lui-même est ambulatoire, permettant à la plupart des patients de sortir le jour même et de reprendre rapidement leurs activités quotidiennes.

Toutefois, aucune donnée n'a été trouvée pour répondre à ce critère d'évaluation.

3.6.2.3. Procédures de sécurité et contre-indications pour MRgFUS

Le consensus d'experts suisse de 2021 rappelle que pour éviter les tentatives de traitement infructueuses, les ablations hors cibles involontaires, et les lésions de la peau et de la moelle osseuse, une connaissance approfondie des aspects techniques de la MRgFUS est obligatoire. Chaque patient doit être évalué minutieusement par une équipe pluridisciplinaire pour déterminer s'il peut bénéficier de ce type de traitement.

Contre-indications pour la MRgFUS selon le consensus d'experts suisse :

→ **Contre-indications absolues**

- contre-indication à l'IRM à haut champ ;
- épilepsie active et réfractaire ;
- anticoagulation ou anti-agrégation ;
- manque de coopération du patient.

→ **Contre-indications relatives**

- nécessité d'effectuer l'examen sous anesthésie générale ;
- faible densité du crâne (DTS) ;
- conditions médicales particulières telles que lombalgie, camptocormie, cou court et obésité ;
- présence de troubles de la marche.

Par ailleurs, pour les experts suisses, les lésions bilatérales ne sont pas actuellement recommandées. Cependant, dans des cas exceptionnels, le traitement controlatéral doit être échelonné au moins six mois après le premier traitement par MRgFUS. Le second traitement ne doit être envisagé qu'en l'absence d'effets secondaires du côté initialement traité (29).

Contre-indications selon l'Association américaine de la neurochirurgie stéréotaxique et fonctionnelle (ASSFN) :

- thalamotomie MRgFUS bilatérale ;
- controlatéral à une thalamotomie antérieure ;
- incapacité à subir une imagerie par résonance magnétique (IRM) pour des raisons médicales ;
- rapport de densité du crâne (rapport entre l'os cortical et l'os spongieux) < 0,40 (27).

3.6.3. Formation et expériences requises des opérateurs

3.6.3.1. Les opérateurs : composition de l'équipe

Selon l'Association américaine de la neurochirurgie stéréotaxique et fonctionnelle (ASSFN), les neurochirurgiens stéréotaxiques et fonctionnels participent aux soins des patients atteints de tremblements essentiels (TE) avancés et réfractaires aux médicaments.

- Ils sont considérés dans la littérature spécialisée comme expert spécifique dans l'utilisation pratique des procédures stéréotaxiques pour la prise en charge des TE et d'autres troubles neuropsychiatriques.
- Ils sont également considérés comme expert dans l'évaluation comparative des avantages et des risques des alternatives des procédures stéréotaxiques pour la prise en charge des patients atteints de TE et d'autres troubles neuropsychiatriques (27).

3.6.3.2. Courbe d'apprentissage

A ce jour, aucune donnée identifiée dans la littérature.

3.7. Avis des parties prenantes

En complément de l'analyse de la littérature, une consultation des parties prenantes directement concernées par cette évaluation a été menée. Celle-ci a permis de recueillir leurs points de vue sur divers aspects issus du travail d'évaluation.

Pour rappel, trois conseils nationaux professionnels : le CNP de neurochirurgie, le CNP de neurologie, le CNP de radiologie et imagerie médicale (notamment incluant des représentants de la Société française de neuroradiologie et de la Fédération de radiologie interventionnelle), ainsi que l'Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes) ont été sollicités.

La consultation a été conduite du 2 août 2024 au 13 septembre 2024.

Les points de vue émis par ces parties prenantes sont reproduits en intégralité en Annexe 6. Une synthèse de leurs réponses est présentée ci-après.

3.7.1. Réponses des professionnels de santé impliqués dans la PEC du TE : CNP de radiologie (G4), CNP de neurologie (FFN), CNP de neurochirurgie (CNP)

3.7.1.1. Pertinence des données scientifiques, comparaison avec d'autres techniques, et aspects éthiques

Les trois CNP estiment que le rapport reflète bien l'état actuel des connaissances sur la MRgFUS, notamment pour le traitement du tremblement essentiel, et reconnaissent cette technique comme une option valable pour les patients refusant ou inéligibles à la stimulation cérébrale profonde (SCP). Le CNP de neurologie et le CNP de radiologie s'interrogent sur la distinction entre les patients inéligibles et ceux qui refusent le recours à la SCP, soulignant que le choix de la MRgFUS peut être motivé par sa simplicité et l'absence de craniotomie, indépendamment de l'éligibilité à la SCP. Le G4 et le FFN voient la MRgFUS comme une alternative non-invasive pour les patients souhaitant éviter des interventions plus lourdes. Ils ont par ailleurs ajouté que certaines contre-indications à la SCP s'appliquent également à la MRgFUS (comme la présence de stimulateurs cardiaques qui sont incompatibles avec l'IRM).

Concernant la comparaison entre MRgFUS et SCP, le CNP de neurochirurgie (CNP) considère qu'il est plus pertinent de réaliser une évaluation comparativement à la radiochirurgie, en raison de leur similarité en termes de non-invasivité. Enfin, le FFN et le CNP estiment qu'en raison de la préférence des patients pour les techniques non-invasives, les essais cliniques randomisés comparant la SCP et la MRgFUS seraient difficilement réalisables et inappropriés sur le plan éthique. Le CNP de neurologie rappelle l'impossibilité de réaliser des études en double ou simple aveugle dans ce domaine, et souligne que la SCP n'a pas non plus été évaluée selon un schéma similaire pour le tremblement essentiel.

3.7.1.2. Applicabilité des préconisations, suivi des patients, et formation des praticiens

Les trois CNP recommandent la création d'un registre national pour le suivi des patients traités par MRgFUS. Ce registre permettrait d'évaluer les effets à long terme et de recueillir des données sur les complications, contribuant ainsi à l'amélioration des pratiques cliniques.

Le CNP de radiologie indique que l'équipe opératoire doit inclure un neurochirurgien, un neurologue, un neuroradiologue et des manipulateurs en radiologie, chaque membre jouant un rôle essentiel. La courbe d'apprentissage est jugée importante, et le fournisseur du dispositif médical supervise actuellement au moins 15 traitements avant de certifier une équipe, précise le CNP de radiologie.

Enfin, les CNP soulignent que les interventions MRgFUS doivent être réalisées dans des centres spécialisés par des praticiens spécifiquement formés à cette technologie complexe. Le CNP de neurochirurgie estime que ces interventions devraient être réservées aux neurochirurgiens, tandis que le G4 et

le FFN considèrent que d'autres spécialistes, comme les neurologues ou radiologues, pourraient également y participer, sous réserve d'une formation spécialisée adéquate.

3.7.2. Position de l'association de patients (Aptes)

3.7.2.1. Impact du tremblement essentiel (TE) sur les patients et leurs proches

Les patients atteints de tremblement essentiel (TE) font face à de nombreuses difficultés dans leur vie quotidienne, rendant compliqués des gestes simples comme se brosser les dents, se maquiller, manger, écrire, ou bricoler. L'impact du TE ne se limite pas à ces tâches physiques : il touche également la qualité de vie globale des patients, qui attachent une grande valeur à leur autonomie et à leur capacité à participer pleinement à leur vie sociale et professionnelle. La maladie entraîne souvent une phobie sociale et une peur du regard des autres, ce qui provoque un isolement social. Le choix professionnel des patients est également affecté, car certains métiers deviennent incompatibles avec la maladie.

Les proches et les aidants sont eux aussi impactés. Ils aident les patients dans les gestes du quotidien, surtout lorsque le TE devient très invalidant, et sont souvent confrontés à l'angoisse liée à la nature héréditaire ou génétique de la maladie. Cette transmission potentielle aux enfants ou petits-enfants est source d'inquiétudes, et de nombreuses familles ressentent le besoin d'un soutien psychologique pour mieux faire face à ces défis.

3.7.2.2. Accès aux thérapies et prise en charge

Les patients atteints de TE accordent une grande importance à l'accès rapide à des traitements efficaces qui leur permettent de retrouver leur autonomie et d'améliorer leur qualité de vie. Les traitements les plus utilisés sont le propranolol, qui donne de bons résultats dans les cas de tremblements modérés, et l'épitomax, un anti-épileptique qui peut entraîner des effets secondaires graves. Cependant, Aptes souligne des problèmes importants d'errance diagnostique et de difficultés d'accès aux soins spécialisés. Ces obstacles entravent l'accès des patients à des soins appropriés et les empêchent de bénéficier pleinement des options de traitement qui pourraient leur être offertes.

Les préférences des patients se tournent souvent vers des traitements non-invasifs, mais l'errance diagnostique et le manque d'informations sur les options disponibles incitent certains d'entre eux à recourir à des médecines parallèles. Aptes insiste sur la nécessité d'une meilleure formation des médecins pour réduire cette errance diagnostique, et sur la création de parcours de soins mieux adaptés, afin que les patients puissent accéder plus rapidement aux traitements qui répondent à leurs besoins et préférences.

3.7.2.3. Connaissance et perception de la procédure MRgFUS

Les patients sont relativement bien informés sur la procédure MRgFUS grâce aux ressources mises à disposition par Aptes (site Internet, page Facebook) et par des émissions de santé. Néanmoins, il persiste une certaine confusion entre les différentes interventions chirurgicales disponibles, telles que la MRgFUS, la radiochirurgie par Gamma Knife, ou la stimulation cérébrale profonde (SCP). L'association note également que les délais pour accéder à ces traitements, notamment dans certains hôpitaux, sont très longs, pouvant aller jusqu'à deux ans.

Lorsqu'il s'agit de prendre une décision de traitement, les préférences des patients se tournent souvent vers des solutions comme la MRgFUS, qui permettent de retrouver rapidement leur qualité de vie, surtout lorsque leur TE est très invalidant. Bien que l'information sur les risques et bénéfices de la MRgFUS soit principalement dispensée par les médecins, les patients accordent néanmoins une

grande importance aux témoignages de personnes qui ont déjà subi l'intervention, car ces retours contribuent à renforcer leur confiance dans le choix de la procédure.

3.7.2.4. Retours d'expérience et suggestions d'amélioration

Selon Aptes, les retours d'expérience des patients traités par MRgFUS sont de plus en plus positifs, témoignant de l'efficacité et du bénéfice de la procédure pour améliorer leur qualité de vie. Cependant, les patients soulignent la nécessité d'un accompagnement plus complet et une meilleure information préalable sur le déroulement de l'intervention et les examens nécessaires avant l'opération. Aptes indique que le manque d'informations sur les étapes pré-opératoires (bilan dentaire, électromyogramme, nécessité de raser le crâne) entraîne de l'anxiété chez les patients, et qu'une fiche explicative détaillée fournie par les établissements de santé pourrait répondre à ce besoin.

4. Synthèse des données de la littérature et de l'avis des parties prenantes

Cette évaluation visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique (thalamotomie) par ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) par rapport à d'autres techniques de thalamotomie (la procédure fictive, la stimulation cérébrale profonde et la radiochirurgie stéréotaxique) pour traiter les patients atteints de tremblement essentiel (TE) réfractaire aux traitements médicamenteux, afin d'apprécier l'opportunité d'inscrire cet acte à la CCAM en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie.

Cette revue rapide a identifié les meilleures données disponibles à ce jour, à savoir un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle (incluant l'évaluation post-hoc à long terme) (41), deux études de cohortes comparatives rétrospectives (24, 46) et deux études prospectives non comparatives (47, 48). L'ECR (41) ne fournit que des données comparatives à trois mois de suivi. Pour l'ensemble des données recueillies, l'appareil Exablate 4000 de InSightec a été utilisé pour le traitement des patients atteints de TE pharmaco-résistants.

4.1. Synthèse des données d'efficacité et sécurité

4.1.1. MRgFUS vs placebo, ou procédure fictive (population A)

Efficacité

Les résultats montrent que la thalamotomie MRgFUS, comparée à une procédure fictive, est plus efficace pour réduire la sévérité des tremblements trois mois après le traitement ($p < 0,001$). La réduction de l'intensité des tremblements était de 47 % (de $18,1 \pm 4,8$ à $9,6 \pm 5,1$) dans le groupe intervention (IG), contre 0,1 % (de $16,0 \pm 4,4$ à $15,8 \pm 4,9$) dans le groupe contrôle (CG). Une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été observée dans les scores CRST entre les groupes MRgFUS et sham, avec une réduction moyenne de 41 % pour MRgFUS (de 50,1 à 29,6) contre 2 % pour sham (de 44,1 à 43,1) par rapport au score total.

Par ailleurs, concernant les critères de jugement secondaires, l'incapacité fonctionnelle évaluée par la partie C de l'échelle CRST, a été significativement améliorée dans le groupe tcMRgFUS unilatérale de 62 % (de 16,5 à 6,2) comparé à 3 % (de 16,0 à 15,6) dans le groupe sham après trois mois de suivi ($p < 0,001$). La qualité de vie liée à la santé, mesurée par l'échelle QUEST, a également montré une amélioration significative ($p < 0,001$) après trois mois dans le groupe MRgFUS unilatérale, avec une réduction de 46 % du score QUEST (de 42,6 à 23,1) contre seulement 3 % (de 42,8 à 41,4) dans le groupe sham (41).

Sécurité

Au cours de la période de suivi de trois mois, de nombreux effets indésirables (EI) ont été signalés dans les groupes intervention et contrôle de l'essai clinique randomisé. Les plus fréquents étaient les paresthésies ou engourdissements (IG 25 % contre CG 5 %), les troubles de la marche (IG 16 % contre CG 5 %), la dysmétrie des membres (IG 9 % contre CG 0 %) et la sensation de déséquilibre (IG 5 % contre CG 0 %). Cependant, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été relevée (41).

Dans l'une des deux études non comparatives, les EI les plus fréquents étaient les troubles de la marche (2,9 %), les engourdissements et picotements (17,1 %), l'hémi-parésie (14,3 %) et la démarche

instable (14,3 %), 77,3 % de ces EI ont été résolus au cours du premier mois (47). Dans la deuxième étude non comparative, les EI liés à l'IRM ou aux ultrasons incluaient les vertiges (21,5 %), les brûlures du cuir chevelu (16,4 %) et les nausées (8,4 %). Concernant la thalamotomie MRgFUS, la faiblesse controlatérale (7,5 %) était la plus fréquente (48).

Dans l'ECR, un seul effet indésirable grave (EIG) (1,7 %) a été observé dans le groupe intervention à 12 mois, tandis qu'aucun événement n'a été signalé dans le groupe contrôle (41). Aucun EIG n'est survenu dans les deux études non comparatives (47, 48).

4.1.2. MRgFUS vs stimulation cérébrale profonde (SCP) ou thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) (population B)

Efficacité

Aucune donnée n'a été trouvée pour comparer la thalamotomie MRgFUS à la thalamotomie par radiochirurgie stéréotaxique (SRS). En ce qui concerne la comparaison entre la stimulation cérébrale profonde (SCP) et la thalamotomie MRgFUS, les résultats ne sont pas concluants. Une étude a revendiqué une amélioration statistiquement significative de la sévérité des tremblements (la valeur p n'est pas rapportée) pour la thalamotomie MRgFUS (46), mais cette amélioration n'a pas été confirmée par une autre étude qui a évalué les données 12 mois après le traitement (24). De plus, l'incapacité fonctionnelle et la qualité de vie ne se sont pas améliorées de manière significative par rapport à la SCP dans la première étude (46), et la deuxième étude comparative n'a pas rapporté d'améliorations (24). Enfin, aucune donnée probante n'a été trouvée concernant l'évaluation globale des symptômes de la maladie et la durée de séjour à l'hôpital.

Sécurité

Les données de sécurité relatives à la thalamotomie MRgFUS sont les mêmes que celles présentées plus haut en 4.1.1. Elles regroupent à la fois les événements enregistrés dans les populations A et B. Les données comparatives vis-à-vis de la SCP, rapportées dans l'une des deux études comparatives, montrent que les EI signalés comprenaient une variété d'événements neurologiques, physiques²⁹ et liés au matériel³⁰, ainsi que des hémorragies. Les patients traités par MRgFUS ont généralement présenté moins d'événements neurologiques et liés au matériel que ceux traités par SCP, à l'exception de la paresthésie. Après trois mois, les patients du groupe MRgFUS présentaient moins d'hémorragies. Cependant, les patients du groupe MRgFUS avaient tendance à présenter plus d'événements physiques lors du suivi à trois mois, bien que ces événements aient disparu à 12 mois (46).

Dans la deuxième étude comparant la thalamotomie MRgFUS à la thalamotomie par radiofréquence et la SCP, les données montrent que les complications liées au traitement ont été moins nombreuses dans le groupe MRgFUS que dans le groupe SCP (24).

Aucun EIG n'a par ailleurs été signalé dans les études non comparatives (47, 48) ou dans les études de cohortes comparatives (24, 46).

4.2. Validité des données et limites

Validité interne

Patients non éligibles ou refusant la SCP : l'analyse des données de la littérature concernant l'efficacité clinique de la thalamotomie MRgFUS (réduction de la sévérité des tremblements) chez ces

²⁹ Symptômes brefs intra-procéduraux.

³⁰ Par exemple : érosion de la sonde, infections, brûlures d'IRM...

patients montre un niveau de preuve modéré en raison d'un risque élevé de biais dans le seul ECR (41). En ce qui concerne la sécurité de la MRgFUS, la qualité des données probantes varie de très faible (études non comparatives (47, 48)) à modérée (ECR (41)) pour les effets indésirables (EI) et les effets indésirables graves (EIG). Cette dégradation de la qualité des données est principalement attribuée à un risque élevé de biais.

Dans les trois études incluses, le risque de biais était modéré lors du suivi à trois mois dans l'ECR (41) et faible dans les études non comparatives (47, 48). L'interprétation des résultats disponibles doit tenir compte de ces risques : dans l'ECR, on observe un biais dans la mesure des résultats à trois mois (41) et dans l'une des deux études non comparatives, un biais modéré lié à une description insuffisante des interventions supplémentaires (48). De plus, le nombre limité de participants (35-81 patients) pourrait avoir influencé la survenue d'événements liés à la sécurité.

Patients éligibles à la SCP : l'analyse des données de la littérature concernant l'efficacité de la thalamotomie MRgFUS (réduction de la sévérité des tremblements) révèle un faible niveau de preuve, principalement en raison d'un risque élevé de biais et d'imprécision (études de cohortes comparatives rétrospectives (24, 46)). Concernant la sécurité, la qualité des preuves est jugée très faible pour les effets indésirables (EI) et les effets indésirables graves (EIG) dans les quatre études incluses (deux études de cohortes comparatives (24, 46) et deux études non comparatives (47, 48)). Les données probantes ont été rétrogradées en raison d'un risque élevé de biais.

Dans les quatre études incluses, le risque de biais était critique dans les deux études de cohortes comparatives (24, 46) principalement en raison de biais de confusion et du biais de sélection des participants dans une étude (24) ainsi qu'en raison d'un biais lié aux données manquantes dans l'autre étude (46).

Dans les deux essais non comparatifs (47, 48), le risque de biais était modéré dans un essai à cause d'une description insuffisante des interventions supplémentaires (48), et faible dans le second essai, en raison de l'absence d'insu chez les évaluateurs de l'intervention reçue par les patients (44).

Validité externe

- L'interprétation des résultats doit prendre en compte ces limites. La généralisation des résultats à une population plus large reste limitée, en particulier en raison du nombre restreint d'études comparatives et du faible échantillon de patients inclus dans les essais cliniques disponibles.
- De plus, les études incluses ne permettaient pas de tirer des conclusions fiables sur la sécurité et l'efficacité à long terme de la thalamotomie par MRgFUS.
- La consultation des parties prenantes (professionnels de santé et des associations de patients), permet d'enrichir l'évaluation en apportant des éléments qui vont au-delà des données issues des études cliniques. En effet, cette démarche a contribué à renforcer la validité externe de l'évaluation en fournissant des informations précieuses sur l'acceptabilité et l'applicabilité des résultats dans la pratique quotidienne. Elle a permis également de mieux comprendre les attentes des patients et les réalités du terrain.

Les points-clés issus de la consultation des CNP :

Les trois CNP reconnaissent la pertinence de la MRgFUS comme option thérapeutique non-invasive pour le traitement du tremblement essentiel, en particulier pour les patients qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas bénéficier de la stimulation cérébrale profonde (SCP). Ils s'accordent également sur la nécessité d'un suivi à long terme via un registre national et sur l'importance de la formation des praticiens ainsi que de la spécialisation des centres.

Des différences de points de vue subsistent cependant concernant la méthodologie de comparaison de la MRgFUS aux autres techniques, comme la SCP ou la radiochirurgie, ainsi que la spécialisation des praticiens habilités à réaliser ces interventions. Le CNPN prône une exclusivité neurochirurgicale, tandis que le G4 et le FFN encouragent l'ouverture à d'autres spécialistes, à condition que ces derniers reçoivent une formation adéquate.

Plusieurs éléments importants ont également été soulevés par l'association de patients :

L'association de patients Aptes se réjouit de l'intérêt porté par la Haute Autorité de santé (HAS) à la problématique du tremblement essentiel (TE), une maladie qui reste peu connue malgré sa prévalence (une personne sur 200 en est atteinte). Elle reconnaît au travers de retours d'expérience de plus en plus positifs, l'efficacité de la MRgFUS comme option thérapeutique, et considère qu'il s'agit d'un traitement qui apporte un réel bénéfice en termes de qualité de vie.

L'association Aptes insiste tout particulièrement sur l'importance de prendre en compte les valeurs et préférences des patients dans l'évaluation et l'accès au traitement. Les patients souhaitent :

- accéder à des soins spécialisés de manière plus rapide et efficace. Pour cela, il convient de réduire l'errance diagnostique en formant davantage les professionnels de santé sur le TE et en facilitant l'orientation des patients vers des neurologues compétents ;
- recevoir une information complète et transparente. Pour cela, il convient de fournir aux patients des fiches explicatives détaillées sur le déroulement de l'intervention MRgFUS et les étapes pré-opératoires, afin de réduire leur anxiété et leur permettre de prendre des décisions éclairées ;
- bénéficier de traitements conformes à leurs préférences, privilégiant les options non-invasives et efficaces qui permettent d'améliorer leur qualité de vie.

L'association de patients Aptes espère que le travail d'évaluation mené par la HAS permettra de mieux faire connaître le tremblement essentiel, d'améliorer l'accès aux soins, et d'assurer que les valeurs et préférences des patients restent au centre de la prise en charge, tout en garantissant un accès équitable aux traitements adaptés, tels que la MRgFUS.

5. Conclusion et perspectives

- Pour les patients atteints de tremblements essentiels (TE) résistants aux médicaments et présentant une contre-indication à la stimulation cérébrale profonde (SCP), les données analysées montrent avec des preuves modérées que la thalamotomie MRgFUS est supérieure à la procédure fictive (placebo) pour réduire la sévérité des tremblements ; elles suggèrent également une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie liée à la santé, sur une période de suivi de trois mois. Les données de sécurité révèlent toutefois un risque élevé d'effets indésirables divers associés à la thalamotomie MRgFUS, bien que la plupart soient transitoires. Compte tenu de ces éléments et en considérant l'absence d'alternatives thérapeutiques dans cette population, la HAS considère que la thalamotomie par MRgFUS est une option potentiellement efficace pour réduire la sévérité des tremblements dans ce contexte de besoin médical non couvert.
- Pour les patients atteints de tremblements essentiels résistants aux médicaments mais sans contre-indication à la SCP, les données sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité et la sécurité comparatives de la thalamotomie MRgFUS par rapport à la SCP en raison du caractère rétrospectif des études disponibles et manquantes pour évaluer l'efficacité et la sécurité comparatives de la thalamotomie MRgFUS par rapport à la radiochirurgie. Néanmoins, compte tenu :
 - des données rassurantes d'efficacité et de sécurité recueillies dans le cadre des études comparatives avec la procédure fictive (placebo) également pertinentes dans cette population ;
 - le caractère invasif inhérent à la SCP ;
 - la nature invalidante du TE et l'impact significatif de cette pathologie sur la qualité de vie des patients ;
 - la préférence des patients en faveur d'une technique non-invasive ;
 - la position favorable des professionnels de santé et de l'association de patients , vis-à-vis de la thalamotomie par MRgFUS ;

la HAS considère que la thalamotomie par MRgFUS pourrait être une option envisageable pour réduire les tremblements dans une démarche de décision médicale partagée chez les patients sans contre-indication à la SCP. Cette option doit toutefois s'accompagner d'une information claire et complète des patients sur le niveau de validation de la technique, ses bénéfices potentiels et risques associés au regard de l'état actuel des connaissances, et nécessiter qu'ils participent au registre exhaustif de recueil des données d'efficacité et de sécurité à long terme de la thalamotomie par MRgFUS.

La HAS préconise également que la pratique de l'acte soit limitée aux environnements spécialisés tels que décrits dans ce rapport d'évaluation.

Enfin, dans un objectif d'amélioration de la prise en charge des patients atteints de TE réfractaire aux traitements médicamenteux et pour optimiser le recueil de données probantes, la HAS préconise :

- chez les patients sans contre-indication à la SCP, de réaliser des essais comparatifs pour évaluer les bénéfices et les risques de la MRgFUS par rapport aux autres alternatives interventionnelles ;
- d'inclure dans ces études un nombre de participants suffisant et des sous-groupes de patients diversifiés afin de renforcer l'applicabilité des résultats et d'identifier les facteurs prédictifs de succès et de complications ;
- de standardiser les protocoles de traitement et de suivi afin de minimiser les biais et améliorer la comparabilité des études futures ;

- la mise en place d'un registre exhaustif permettant d'une part d'évaluer la durabilité des effets de la MRgFUS sur la réduction des tremblements et d'autre part, de suivre les événements indésirables à long terme, afin de mieux comprendre les risques associés à la MRgFUS et d'améliorer la gestion des complications potentielles.

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie de recherche documentaire	46
Annexe 2.	Tableaux des données des études individuelles incluses pour l'efficacité clinique et la sécurité	49
Annexe 3.	Tableaux d'analyse du risque de biais des études incluses	62
Annexe 4.	Tableaux du profil des preuves selon GRADE	66
Annexe 5.	Tableau d'analyse critique des RS avec ou sans méta-analyse	69
Annexe 6.	Avis des parties prenantes	70

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage avec la cheffe de projet.

Elle a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2022 à avril 2024.

La stratégie de recherche pour les bases de données *Embase* et *Medline* est présentée dans le Tableau 6.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données *Embase* et *Medline* ;
- INAHTA ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations ;
- les sites Internet des sociétés savantes, agences et ministères compétents dans le(s) domaine(s) étudié(s).

Les recherches documentaires ont permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (recommandations de bonne pratique, revues systématiques, méta-analyses, essais cliniques randomisés).

Le nombre total de références obtenu par les recherches dans les bases de données est 29.

Ces recherches ont été complétées par l'analyse des bibliographies des documents identifiés comme pertinents.

Sites internet

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche du site.

Cette recherche s'est faite en avril 2024 et une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2024.

Cette recherche a permis d'identifier 17 documents.

Liste des sites consultés

La liste des sites consultés est présentée après le Tableau 6.

Tableau 6. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données *Embase* et *Medline*.

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
Recommandations, méta-analyses et revues systématiques, autres revues		Janvier 2022 - avril 2024
Etape 1	EMB.EXACT("essential tremor") OR MESH.EXACT("Essential Tremor") OR TI,IF(treatment resistant essential tremor) OR TI,IF(essential tremor)	
AND		
Etape 2	MESH.EXACT("High-Intensity Focused Ultrasound Ablation") OR MJEMB.EXACT("high intensity focused ultrasound") OR TI,IF(HIFU) OR TI,IF(S-HIFU) OR TI,IF(high intensity focused ultrasound) OR TI,IF(MRgFUS) OR TI,IF(Transcranial magnetic resonance-guided high-	

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
	intensity focused ultrasound) OR TI,IF(TcMRgFUS) OR TI,IF(Transcranial magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment) OR TI,IF(Magnetic-Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery) OR TI,IF(Magnetic re-sonance-guided focused ultrasound) OR TI,IF(Unilateral focused ultrasound thalamotomy) OR TI,IF(tc-MRgFUS) OR TI,IF(tc-HIFU)	
AND		
Etape 3	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)	
OR		
Etape 4	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)	
OR		
Etape 5	TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(controlled study) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR TI(follow-up)	

Sites internet consultés

- Académie nationale de médecine
- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Health Services*
- *American academy of neurology* - AAN
- *American society for stereotactic and functional neurosurgery* - ASSFN
- Association des personnes concernées par le tremblement essentiel - APTES
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *Austrian institute for health technology assessment* - AIHTA
- *Basque Office for Health Technology Assessment* - OSTEBa
- *BMJ Best Practice*
- *Brain foundation*

- *California Technology Assessment Forum*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*
- *Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE*
- *Centre for Reviews and Dissemination databases - CDR Databases*
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *Fédération pour la recherche sur le cerveau*
- *Food & drug administration - FDA*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC*
- *Guidelines International Network - GIN*
- *Haute Autorité de santé - HAS*
- *Health quality Ontario - HQO*
- *Institut du cerveau*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - IQWiG*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS*
- *International essential tremor foundation - IETF*
- *International essential tremor foundation - IETF*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*
- *International Parkinson and movement disorder society*
- *Medical Services Advisory Committee - MSAC*
- *Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA*
- *National Health and Medical Research Council - NHMRC*
- *National Health Services - NHS*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *National Institute for Health Research. Health Technology Assessment programme - NIHR*
- *National institute of neurological disorders and stroke*
- *National Institutes of Health - NIH*
- *National tremor foundation*
- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC*
- *Santé Canada*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Société allemande de neurologie - DGN*
- *Société française de médecine générale - SFMG*
- *Tripdatabase*

Annexe 2. Tableaux des données des études individuelles incluses pour l'efficacité clinique et la sécurité

Tableau 7. Ultrasons focalisés de haute intensité guidés par résonance magnétique transcrânienne : résultats de l'étude contrôlée randomisée et de quatre études de suivi à mono-bras.

Auteur, année	Elias 2016 ³¹ (41) (<i>primary analysis with 1y FU</i>), Chang 2018 (42) (<i>2y FU</i>), Halpern 2019 (43) (<i>3y FU</i>), Park 2019 (44) (<i>4y FU</i>), Cosgrove 2022 (45) (<i>5y FU</i>)
Caractéristiques des études	
Pays	États-Unis, Canada, Japon, Corée du Sud
Sponsor(s)	<i>InSightec, Focused Ultrasound Foundation, Binational Industrial Research and Development (BIRD) Foundation</i>
Intervention/Produit	Thalamotomie à ultrasons focalisés (unilatérale)
Comparateur	Procédure fictive (simulation) ³²
Conception de l'étude	ECR multicentrique en double aveugle (y compris le suivi <i>post-hoc</i> à long terme)
Durée de l'étude ³³	NR
Nombre de patients inclus	81
Nombre de patients analysés	76 randomisés/analysés dans un rapport 3:1 IG 56 vs CG 20
Nombre de patients avec ET	100 %
Perte au suivi (n (%))	0 [0] jusqu'à la comparaison des groupes à 3 mois
Crossover	3 (procédure incomplète) vs 19 (après une période d'aveugle de 3 mois)
Indication	Patients souffrant de TE résistante aux médicaments

³¹ Le protocole de l'étude prévoyait un essai comparatif randomisé croisé. Dans la publication du NEJM, il est indiqué qu'il s'agit d'un essai contrôlé randomisé « normal ».

³² Après trois mois, les patients du groupe ayant subi la procédure fictive pouvaient passer au traitement actif.

³³ Période au cours de laquelle les traitements ont eu lieu.

Auteur, année	Elias 2016³¹ (41) (primary analysis with 1y FU), Chang 2018 (42) (2y FU), Halpern 2019 (43) (3y FU), Park 2019 (44) (4y FU), Cosgrove 2022 (45) (5y FU)	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Tremblement postural ou intentionnel de la main modéré à sévère³⁴ et tremblements invalidants³⁵ – Tremblement résistant à au moins 2 essais de traitement médical, dont au moins 1 agent de première intention (propranolol ou primidone) – Dose médicamenteuse stable du traitement médical concomitant pendant les 30 jours précédant la randomisation. 	
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Affection neurodégénérative, – Maladie cardiaque instable, – Coagulopathie, – Facteurs de risque de thrombose veineuse profonde, – Dépression sévère, – Troubles cognitifs ou antécédents d'intervention cérébrale. – Un ratio de densité osseuse inférieur à 0,45 selon le scanner tomодensitométrique de dépistage. 	
Suivi (Mois après le traitement)	Analyse primaire : 3 mois, 6 mois, 12 mois (41) 24 mois (2 ans) (42), 36 mois (3 ans) (43), 48 mois (4 ans) (44), 60 mois (5 ans) (45)	
Âge des patients (années ; moyenne (SD))	71,0 ± 8,3 (n=76) IG 70,8 ± 8,7 vs CG 71,4 ± 7,3	
Sexe (hommes, %)	68 % d'hommes	
Durée de la maladie (années ; moyenne±SD)	16,8 ± 12,3 (n=76) Depuis les premiers symptômes : IG 28,3 ± 16,4 vs CG 27,9 ± 14,9 Depuis le diagnostic initial : IG 16,4 ± 13,1 vs CG 17,8 ± 10,2 Depuis le début du traitement médical : IG 13,9 ± 10,7 vs CG 4,7 ± 10,5	
Droitier (%)	83 %	
Comorbidités	NR	
Résultats		
Efficacité		
Critères de jugement	CRST, QUEST	CRST, QUEST

³⁴ Défini par un score ≥ 2 sur le CRST.

³⁵ Défini par un score ≥ 2 à l'un des huit items de la sous-section handicap du CRST.

Auteur, année	Elias 2016 ³¹ (41) (primary analysis with 1y FU), Chang 2018 (42) (2y FU), Halpern 2019 (43) (3y FU), Park 2019 (44) (4y FU), Cosgrove 2022 (45) (5y FU)	
	Données comparatives (mesurées à 3 mois ; IG vs CG)	Données non comparatives
Tremblement (Nombre de patients ; moyenne \pm SD ; valeur p ; IC95 %)	Tremblement de la main (CRST parties A et B) – Score moyen de changement CRST (différence entre les groupes) : <ul style="list-style-type: none"> • 3 mois (n=76) : réduction de 47 % (de 18,1 \pm 4,8 à 9,6 \pm 5,1) vs 0,1 % (de 16,0 \pm 4,4 à 15,8 \pm 4,9) p<0,001 • 8,3 points, IC95 %, 5,9 à 10,7 – Score moyen de changement du CRST (score total) : <ul style="list-style-type: none"> • 3 mois (n=76) : réduction de 41 % (de 50,1 \pm 14,0 à 29,6 \pm 13) vs 2 % (de 44,1 \pm 12,7 à 43,1 \pm 13,1) 	Tremblement de la main (CRST parties A et B) – Score moyen de changement du CRST : <ul style="list-style-type: none"> • 12 mois (n=70) : de 18,1 \pm 4,8 au départ à 10,9 \pm 4,5 ; p<0,001 → 40 % de réduction ; 7,2 points, IC95 %, 6,1 à 8,3 • 24 mois (n=67³⁶) : de 19,8 \pm 4,9 au départ à 8,8 \pm 5,0 ; p<0,001 → réduction de 56 % ; 11 points, IC95 %, 7,6 à 10,0 • 36 mois (n=52) : de 20,1 \pm 4,7 au départ à 9,5 \pm 5,4 ; s.s. → réduction de 56 % • 48 mois (n=12³⁷) : de 17,4 \pm 3,8 au départ à 7,7 \pm 4,1 ; p=0,013 → réduction de 56 % • 60 mois (n=40) : de 3 \pm 0,97 au départ à 0,8\pm1,0 ; p<0,0001 → réduction de 73,1 % – Score moyen de changement du CRST (score total) : <ul style="list-style-type: none"> • 12 mois (n=70) : réduction de 35 % (de 50,1 \pm 14,0 à 32,4 \pm 14,5) • 24 mois : NR • 36 mois : NR • 48 mois : NR • 60 mois : NR
Handicap fonctionnel (Nombre de patients ; moyenne \pm SD ; valeur p ; 95 %CI)	Handicap (CRST partie C) : <ul style="list-style-type: none"> – 3 mois (n=76) : 62 % de réduction (de 16,5 \pm 4,6 à 6,2 \pm 5,6) vs 3 % de réduction (de 16,0 \pm 4,3 à 15,6 \pm 4,6) ; p<0,001 	Handicap (CRST partie C) : <ul style="list-style-type: none"> – 12 mois (n=70) : réduction de 16,5 \pm 4,6 à 6,3 \pm 6,2 – 24 mois (n=67) : de 16,4 \pm 4,5 au départ à 6,5 \pm 5,0 ; p<0,001 → réduction de 60 % – 9,9 points ; IC95 %, 5,3-7,7 – 36 mois (n=52) : de 16,4 \pm 4,6 au départ à 7,5 \pm 6,1 ; s.s. → réduction de 63 % – 48 mois (n=12) : de 12,7 \pm 3,0 au départ à 4,7 \pm 3,0 ; p=0,007 → réduction de 63 %

³⁶ Dans Cosgrove 2022 [34], il est indiqué que « 70 patients ont été observés à 12 mois, 50 à 2 ans, 52 à 3 ans, 45 à 4 ans et 40 à 5 ans ». Cependant, Chang 2018 [31] a fait état de 67 patients.

³⁷ Dans Cosgrove 2022 [34], il est indiqué que « 70 patients ont été observés à 12 mois, 50 à 2 ans, 52 à 3 ans, 45 à 4 ans et 40 à 5 ans ». Cependant, Chang 2018 [31] a fait état de 67 patients.

Auteur, année	Elias 2016 ³¹ (41) (primary analysis with 1y FU), Chang 2018 (42) (2y FU), Halpern 2019 (43) (3y FU), Park 2019 (44) (4y FU), Cosgrove 2022 (45) (5y FU)	
		<ul style="list-style-type: none"> - 60 mois (n=40) : de 16 ± 4,6 au départ à 8,9 ± 6,6 ; p<0,0001 → réduction de 44,5 %
Qualité de vie liée à la santé (Nombre de patients ; moyenne±SD ; valeur p)	Qualité de vie (QUEST) : <ul style="list-style-type: none"> - 3 mois (n=76) : 46 % de réduction (de 42,6 ± 18,3 à 23,1 ± 16,9) vs 3 % de réduction (de 42,8 ± 19,5 à 41,4 ± 19,4) ; p<0,001 	Qualité de vie (QUEST) : <ul style="list-style-type: none"> - 12 mois (n=70) : NR - 24 mois (n=67) : NR - 36 mois (n=52) : de 43,1 ± 18,3 au départ à 23,8 ± 19,6 → réduction de 50 % - 48 mois (n=12) : NR - 60 mois (n=40) : de 43 ± 18 au départ à 30 ± 20 ; p<0,0003
Évaluation globale des symptômes de la maladie	NR	
Durée du séjour à l'hôpital	NR	
Sécurité (Elias 2016 (41))		
Événements indésirables (n(%))	Données comparatives (mesurées à 3 mois ; IG vs CG)	Données non comparatives (total)
	Le plus souvent ³⁸ ont été rapportés : paresthésies ou engourdissements (14 (25 %) vs 1 (5 %)), troubles de la marche (9 (16 %) vs 1 (5 %)), dysmétrie des membres (5 (9 %) vs 0 (0 %)), et sensation de déséquilibre (3 (5 %) vs 0 (0 %)). <ul style="list-style-type: none"> - Paresthésies ou engourdissement, toute région : 14 [25] vs 1 [5] - Troubles du goût : 2 [4] vs 0 [0] - Trouble de la marche, quelconque, objectif ou subjectif : 9 [16] vs 1 [5] - Dysmétrie des membres : 5 [9] vs 0 [0] - Faiblesse controlatérale : 2 [4] vs 0 [0] - Dysarthrie : 1 [2] vs 0 [0] - Dysphagie : 1 [2] vs 0 [0] - Maux de tête durant >1 jour : 2 [2] vs 4 [20] - Fatigue : 1 [2] vs 1 [5] - Sensation de déséquilibre : 3 [5] vs 0 [0] 	<ul style="list-style-type: none"> - Paresthésies ou engourdissement, toute région : 21 [38] - Troubles du goût : 3 [5] - Trouble de la démarche, quelconque, objectif ou subjectif : 20 [36] - Dysmétrie des membres : 7 [12] - Faiblesse controlatérale : 2 [4] - Dysarthrie : 1 [2] - Dysphagie : 1 [2] - Maux de tête durant >1 jour : 8 [14] - Fatigue : 3 [5] - Sensation de déséquilibre : 5 [9] - Acouphènes : 3 [5] - Événements intra-procédure : <ul style="list-style-type: none"> • malaise à la tête : « chaleur » ou « pression » : 17 [30] • vertige : « étourdissement » : 12 [21] • nausées : 11 [20]

³⁸ C'est-à-dire les quatre événements les plus fréquents.

Auteur, année	Elias 2016 ³¹ (41) (primary analysis with 1y FU), Chang 2018 (42) (2y FU), Halpern 2019 (43) (3y FU), Park 2019 (44) (4y FU), Cosgrove 2022 (45) (5y FU)	
	<ul style="list-style-type: none"> – Acouphènes : 0 [0] vs 0 [0] – Evénements intra-procédure : <ul style="list-style-type: none"> • malaise à la tête : « chaleur » ou « pression » : 0 [0] vs 0 [0] • vertige : « étourdissement » : 0 [0] vs 0 [0] • nausées : 0 [0] vs 2 [10] • vomissements : 0 [0] vs 0 [0] • picotements du cuir chevelu : 0 (0) vs 1 [5] • mal de dos : 0 [0] vs 1 [5] • anxiété : 0 [0] vs 2 [10] • douleur, œdème ou ecchymose attribuables à la mise en place du cadre stéréotaxique : 0 [0] vs 7 [35] – Aucun EI : 0 [0] vs 8 [40] 	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements : 2 [4] • picotements du cuir chevelu : 4 [7] • mal de dos : 5 [9] • anxiété : 3 [5] • douleur, œdème ou ecchymose attribuables à la mise en place du cadre stéréotaxique : 17 [30] – Aucun EI : 6 [11]
Effets indésirables graves (n (%))	NR	Hypoesthésie dense et permanente du pouce et de l'index dominants : 1 [1,7]

Abréviations : EI - événements indésirables. CG - groupe de contrôle. CRST - Clinical Rating Scale for Tremor (échelle d'évaluation clinique des tremblements). ET - tremblement essentiel. FU(s) - suivi(s). IG - groupe d'intervention. m - mois. n - nombre de patients. NR - non rapporté. pts - patients. QUEST - Questionnaire sur la qualité de vie dans le tremblement essentiel. rd. - réduction. SD - écart-type. s.s - statistiquement significatif. vs - versus.

Tableau 8. Ultrasons focalisés de haute intensité guidés par résonance magnétique transcrânienne : résultats d'études de cohortes comparatives.

Auteur, année	Huss 2015 (46)	Kim 2017 (24)
Caractéristiques des études (IG vs CGu vs CGb (46) ou IG vs CGDBS vs CGRF (24))		
Pays	Etats-Unis	Corée du Sud
Sponsor	Aucun	NR
Intervention/Produit	Thalamotomie à ultrasons focalisés (unilatérale) NeuroAblate 4000, InSightec, Israël	TcMRgFUS (unilatérale) Dispositif ExAblate 4000, InSightec, Israël
Comparateur	DBS thalamique bilatérale ou unilatérale	Thalamotomie par radiofréquence ou DBS
Conception de l'étude	Étude de cohorte comparative rétrospective	Étude de cohorte rétrospective et comparative

Auteur, année	Huss 2015 (46)	Kim 2017 (24)
Durée de l'étude³⁹	Janvier 2004 - Juillet 2013	1995 - 2014 ⁴⁰
Nombre de patients inclus	85 15 vs 13 vs 57	59 23 vs 19 vs 17 Les traitements comprenaient la thalamotomie RF (n=17), le DBS (n=19) et le MRgFUS (n=23)
Nombre de patients analysés	73 15 vs NR vs NR ⁴¹	73 15 vs NR vs NR ⁵⁹
Nombre de patients avec ET	100 %	100 %
Perte au suivi (n (%))	12 [14]	0 [0]
Indication	TE sévère résistant aux médicaments	TE sévère résistant aux médicaments
Critères d'inclusion	TE résistant aux médicaments Évaluation pré-opératoire et postopératoire à l'aide du CRST et du QUEST	TE sévère résistant aux médicaments Suivi minimum de 12 mois Enregistrement des évaluations des résultats (efficacité, complications liées au traitement)
Suivi ((mois après traitement ; mois (moyenne) (46) ou mois (absolu) (24))	12 ⁴² vs 13 ⁴³	1,12
Caractéristiques des patients (IG vs CGu vs CGb (46) ou IG vs CGDBS vs CGRF (24))		
Âge des patients (années ; moyenne (SD))	67,2 vs 71,7 vs 63,5	64,7 vs 62,8 vs 64,5
Sexe (hommes, %)	66,7 vs 61,5 vs 66,7	87,0 vs 68,4 vs 53,0
Durée de la maladie (années ; moyenne±SD)	NR	20,5 vs 14,1 vs 20,8

³⁹ Période au cours de laquelle les traitements ont eu lieu.

⁴⁰ « Les thalamotomies par radiofréquence unilatérales n'ont été pratiquées que jusqu'en 2004. » Les patients traités par DBS et tcMRgFUS « qui ont subi un traitement entre 2012 et 2014 ont été inclus dans l'analyse. »

⁴¹ « Douze patients, tous traités par DBS, présentant des informations manquantes ou des évaluations incomplètes ont été exclus de l'analyse. »

⁴² Un patient n'a eu qu'un suivi de 3 mois.

⁴³ Chirurgies DBS unilatérales et bilatérales.

Auteur, année	Huss 2015 (46)	Kim 2017 (24)
Droitier (%)	80,0 vs 61,5 vs 85,9	NR
Comorbidités	NR	NR
Résultats		
Efficacité (IG vs CGu vs CGb (46) ou IG vs CGDBS vs CGRF (24))		
Critères de jugement	CRST, QUEST	Échelle auto-définie ⁴⁴
Tremblements (points (% par rapport à l'état initial) (46) ou n (%) (24))	<p>Gravité des tremblements (score total CRST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pré : 54,9⁴⁵ vs 59,5 vs 64,4 – Post : 17,7 [55,7], s.s. par rapport à la valeur initiale vs 15,8 [62,8], s.s. par rapport à la valeur initiale vs 13,2 [79,5], s.s. par rapport à la valeur initiale 13,2 [79,5], s.s. par rapport à la valeur initiale – IG vs CGb : s.s. <p>Tremblement observé (partie A du CRST⁴⁶) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pré : 13,463 vs 19,1 vs 22,1 – Post : 8,7 (35,1), s.s. par rapport à la baseline vs 8,4 (56,0), s.s. par rapport à la vs 3,8 (82,8), s.s. f par rapport à la baseline 	<p>Gravité des tremblements (changements dans la gravité des tremblements ; traitement réussi⁴⁷) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 mois : 21 (91,3) vs 17 (89,5) vs 17 [100] <p>Différences entre les groupes : n.s.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 12 mois : 18 (78,3) vs 16 (84,2) vs 12 (70,6) <p>Différences entre les groupes : n.s</p>
Handicap fonctionnel (points (% par rapport à l'état initial) (46))	<p>Handicap (CRST partie C) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pré : 18,2 vs 18,9 vs 19,9 – Post : 2,8 (85,4), s.s. par rapport à la baseline vs 3,2 (83,1), s.s. par rapport à la baseline vs 2,3 (88,4), s.s. par rapport baseline – IG vs CGb : n.s. 	NR
Qualité de vie liée à la santé (% (46))	<p>Qualité de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pré : IG : 37,563 ; CGb : 52.1 – Post : IG : 68.0, s.s. par rapport à la baseline ; CGb : 72.0, s.s. par rapport à la baseline 	NR

⁴⁴ « La réponse du patient (efficacité symptomatique) a été catégorisée selon une échelle d'évaluation spécifique à la maladie ». Absent : rémission complète du tremblement après la chirurgie ; Occasionnel : tremblement persistant sous une forme plus légère (abolition supérieure à 90 %) ; Partielle : une certaine amélioration (plus de 50 % d'abolition) ; Aucune amélioration : aucune amélioration (moins de 50 % d'abolition) ; « Les mentions "absence" ou "occasionnel" indiquaient un traitement réussi.

⁴⁵ « Indique une différence statistiquement significative par rapport au DBS bilatéral (P<0,05). »

⁴⁶ La partie B n'a pas été évaluée.

⁴⁷ Défini comme « absence de symptômes ou symptômes occasionnels »

Auteur, année	Huss 2015 (46)	Kim 2017 (24)
	– IG vs CGb : n.s.	
Évaluation globale des symptômes de la maladie	NR	NR
Durée du séjour à l'hôpital	NR	NR
Sécurité (IG vs CGu vs CGb (46) ou IG vs CGDBS vs CGRF (24))		
Événements indésirables (n (46) ou n (%) [36])	<p>Les EI comprennent une variété d'événements neurologiques, physiques et matériels, ainsi que des hémorragies. Lors de l'évaluation finale à 12 mois, les patients ayant subi un traitement par TcMRgFUS présentaient généralement moins d'événements neurologiques (p. ex. dysarthrie) et matériels (p. ex. érosion de la sonde) que les patients ayant subi un traitement par DBS, à l'exception de la paresthésie, dont le nombre de cas était plus élevé dans le groupe ayant subi un traitement par TcMRgFUS. À 3 mois post-intervention, il y avait également moins d'hémorragies dans le groupe tcMRgFUS. Les patients du groupe TcMRgFUS avaient tendance à avoir plus d'événements physiques à 3 mois de suivi, résolus à 12 mois de suivi.</p> <p>Neurologique</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paresthésie : 0-3mois ⁴⁸ : 14 vs 1 vs 2 ; 12 mois : 3 vs 2 vs 1 – Dysarthrie : 0-3 mois : 1 vs 1 vs 10 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 6 – Dysphagie : 0-3 mois : 0 vs 0 vs 2 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 – Instabilité de la démarche : 0-3 mois : 5 vs 11 vs 10 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 – Faiblesse : 0-3 mois : 1 vs 1 vs 4 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 1 – Changement d'état mental : 0-3 mois : 0 vs 1 vs 3 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 3 	<p>Les complications liées au traitement ont été moins nombreuses dans le groupe tcMRgFUS par rapport aux groupes thalamotomie par radiofréquence ou DBS.</p> <p>Complications liées au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 mois : 3 (13,0)⁴⁹ vs 1 (5,3)⁵⁰ vs 10 (58,8)⁵¹ – 12 mois : 1 (4,4)⁵² vs 4 (21,1)⁵³ vs 2 (11,8)⁵⁴

⁴⁸ Transitoire 0-3 mois.

⁴⁹ Parésie faciale légère (n=1), problèmes d'équilibre (n=1), non signalé dans l'étude (n=1).

⁵⁰ Parésie faciale légère (n=1).

⁵¹ Au cours de la première semaine après l'opération (les complications sont comptées plusieurs fois) : hémorragie intracérébrale près de la lésion (n=2), détérioration cognitive (n=1), dysarthrie légère (n=5), altération des mouvements oculaires (n=1), parésie faciale légère (n=3), hypesthésie (n=1), perte du goût (n=1).

⁵² Parésie faciale légère (n=1).

⁵³ Troubles de l'équilibre (n=3), contraction musculaire de l'avant-bras controlatéral (n=1).

⁵⁴ Dysarthrie légère (n=1), parésie faciale légère (n=1).

Auteur, année	Huss 2015 (46)	Kim 2017 (24)
	Physique (brefs symptômes intra procédure) : <ul style="list-style-type: none"> – Maux de tête : 0-3 mois : 9 vs 0 vs 0 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 – Étourdissements : 0-3 mois : 11 vs 0 vs 0 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 – Nausées/vomissements : 0-3 mois : 8 vs 0 vs 0 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 – Chaleur rougeâtre : 0-3 mois : 4 vs 0 vs 0 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 Liées au matériel : <ul style="list-style-type: none"> – Infection : 0-3 mois : 0 vs 0 vs 0 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 1 – Érosion de la sonde : 0-3 mois : 0 vs 0 vs 1 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 2 – Brûlure IRM au niveau du site de fixation : 0-3 mois : 2 vs 0 vs 0 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 – Hémorragie : 0-3 mois : 0 vs 0 vs 2 ; 12 mois : 0 vs 0 vs 0 	
Effets indésirables graves (n(%))	NR	NR

Abréviations : tcMRgFUS - chirurgie par ultrasons focalisés guidée par résonance magnétique (transcrânienne). CG - groupe de contrôle. CGb - groupe témoin (stimulation cérébrale profonde bilatérale). CGDBS - groupe contrôle témoin (stimulation cérébrale profonde). CGRF - groupe contrôle (radiofréquence). CGu - groupe contrôle (stimulation cérébrale profonde unilatérale). CRST - Clinical Rating Scale for Tremor (échelle d'évaluation clinique des tremblements). DBS - stimulation cérébrale profonde. FTM - Fahn-Tolosa-Marin. FU - suivi. m - mois. IG - groupe d'intervention. TE - tremblement essentiel. NR - non rapporté. n.s. - non statistiquement significatif ($p > 0,05$). pts - patients. QUEST - Questionnaire sur la qualité de vie dans le tremblement essentiel. RF - radiofréquence. s.s. - statistiquement significatif ($p < 0,05$).

Tableau 9. Ultrasons focalisés de haute intensité guidés par résonance magnétique transcrânienne : résultats d'études prospectives non comparatives (n>20 patients).

Auteur, année	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
Caractéristiques de l'étude		
Pays	Japon	Italie
Sponsor	Soutenu par InSightec (Haïfa, Israël)	Aucun
Intervention/Produit	Thalamotomie par ultrasons focalisés (unilatérale) ExAblate modèle 4000 (InSightec, Israël)	Thalamotomie par ultrasons focalisés (unilatérale) ExAblate modèle 4000 (InSightec, Israël)
Conception de l'étude	Essai de confirmation prospectif, multicentrique et à un seul bras	Étude prospective, monocentrique et non comparative

Auteur, année	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
Durée de l'étude ⁵⁵	Mars 2016 à mars 2016	NR
Nombre de patients inclus	35	60
Nombre de patients analysés	35	40
Nombre de patients avec ET	100 %	22 [55] ⁵⁶
Perte au suivi (n (%))	[0]	20 (33,3)
Indication	TE résistant aux médicaments invalidant	TE résistant aux médicaments
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – ≥22 ans – Diagnostic posé par des neurologues spécialisés de tremblement postural ou intentionnel modéré⁵⁷, sévère et invalidant⁵⁸ dans le membre supérieur dominant – Les tremblements doivent être résistants aux médicaments – Les doses devaient être stables et ne pas avoir changé 	<ul style="list-style-type: none"> – Âge >18 ans – Consentement éclairé signé pour participer à l'étude ; Volonté de revenir pour les visites de suivi requises par le protocole
Suivi (mois après traitement)	12	6
Caractéristiques patients		
Âges des patients (année, moy (SD))	71,3 ± 9,3	69,5 ± 10,0
Genre (masculin)	77	NR
Durée de la maladie		
– Depuis les premiers symptômes	– 24,2 ± 17,3	13,10 ± 10,02
– Depuis le diagnostic initial	– 9,2 ± 8,2	
Main dominante (controlatérale du côté traité ; n (%))	Droite 34 (97,1 %) ; gauche 1 (2,9 %)	NR

⁵⁵ Période au cours de laquelle les traitements ont eu lieu.

⁵⁶ Seules les données des patients atteints de tremblement essentiel ont été extraites.

⁵⁷ « La sévérité modérée du tremblement a été définie par un score ≥ 2 à l'item postural ou action de l'échelle validée *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST ; range=0-4 pour n'importe quelle composante). »

⁵⁸ « Une incapacité significative a été définie par un score ≥ 2 à l'un des 8 items d'activité quotidienne de la sous-section "incapacité" de l'échelle CRST. »

Auteur, année	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
Comorbidités	NR	NR
Résultats		
Efficacité		
Critères de jugement	CRST, QUEST	FAB ⁵⁹ , QUEST
Tremblements (moy (IC95 % ; p-value)	<p>Score de tremblement/fonction motrice de la main traitée (CRST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initial : 18,5 (IC95 % : 16,7-20,3) – 3 mois : 8,2 (IC95 % : 6,1-10,3) → réduction de 56,5 % (IC95 % : 45,1 %-67,8 % ; p<0,001) – 6 mois : NR – 12 mois : → réduction de 56,4 % (IC95 % : 46,7 %-66,1 % ; p<0,001) <p>Score de tremblement/fonction motrice pour la main non traitée (ipsilatérale) (CRST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initial : 13,9 ; IC95 % : 12,0-15,7 – 3 mois : IC95 % : 0,2-18,6 % → n.s. réduction de 9,4 %. – 6 mois : NR – 12 mois : IC95 % : -0,4-18,5 % → n.s. réduction de 9,0 %. <p>Tremblement postural de la main controlatérale (traitée) (CRST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initial de référence : NR – 3 mois : IC95 % : 56,8 %-81,8 % → s.s. réduction de 69,3 %. – 6 mois : IC95 % : 52,8 %-80,1 % → réduction s.s. de 66,4 %. – 12 mois : IC95 % : 51,9 %-79,5 % → réduction s.s. de 65,7 %. <p>Gravité des tremblements (CRST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initiale : 48,7 [IC95 % : 44,3-53,05] – 3 mois : 28 [IC95 % : 23,2-32,8 ; p<0,001] → réduction de 43,6 %. – 6 mois : NR – 12 mois : 28,5 [IC95 % : 23,6-33,3 ; p<0,001] → réduction de 42,8 %. 	NR

⁵⁹ La *Frontal Assessment Battery* (FAB) est utilisée pour évaluer les fonctions exécutives situées dans les lobes frontaux. Elle étudie les processus de conceptualisation, la programmation motrice, le raisonnement abstrait, la flexibilité mentale, le contrôle exécutif, la résistance à l'interférence, l'autonomie environnementale et le contrôle inhibiteur. Le score total possible est de 18 points ; les scores ≥ 12 sont considérés comme normaux. Par conséquent, des scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement.

Auteur, année	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
Handicap fonctionnel (moyenne (IC95 %) ; p-value) (47) ou moyenne±SD ; p-value (48)	<p>Handicap fonctionnel (partie C du CRST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initial : 13,5 (IC95 % : 12,0-14,9) – 3 mois : 5,4 (IC95 % : 3,9-6,9) → réduction de 58,6 % (IC95 % : 48,0 % 69,2 % ; p<0,001) – 6 mois : NR – 12 mois : 5,7 (IC95 % : 4,1-7,4) → réduction de 56,4 % (IC95 % : 45,4 %-67,3 % ; p<0,001) 	<p>Fonction exécutive (FAB) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initiale de référence : 15,05 ± 3,01 – 6 mois FU : 15,31 ± 2,90 – p=0,419
Qualité de vie liée à la santé (moyenne (IC95 %) ; valeur p) (47) ou moyenne±SD ; valeur p (48)	<p>Qualité de vie (QUEST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initiale : 32,4 [IC95 % : 26,1-58,8] – 3 mois : 18,5 [IC95 % : 12,7-24,2] → réduction de 38,9 % – 6 mois : NR – 12 mois : 17,4 [IC95 % : 12,1-22,7] → réduction de 46,3 % 	<p>Qualité de vie (QUEST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initiale : 36,14 ± 12,91 – 6 mois de suivi : 5,14 ± 6,90 – p<0,001
Evaluation globale des symptômes de la maladie	NR	NR
Durée de séjour à l'hôpital	NR	NR
Sécurité		
Evénements indésirables n (%) (47) ou % (48)	<p>Les symptômes les plus fréquents sont les suivants⁶⁰ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – troubles de la marche 8 (22,9 %), engourdissements/picotements 6 (17,1 %), hémiparésie 5 (14,3 %), démarche instable 5 (14,3 %). <p>77,3 % des EI ont été résolus en l'espace d'un mois.</p> <p>Incidence (n (%)) des pts⁶¹ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hémiparésie : 5 (14,3 %) – dysarthrie : 3 (8,6 %) – dysphagie : 1 (2,9 %) – troubles de la marche : 8 (22,9 %) – démarche instable : 5 (14,3 %) – hypotonie : 3 (8,6 %) – déséquilibre : 1 (2,9 %) 	<p>Des EI liés à l'IRM (le plus souvent des vertiges (21,5 %), des brûlures du cuir chevelu (16,4 %) et des nausées (8,4 %)) et liés à la thalamotomie (le plus souvent une faiblesse controlatérale (7,5 %)) sont survenus.</p> <p>EI liés à la procédure :</p> <p>Liés à l'IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> – étourdissements (21,5 %) – brûlure du cuir chevelu (16,4 %) – nausées (8,4 %) – maux de tête (6,2 %) – réaction vagale (2,5 %) <p>Liées à la thalamotomie :</p>

⁶⁰ C'est-à-dire les quatre événements les plus fréquents.

⁶¹ Tous les événements indésirables sont survenus au cours des six premiers mois.

Auteur, année	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
	<ul style="list-style-type: none"> - engourdissements/trébuchements : 6 (17,1 %) - neuropathie périphérique : 2 (5,7 %) - aggravation des acouphènes : 1 (2,9 %) - faiblesse : 1 (2,9 %) - aggravation des tremblements : 1 (2,9 %) - tête lourde : 1 (2,9 %) - douleur du cuir chevelu : 2 (5,7 %) - œdème facial : 2 (5,7 %) - étourdissements : 2 (5,7 %) <p>77,3 % des EI ont été résolus dans le délai d'un mois.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - faiblesse controlatérale : 3 (7,5 %) - dysgueusie :1 (2,5 %) - instabilité de la démarche : 1 (2,5 %)
Événements indésirables graves	0 [0]	0 [0]

Annexe 3. Tableaux d'analyse du risque de biais des études incluses

Tableau 10. Analyse du risque de biais avec l'outil *Risk of Bias 2 (RoB 2)*.

Etude, année	Procédure de randomisation	Déviations de l'intervention allouée	Données manquantes	Mesure du critère d'évaluation	Sélection du résultat rapporté	Risque global
Elias <i>et al.</i> , 2016 (41)	Faible ⁶²	Faible ^{63 64}	Faible ^{65 66}	Préoccupation modérée ⁶⁷	Faible	Préoccupation modérée ⁶⁸

Tableau 11. Analyse du risque de biais dans les études d'interventions non randomisées (ROBINS-I), pour les études de cohortes comparatives comparant tcMRgFUS à la stimulation cérébrale profonde ou à la thalamotomie par radiofréquence.

Etude, année	Biais dû à la confusion	Biais de sélection des participants à l'étude	Biais dans la classification des interventions	Biais dû aux écarts par rapport aux interventions prévues	Biais dû à des données manquantes	Biais dans la mesure des résultats	Biais dans la sélection des résultats rapportés	Risque global
Huss 2015	Sérieux ⁶⁹	Sérieux ⁷⁰	Sérieux ⁷¹	Modéré ⁷²	Critique ⁷³	Sérieux ⁷⁴	Faible	Critique

⁶²La randomisation est effectuée à l'aide d'un système central informatisé.

⁶³ Lors de l'analyse prévue à 3 mois, 86 % et 95 % des patients ont été correctement analysés pour le groupe de traitement IG et CG d'affectation respectivement.

⁶⁴ Pour les résultats du suivi à long terme, le risque de biais est « élevé », car environ 100 % des patients sont passés du GC à l'IG, après quoi tous les patients et les évaluateurs ont été libérés de l'insu.

⁶⁵ Applicable à la période d'étude en aveugle de 3 mois.

⁶⁶ Les résultats du suivi à long terme sont affectés par un biais important dû aux données manquantes (1 an : 7,8 % ; 2 ans : 11,8 % ; 3 ans : 31,5 %).

⁶⁷ Au cours de l'analyse prévue à 3 mois, les évaluateurs ont effectué une analyse per-protocole à 70 % et 75 % des patients de l'IG et du CG, respectivement.

⁶⁸ Pour les résultats du suivi à long terme, le risque de biais est « élevé ».

⁶⁹ Risque de confusion de l'effet de l'intervention : Les interruptions de l'intervention n'étaient pas clairement évaluables. La probabilité a augmenté en raison de la conception rétrospective de l'étude. Les auteurs n'ont pas utilisé une méthode d'analyse appropriée permettant de contrôler tous les facteurs de confusion importants. Aucun ajustement des facteurs de confusion potentiels n'a été effectué.

⁷⁰ La sélection des participants à l'étude n'était pas basée sur les caractéristiques des participants observées après le début de l'intervention. « Quatre-vingt-dix-sept patients atteints d'ET ont été évalués et traités par DBS ou FUS à l'Université de Virginie entre janvier 2004 et juillet 2013 par un seul neurochirurgien. »

⁷¹ Les groupes d'intervention n'ont pas été clairement définis. La classification du statut de l'intervention aurait pu être influencée par la connaissance du résultat ou du risque de résultat.

⁷² Les écarts par rapport à l'intervention prévue, au-delà de ce qui est attendu dans la pratique habituelle, n'ont pas pu être évalués en raison de la conception rétrospective de l'étude.

⁷³ L'exclusion des participants a été justifiée par le manque de données sur le statut de l'intervention et d'autres variables indispensables à l'analyse. Une perte de vue de 14 % a été enregistrée. « Douze patients, tous traités par DBS, ont été exclus de l'étude en raison de manques d'informations ou d'évaluations incomplètes ». « Pour les procédures DBS unilatérales, trop peu de patients avaient des scores QUEST préopératoires et postopératoires, et ces patients ont donc été exclus de l'analyse des résultats QUEST ». En outre, la proportion de participants et les raisons des données manquantes n'étaient pas similaires entre les procédures. Aucune preuve n'a été rapportée indiquant que les résultats étaient robustes à la présence de données manquantes.

⁷⁴ Dans cette étude rétrospective, « les patients et les évaluateurs n'étaient pas aveugles au traitement, ce qui aurait pu entraîner un biais de déclaration ou d'observation ».

Etude, année	Biais dû à la confusion	Biais de sélection des participants à l'étude	Biais dans la classification des interventions	Biais dû aux écarts par rapport aux interventions prévues	Biais dû à des données manquantes	Biais dans la mesure des résultats	Biais dans la sélection des résultats rapportés	Risque global
Kim 2017	Critique ⁷⁵	Critique ⁷⁶	Modéré ⁷⁷	Faible	Sérieux ⁷⁸	Modéré ⁷⁹	Modéré ⁸⁰	Critique

Tableau 12. Liste de contrôle d'évaluation de la qualité pour les études de série de cas⁸¹.

Référence de l'étude	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
L'objectif de l'étude		
L'hypothèse/le but/l'objectif de l'étude était-il clairement indiqué ?	Oui	Oui
Schéma d'étude		
L'étude a-t-elle été menée de manière prospective ?	Oui	Oui
Les cas ont-ils été collectés dans plus d'un centre ?	Oui	Pas clair ⁸²
Les patients ont-ils été recrutés de manière consécutive ?	Oui ⁸³	Oui

⁷⁵ Confusion possible de l'effet de l'intervention. Il n'est pas possible d'évaluer clairement si les interruptions ou les modifications de l'intervention étaient susceptibles d'être liées aux facteurs pronostiques du résultat. Cependant, la probabilité a augmenté en raison de la conception rétrospective de l'étude.

Aucune méthode d'analyse appropriée n'a permis de contrôler tous les facteurs de confusion importants.

⁷⁶ En raison de l'analyse rétrospective, il est difficile de l'évaluer. Cependant, les données ont été collectées avant le début de l'étude. « Les procédures de thalamotomie par radiofréquence unilatérale n'ont été pratiquées que jusqu'en 2004. » Les patients DBS et tcMRgFUS « qui ont subi un traitement entre 2012 et 2014 ont été inclus dans l'analyse. « Aucune technique d'ajustement susceptible de corriger la présence de biais de sélection n'a été utilisée ».

⁷⁷ Aucune donnée n'est disponible sur l'enregistrement des informations utilisées pour définir les groupes d'intervention au début de l'intervention.

⁷⁸ Aucune donnée précise sur les résultats n'a été rapportée (par exemple, moyenne, écart-type, IC95 %). Les participants ont été exclus en raison de données manquantes sur le statut de l'intervention et sur d'autres variables nécessaires à l'analyse. La proportion de participants et les raisons des données manquantes ne sont pas similaires d'une intervention à l'autre. Aucune preuve claire n'a été fournie quant à la robustesse des résultats face à la présence de données manquantes.

⁷⁹ Aucune information n'a été donnée pour savoir si les mesures des résultats ont été influencées par la connaissance de l'intervention reçue et si les évaluateurs des résultats étaient au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude. Les méthodes d'évaluation des résultats ne sont pas comparables entre les groupes d'intervention.

⁸⁰ L'estimation de l'effet rapportée n'est que partiellement susceptible d'être sélectionnée sur la base des résultats de multiples mesures de résultats au sein du domaine de résultats. Cependant, les données ont été corrigées par Bonferroni.

⁸¹ Institute of Health Economics (IHE). *Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist*. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2014. Available from: <http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about>

⁸² Aucune information n'a été fournie. Cependant, nous ne pouvons que supposer qu'il s'agissait d'une étude monocentrique car le comité d'examen interne provenait d'un seul hôpital ou d'une seule université.

⁸³ Sur la base de la description, nous pouvons supposer que les patients ont été recrutés consécutivement. Cependant, cela n'a pas été précisé.

Référence de l'étude	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
Population d'étude		
Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ont-elles été décrites ?	Oui	Oui
Les critères d'éligibilité (c'est-à-dire les critères d'inclusion et d'exclusion) pour entrer dans l'étude étaient-ils clairement indiqués ?	Oui	Oui
Les patients sont-ils entrés dans l'étude à un stade similaire de la maladie ?	Oui	Oui
Intervention et co-intervention		
Intervention et co-intervention	Oui	Oui
Les interventions supplémentaires (co-interventions) étaient-elles clairement décrites ?	En partie ⁸⁴	Non ⁸⁵
Mesures des critères de jugements		
Les mesures des critères pertinents ont-elles été établies a priori ?	Oui	Oui
Les évaluateurs des critères étaient-ils aveugles à l'intervention reçue par les patients ?	Pas clair ⁸⁶	Pas clair ⁸⁷
Les critères pertinents ont-ils été mesurés en utilisant des méthodes objectives/subjectives appropriées ?	Oui	Oui
Les mesures des critères pertinents ont-elles été effectuées avant et après l'intervention ?	Oui	Oui
Analyse statistique		
Les tests statistiques utilisés pour évaluer les critères pertinents étaient-ils appropriés ?	Oui	Oui
Résultats et conclusions		
Le suivi était-il suffisamment long pour que des événements et des résultats importants se produisent ?	Oui	Oui
Les pertes de suivi ont-elles été rapportées ?	Oui ⁸⁸	Oui

⁸⁴ Les sédatifs étaient autorisés, mais les patients devaient rester réactifs pendant la procédure.

⁸⁵ Il n'est pas indiqué si des interventions supplémentaires (co-interventions) ont été effectuées.

⁸⁶ Aucune information n'a été fournie sur le fait que les évaluateurs des résultats étaient aveugles à l'intervention que les patients avaient reçue.

⁸⁷ Aucune information n'a été fournie sur le fait que les évaluateurs des résultats étaient aveugles à l'intervention que les patients avaient reçue.

⁸⁸ Tous les cas ont été suivis pendant un an ; il n'y a pas eu de perte de suivi.

Référence de l'étude	Abe 2021 (47)	Saporito 2022 (48)
L'étude a-t-elle fourni des estimations de la variabilité aléatoire dans l'analyse des critères pertinents ?	Oui	Oui
Les événements indésirables ont-ils été rapportés ?	Oui	Oui
Les conclusions de l'étude étaient-elles soutenues par les résultats ?	Oui	Oui
Conflits d'intérêts et sources de financement		
Les conflits d'intérêts et les sources de soutien pour l'étude ont-ils été rapportés ?	Oui	Oui
Risque de biais global	Score total : 19, risque faible	Score total : 18 risque modéré

Annexe 4. Tableaux du profil des preuves selon GRADE

Tableau 13. Thalamotomie MRgFUS vs placebo, ou absence d'intervention : données probantes d'efficacité et sécurité chez les patients souffrant de TE pharmaco résistants qui ne sont pas éligibles ou qui refusent la stimulation cérébrale profonde.

Evaluation de la certitude des résultats							Synthèse des résultats			
Nombre d'études	Schéma de l'étude	Risque de biais	Hétérogénéité	Caractère indirect	Imprécision	Autres considérations	Nombre de patients analysés		Effet	Niveau de qualité
							tcMRgFUS	Placebo		
Efficacité : sévérité des tremblements (mesurée à 3 mois ; pas de données comparatives à long terme)										
1	ECR	Sérieux ⁸⁹	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Aucune	56	20	Réduction de 47 % vs 0,1 % ; de 18,1 ± 4,8 à 9,6 ± 5,1 vs de 16,0 ± 4,4 à 15,8 ± 4,9 P<0,001	Modérée
Sécurité : effets indésirables (3-12 mois)										
1	ECR	Sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Aucune	56	20	Données comparatives (à 3 mois) tcMRgFUS vs sham ⁹⁰ : – paresthésie/engourdissement 14 vs 1 (25 vs 5 %) – troubles de la marche 9 vs 1 (16 vs 5 %) – dysmétrie des membres 5 vs 0 (9 vs 0 %) – sensation de déséquilibre 3 vs 0 (5 vs 0 %) Données non-comparatives : – paresthésies/engourdissements 21 (38 %) – troubles de la marche 20 (36 %) – malaise à la tête 17 (30 %), vertiges 12 (21 %)	Modérée
2	Cohorte prospective non comparative	Sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Cohorte prospective	35		Troubles de la marche 8 (22,9 %), engourdissements/trébuchements 6 (17,1 %), hémiparésie 5 (14,3 %).	Très faible

⁸⁹ En utilisant l'outil de la *Collaboration Cochrane* version 2, 1 ECR avec quelques préoccupations concernant le biais dans la mesure du résultat pour la période de 3 mois. Pour les résultats à long terme, le RoB est « élevé », car environ 100 % des patients sont passés de la GC à l'IG, puis tous les patients et les évaluateurs ont été libérés de l'insu. Les résultats à long terme sont affectés par un biais substantiel dû aux données manquantes (1 an : 7,8 % ; 2 ans : 11,8 % ; 3 ans : 31,5 %).

⁹⁰ Les quatre événements les plus fréquents sont rapportés pour toutes les études.

Evaluation de la certitude des résultats							Synthèse des résultats			
							40		Des EI liés à l'IRM (par exemple, vertiges (21,5 %), brûlures du cuir chevelu (16,4 %), nausées (8,4 %)) et à la thalamotomie (par exemple, faiblesse controlatérale (7,5 %)) sont survenus.	
Sécurité : effets indésirables graves (3-12mois)										
1	ECR	Sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Aucune	56	20	Données non comparatives : – Hypesthésie dense et permanente du pouce et de l'index dominants : 1 (1,7 %)	Modérée
2	Cohorte prospective non comparative	Sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Aucune	35		0 [0]	Très faible
							40		0 [0]	

Tableau 14. Thalamotomie MRgFUS vs SCP ou thalamotomie par RF : données probantes d'efficacité et sécurité chez les patients souffrant de TE pharmaco résistants.

Evaluation de la certitude des résultats							Synthèse des résultats			
Nombre d'études	Schéma de l'étude	Risque de biais	Hétérogénéité	Caractère indirect	Imprécision	Autres considérations	Nombre de patients analysés		Effet	Niveau de qualité
							tcMRgFUS	SCPou RF		
Efficacité : sévérité des tremblements (mesurée de 1 à 13 mois)										
2	Etude de cohorte comparative	Très sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Sérieux ⁹¹	Aucune	15	13 vs 57	– Pre : 54,9 vs 59,5 vs 64,4 – Post : 17,7 (55,7) vs 15,8 (62,8) vs 13,2 (79,5) All 3 groups: s.s. from baseline IG vs CGb: s.s.	Très faible
							23	19 vs 17	– 1 mois : 21 (91,3) vs 17 (89,5) vs 17 (100) – 12 mois : 18 (78,3) vs 16 (84,2) vs 12 (70,6) n.s. ⁹²	
Sécurité : effets indésirables (1-13 mois)										

⁹¹ La taille optimale de l'information n'a pas été atteinte.

⁹² Différences entre les groupes à 1 mois et 12 mois.

Evaluation de la certitude des résultats							Synthèse des résultats			
2	Etude de cohorte comparative	Très sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Aucune	15	13 vs 57	Les EI comprennent une variété d'événements neurologiques, physiques et liés au matériel, ainsi que des hémorragies. <ul style="list-style-type: none"> – 3 mois : moins d'hémorragies dans le groupe tcMRgFUS. Les patients du groupe tcMRgFUS ont eu tendance à avoir plus d'événements physiques résolus lors du suivi à 12 mois. – 12 mois : les patients tcMRgFUS ont généralement présenté moins d'événements neurologiques et liés au matériel que les patients DBS, à l'exception de la parasthésie. 	Très faible
							23	19 vs 17	<ul style="list-style-type: none"> – 1 mois : 3 (13,0) vs 1 (5,3) vs 10 (58,8) – 12 mois : 1 (4,4) vs 4 (21,1) vs 2 (11,8) 	
2	Etude de cohorte prospective non comparative	Sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Aucun	35	-	Par exemple ⁹³ : troubles de la marche 8 (22,9 %), engourdissements/trébuchements 6 (17,1 %), hémiparésie 5 (14,3 %), démarche instable 5 (14,3 %). 77,3 % des EI ont été résolus au cours du premier mois.	Très faible
							40	-	Des EI liés à l'IRM (par exemple, vertiges (21,5 %), brûlure du cuir chevelu (16,4 %), nausées (8,4 %)) et à la thalamotomie (par exemple, faiblesse controlatérale (7,5 %)) ont été observés dans le cadre de l'étude.	
Effets indésirables graves										
2	Etude de cohorte prospective non comparative	Sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Pas sérieux	Aucun	35	-	0 [0]	Très faible
							40	-	0 [0]	

⁹³ Les quatre événements les plus fréquents sont rapportés pour toutes les études.

Annexe 5. Tableau d'analyse critique des RS avec ou sans méta-analyse

Tableau 15. Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR des trois revues systématiques de la littérature avec méta-analyses.

Références	Miller <i>et al.</i> 2022 (34)	Agrawal <i>et al.</i> 2021 (33)	Mohamed <i>et al.</i> 2018 (32)
A-t-on fourni un plan « a priori » ?	Oui	Oui	Oui
Existait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?	Non (aucune précision sur les modalités d'extraction)	Oui	Oui
A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?	Oui	Oui	Oui
La nature d'une publication (exemple : littérature grise) a-t-elle servi de critère d'inclusion ?	Non	Oui (inclusion uniquement des articles en anglais)	Oui
Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues.	Oui pour la liste des études incluses (la liste des études exclues n'est pas fournie)	Oui pour la liste des études incluses (la liste des études exclues n'est pas fournie)	Oui pour la liste des études incluses (la liste des études exclues n'est pas fournie)
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Oui	Oui	Oui
La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?	Non	Oui	Non (utilisation d'une grille sans documentation)
La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?	Ne peut répondre, la qualité scientifique des études n'étant pas décrite	Oui	Oui
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Oui	Oui	Oui
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Non	Non	Non Possibilité de biais évoquée mais pas d'analyse statistique réalisée
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt
Qualité méthodologique globale	Faible	Faible	Moyenne

Annexe 6. Avis des parties prenantes

CNP de radiologie (G4)



**RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ
« Evaluation de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition
stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par imagerie par
résonance magnétique (MRgFUS) »**

Août 2024

Dans le cadre de l'évaluation de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM (MRgFUS) pour le traitement du tremblement essentiel (TE), la Haute Autorité de santé (HAS) souhaite recueillir le point de vue collectif des organismes professionnels et des associations de patients qui s'exprimeront en tant que « partie prenante » au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013.

A cet effet, nous vous adressons le rapport d'évaluation provisoire et le présent questionnaire, et vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à cette consultation.

- ✓ **Votre réponse devra refléter le point de vue général et collectif de votre organisme, et non la position individuelle de l'un de ses membres.** Ainsi, si vous confiez l'élaboration des réponses à un ou plusieurs membres de votre organisme, veuillez-vous assurer qu'ils n'ont pas, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels à faire valoir au détriment, ou en complément de ceux de votre organisme.
- ✓ Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire.
- ✓ Si vous estimez qu'une question dépasse le cadre de votre spécialité, vous pouvez l'indiquer en mentionnant « sans opinion » dans le cadre de réponse.
- ✓ Vos réponses seront intégralement reproduites dans la version finale du rapport que la HAS rendra publique à l'issue de sa validation. Jusqu'à cette échéance, les documents qui vous ont été transmis demeurent par conséquent strictement confidentiels.
- ✓ Enfin, nous vous rappelons que **les conclusions présentées dans le rapport qui vous a été adressé sont provisoires.** Elles vous ont été transmises pour vous permettre d'apporter tout commentaire qui pourrait éclairer les instances décisionnelles de la HAS. Les conclusions définitives seront publiées après examen du rapport d'évaluation par les instances de validation de la HAS.

Nous vous serons reconnaissants de nous retourner votre réponse par voie électronique avant le **10 septembre 2024**.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre point de vue et votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile (cheffe de projet en charge de cette évaluation : Huguette LHUILLIER-NKANDJEU).

REMARQUES GÉNÉRALES SUR LE RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

Q1 Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté et la lisibilité du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

Réponse :

Le rapport apparaît clair et lisible

Q2 Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la présentation des éléments de contexte (cf. chapitre 1 du document) ?

Réponse :

Les éléments du contexte sont bien représentés

Q3 Votre organisme aurait-il des commentaires concernant le niveau de transparence sur la méthode d'évaluation utilisée (cf. chapitre 2 du document) ?

Pour rappel, la méthode d'évaluation a été définie dans la note de cadrage¹ (en s'appuyant sur une analyse préliminaire de la littérature et le retour des organismes professionnels consultés) et validée par le collège de la HAS

Réponse :

La méthodologie est bien présentée

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3520474/fr/evaluation-de-l-ablation-unilaterale-de-cibles-cerebrales-en-condition-stereotaxique-a-l-aide-d-ultrasons-focalises-guides-par-irm-mrgfus-note-de-cadrage

EVALUATION DE L'ABLATION UNILATERALE DE CIBLES CEREBRALES EN CONDITION STEREOTAXIQUE A L'AIDE D'ULTRASONS FOCALISES GUIDES PAR IRM (MRgFUS)

- Q4 Selon votre organisme, le rapport provisoire d'évaluation reflète-t-il bien l'état des connaissances actuelles sur la place de la MRgFUS pour le traitement du tremblement essentiel (TE) pharmaco-résistants :
- a) dans la population de patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde (population A) ;
 - b) dans la population de patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde (population B) ?

Réponse :

Population A (patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde - SCP) :

Le rapport compare l'efficacité du MRgFUS à un placebo ou à l'absence d'intervention. Il souligne que le MRgFUS montre des bénéfices cliniques significatifs dans la réduction de la sévérité des tremblements, l'amélioration de l'incapacité fonctionnelle et de la qualité de vie pour ces patients. Ces conclusions sont en accord avec l'état actuel des connaissances, validant l'utilisation du MRgFUS comme une option non invasive pour les patients qui ne peuvent ou ne veulent pas recourir à la SCP. Les données de sécurité indiquent des effets secondaires principalement légers et gérables.

Population B (patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde - SCP) :

Le rapport compare le MRgFUS à la SCP ou à la radiochirurgie stéréotaxique (SRS). Il ressort que, bien que le MRgFUS soit efficace, la SCP reste le traitement de référence pour cette population, en raison de son adaptabilité et de la réversibilité des effets. Cependant, il est important de souligner que, dans la littérature actuelle, la distinction entre les patients éligibles et non éligibles à la SCP n'est pas systématiquement faite. En effet, de nombreux patients éligibles à la SCP expriment une forte préférence pour le MRgFUS, principalement en raison de la nature peu invasive de la procédure. Sur le plan de la sécurité, le MRgFUS présente l'avantage de ne comporter aucun risque opératoire, ce qui constitue un atout majeur par rapport à la SCP.

Par ailleurs, un aspect essentiel mentionné dans le rapport est l'absence de données précises sur la durée d'hospitalisation pour le MRgFUS. Bien que les articles ne traitent pas toujours de ce point, il est généralement admis que le MRgFUS ne nécessite pas d'hospitalisation, contrairement à la SCP, qui implique une intervention invasive et une hospitalisation. Cela renforce l'idée que le MRgFUS peut constituer une alternative de choix, même pour les patients éligibles à la SCP, grâce à ses avantages en termes de sécurité et de confort.

- Q5** Le traitement du TE par MRgFUS semble être actuellement établi dans la pratique. Néanmoins, l'existence d'un seul essai contrôlé randomisé et peu d'études comparatives affecte la disponibilité et la certitude des preuves. Votre organisme dispose-t-il de complément d'informations sur l'utilisation des techniques chirurgicales notamment la MRgFUS :
- a) dans la population A ;
 - b) dans la population B ?

Réponse :

Bien que le traitement du tremblement essentiel (TE) par MRgFUS soit actuellement bien établi dans la pratique clinique, il est vrai que la disponibilité des preuves est limitée par l'existence d'un seul essai contrôlé randomisé et par le nombre restreint d'études comparatives. Cela s'explique en partie par les difficultés éthiques à conduire de tels essais dans cette indication.

Dans la **population A** (patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde), il serait éthiquement problématique de randomiser les patients, sachant qu'ils ne sont pas éligibles à d'autres options chirurgicales comme la SCP. Il en va de même pour la **population B**, où les patients, bien que théoriquement éligibles à la SCP, expriment souvent une préférence prédéfinie pour une option moins invasive comme le MRgFUS ou sont orientés vers cette option par le clinicien, car plus adaptée cliniquement. Proposer une randomisation dans ces contextes serait difficile, car cela irait à l'encontre du libre choix des patients et de la réalité clinique, où certains patients bénéficieraient mieux de MRgFUS et d'autres de SCP.

De plus, avec plusieurs milliers de patients déjà traités par MRgFUS dans le monde, sans que des effets secondaires graves n'aient été largement rapportés, il semble éthiquement complexe de justifier la mise en place de nouveaux essais randomisés. La sûreté de la technique étant bien connue, les professionnels de santé et les patients sont de plus en plus réticents à participer à des études dans ce cas.

- Q6** Votre organisme aurait-il des compléments d'informations à apporter ou des commentaires à formuler au sujet de la description des conditions de réalisation de la MRgFUS issue de ce travail (cf. chapitre 3.6 du document)
- a) modalités techniques;
 - b) formation et expériences des opérateurs ;
 - c) courbe d'apprentissage ?

Réponse :

a) Modalités techniques

La procédure de thalamotomie par MRgFUS est bien définie, comprenant des éléments techniques comme l'ExAblate Neuro®, qui est composé de plusieurs composants critiques pour garantir la précision et la sécurité du traitement. Le dispositif comprend un casque transdural intégrant 1 024 et non 1024 éléments de transducteur, une console de commande, et un mécanisme de refroidissement. L'ensemble de la procédure se fait dans le service d'imagerie sous contrôle de l'IRM. Le traitement utilise l'imagerie IRM en temps réel pour surveiller la procédure et assurer la sécurité du patient. L'IRM sert à localiser la cible, à la positionner et pour le contrôle technique de la procédure. Un scanner préalable pour calcul de la densité osseuse est également nécessaire. La durée totale de la procédure est d'environ trois heures, bien que parfois la durée puisse être réduite. Le patient reste en permanence sur la table de l'IRM et est légèrement ressorti du tunnel à des intervalles réguliers pour le contrôle. La lésion réalisée est confirmée sur une IRM de contrôle immédiate. Le patient rentre chez lui le jour même après une surveillance courte. La procédure MRgFUS ne nécessite pas un bilan pré-interventionnel spécifique en hospitalisation. Le bilan peut être fait en ambulatoire ou en hospitalisation de jour ou de semaine, selon l'état clinique du patient.

Avant chaque journée de traitement un contrôle technique sur un fantôme IRM est réalisé pour la sécurité de la procédure. Il est également important de noter que cette technologie a reçu l'approbation du marquage CE, validant ainsi son usage dans les pays de l'Union Européenne.

Le rapport de densité du crâne (rapport entre l'os cortical et l'os spongieux) $<0,40$ n'est pas une contre-indication stricte, des bons résultats étaient obtenus pour des SDR inférieurs par des équipes entraînées, et les indications devraient être discuté au cas par cas.

La thalamotomie bilatérale (à distance) est aujourd'hui marquée CE.

Anticoagulation ou anti-agrégation sont des contre-indications si ne peuvent pas être arrêtés autour de la procédure

b) Les opérateurs : composition de l'équipe

L'équipe est constituée d'un neurochirurgien, un neurologue, un neuroradiologue, ainsi que des manipulateurs de radiologie jouant chacun un rôle crucial.

c) Courbe d'apprentissage

La courbe d'apprentissage est importante. Actuellement le fournisseur organise la formation de nouveaux centres et accompagne sur place au moins 15 traitements avant certifier l'équipe.

Q7

Votre organisme aurait-il des compléments d'informations à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 5 du document) ?

Réponse :

Efficacité clinique : La thalamotomie par MRgFUS a montré des résultats cliniques positifs, en particulier chez les patients atteints de tremblement essentiel résistant aux traitements médicamenteux. Les conclusions mettent en avant une réduction significative de la sévérité des tremblements, ainsi qu'une amélioration de l'incapacité fonctionnelle et de la qualité de vie des patients.

Sécurité : Bien que les effets secondaires mineurs tels que les paresthésies ou les troubles de la marche soient mentionnés, aucun effet indésirable grave n'a été largement rapporté dans les études incluses. Ces résultats renforcent la place de la MRgFUS comme une alternative sûre, en particulier pour les patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde (SCP) mais aussi pour ceux qui ont une forte préférence personnelle ou par rapport à leur état clinique vers cette technique. Il est à noter l'importance de la courbe d'apprentissage ainsi que des éléments autour de la procédure, tels que le bon choix de la cible permettant de réduire considérablement ces effets. En effet cette technique doit être réalisée dans les centres spécialisés avec une expertise dans le traitement du tremblement essentiel. Il faut noter également que des évolutions dans le logiciel fournisseur ainsi que dans la formation permettent de réduire les effets secondaires.

Concernant les recommandations du rapport

Conduire des études à long terme pour mieux évaluer la durabilité des effets de la MRgFUS sur la réduction des tremblements et la sécurité du traitement :

Il est effectivement intéressant de disposer de plus de données à long terme pour évaluer la durabilité des effets de la MRgFUS. Cependant, avec déjà plusieurs milliers de patients traités à travers le monde, la plupart des résultats indiquent une persistance des bénéfices cliniques sur plusieurs années (études jusqu'à 4 ans de suivi publiées), avec des effets secondaires mineurs et peu fréquents. La mise en place de registres de suivi à long terme serait une voie idéale pour continuer à recueillir ces données tout en respectant l'éthique clinique.

Réaliser des essais comparatifs randomisés, en se concentrant sur la comparaison directe de la thalamotomie MRgFUS chez les patients éligibles à la SCP afin de clarifier les avantages et les risques relatifs de chaque traitement :

Bien que les essais randomisés soient généralement considérés comme la norme pour évaluer l'efficacité des traitements, leur mise en œuvre dans ce contexte est complexe sur le plan éthique. Dans la population éligible à la SCP, de nombreux patients manifestent une préférence pour des traitements moins invasifs, comme la MRgFUS, ce qui rend difficile de proposer une randomisation entre ces deux options. De plus, la sécurité et l'efficacité de la MRgFUS étant déjà bien établies, il est délicat de justifier de nouvelles études randomisées. Une approche pragmatique basée sur les préférences des patients, combinée à des études observationnelles comparatives, pourrait être une alternative.

Standardiser les protocoles de traitement et de suivi pour minimiser les biais et améliorer la comparabilité des études futures :

La standardisation des protocoles est une recommandation pertinente. Elle est aidée par une formation homogène des centres. Cependant, les centres pratiquant la MRgFUS dans le monde entier ont souvent des pratiques adaptées aux spécificités locales, ce qui peut compliquer cette harmonisation. Il serait judicieux de mettre en place une harmonisation à l'échelle française pour mieux coordonner les protocoles de traitement et de suivi, afin de minimiser les biais et améliorer la comparabilité des résultats des différentes études. Les aspects qui seront importants à considérer dans cette harmonisation sont notamment les techniques de l'imagerie pour le choix pertinent de la cible du traitement, ainsi que pour le contrôle et le suivi lésionnel.

Évaluer la sécurité à long terme via de grandes études basées sur des registres pour mieux comprendre les risques associés à la MRgFUS et améliorer la gestion des complications potentielles :

Les registres de suivi, comme mentionné précédemment, seraient un excellent moyen de recueillir des données à long terme sur la sécurité de la MRgFUS. L'expérience accumulée jusqu'à présent montre que les risques graves sont rares. Toutefois, des études de plus grande envergure basées sur des registres offriraient une meilleure compréhension des complications potentielles et permettraient d'améliorer encore la gestion de la sécurité des patients.

En résumé, ces recommandations sont pertinentes, mais certaines contraintes éthiques et pratiques doivent être prises en compte, notamment pour les essais randomisés. Des approches pragmatiques et la mise en place de registres de suivi à long terme dans le contexte clinique pourraient fournir les réponses nécessaires tout en respectant les besoins des patients et les réalités cliniques.

Q8 Selon votre organisme, quelles actions ou mesures pourraient être prises pour donner suite à ce rapport d'évaluation afin d'améliorer les résultats cliniques de la MRgHUS dans le traitement du TE ?

Réponse :

Pour donner suite à ce rapport d'évaluation et améliorer les résultats cliniques de la MRgFUS dans le traitement du tremblement essentiel (TE), plusieurs actions et mesures pourraient être envisagées :

1. **Renforcement du suivi à long terme des patients :**
Il serait essentiel de mettre en place des registres pour suivre les patients traités par MRgFUS sur le long terme. Cela permettrait de recueillir des données précises sur l'efficacité et la sécurité du traitement au-delà des premières années post-intervention. Les registres offriraient également une base de données solide pour analyser les résultats dans différents contextes cliniques.
2. **Harmonisation des protocoles de traitement et de suivi :**
Standardiser les techniques de l'imagerie pour le choix de la cible thérapeutique, les protocoles de traitement de la MRgFUS dans les différents centres pratiquant cette technique ainsi que le suivi (clinique et par imagerie) pourraient minimiser les variations de résultats et améliorer la comparabilité des études.
3. **Formation continue des opérateurs :**
Une formation continue et spécifique pour les professionnels réalisant des interventions MRgFUS est cruciale pour maintenir un haut niveau de compétence. En plus de cela, la mise en place de partage d'expérience entre les centres pratiquant cette technique pourrait améliorer les performances cliniques et réduire les risques associés.
4. **Diversification des études cliniques avec un plus grand nombre de patients et des sous-groupes :**
Augmenter le nombre de patients inclus dans les cohortes et veiller à inclure des sous-groupes variés (en termes d'âge, de sexe, de comorbidités, etc.) permettraient d'identifier les facteurs prédictifs de succès et d'éventuelles complications.
5. **Mise en place d'une évaluation pragmatique des traitements :**
En raison des contraintes éthiques liées à la réalisation d'essais randomisés, une approche pragmatique basée sur les préférences des patients et une évaluation rigoureuse des résultats via des études observationnelles pourrait être envisagée. Cela permettrait d'évaluer l'efficacité de la MRgFUS par rapport à d'autres techniques, comme la SCP, tout en respectant les choix des patients.
6. **Communication et sensibilisation :**
Il serait utile d'améliorer la communication auprès des patients et des professionnels de santé sur les bénéfices et les risques de la MRgFUS. Des campagnes d'information pourraient être menées pour informer les professionnels et les patients sur cette option, particulièrement pour ceux qui sont éligibles à la SCP mais hésitent à subir une intervention plus invasive.

Ces actions permettraient non seulement d'améliorer les résultats cliniques de la MRgFUS, mais aussi de renforcer la confiance des patients et des professionnels de santé dans cette technique.

REMARQUES LIBRES

R1 | Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

REMARQUES GÉNÉRALES SUR LE RAPPORT PROVISOIRE D'ÉVALUATION

Q1 Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté et la lisibilité du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

Réponse :

Le document est clair et très facilement lisible

Q2 Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la présentation des éléments de contexte (cf. chapitre 1 du document) ?

Réponse :

Dans le chapitre 1.1.1

Il est préférable

- d'utiliser le terme « syndrome parkinsonien » plutôt que celui de « parkinsonisme »
- d'écrire « il peut se manifester par un tremblement postural, cinétique, associé chez certains patients à un tremblement présent au repos » plutôt que « il est possible de le décrire comme un tremblement... et également comme un tremblement sporadique. »

Dans le chapitre 1.1.3, il faudrait préciser que certains patients perdent leur autonomie du fait de l'impossibilité de s'alimenter, de boire, voire de s'habiller et se laver seuls du fait du tremblement.

Dans le chapitre 1.2

Le terme « lésion » ou « destruction » unilatérale de cibles semble préférable au terme « ablation »

1.2.1 : il faudrait écrire ii) « noyau sous thalamique » (et non pas « sous thalamus »)

Dans le chapitre 1.1.4 (page 9) : il est faux de dire que la radiochirurgie est « une technique invasive intracrânienne ».

La phrase « Ces deux modalités de traitement suppriment efficacement le tremblement mais nécessitent une intervention intracrânienne » est donc inexacte

Par contre la thalamotomie par radiofréquence et la stimulation cérébrale profonde nécessitent toutes deux une intervention intracérébrale.

Il serait plus judicieux de différencier les techniques dites invasives (Stimulation cérébrale profonde et Thalamotomie par Radio Fréquence ou LITT), des techniques sans craniotomie comme la radiochirurgie par Gammaknife ou la MRgFUS)

P 10 : Il y a 5 Centres en France (Marseille (avec 2 machines), Lille, Paris, Toulouse et Lyon)

Q3 **Votre organisme aurait-il des commentaires concernant le niveau de transparence sur la méthode d'évaluation utilisée (cf. chapitre 2 du document) ?**

Pour rappel, la méthode d'évaluation a été définie dans la note de cadrage¹ (en s'appuyant sur une analyse préliminaire de la littérature et le retour des organismes professionnels consultés) et validée par le collège de la HAS

Réponse :

- Nous n'avons pas de commentaires concernant la transparence de la méthodologie.
- Cependant, notre organisme s'interroge sur les deux populations identifiées dans ce rapport (Population A correspondant à des patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde et Population B correspondant à des patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde). En effet, les patients refusant la stimulation cérébrale profonde ne sont pas pour autant inéligibles à celle-ci, mais peuvent faire le choix du MRgFUS en raison de sa plus grande simplicité de réalisation et du recours à une technique sans craniotomie. Par ailleurs, les patients qui ont une contre-indication à la Stimulation cérébrale profonde peuvent avoir des pathologies qui contre indiquent également certaines autres techniques dont la MRgFUS (contre-indications à la stéréotaxie notamment : patients porteurs d'un stimulateur cardiaque non IRM compatible, certains patients ayant une importante atrophie cérébrale). Il n'y a donc pas à notre sens deux populations différentes d'un point de vue phénotypique.
- A noter également que dans le domaine du traitement chirurgical des pathologies du mouvement, les études en double ou même simple aveugle ne peuvent pas être réalisées, et que par exemple la stimulation cérébrale profonde dans le traitement du tremblement essentiel n'a pas fait l'objet (à notre connaissance) de ce type d'études.

EVALUATION DE L'ABLATION UNILATERALE DE CIBLES CEREBRALES EN CONDITION STEREOTAXIQUE A L'AIDE D'ULTRASONS FOCALISES GUIDES PAR IRM (MRgFUS)

Q4 **Selon votre organisme, le rapport provisoire d'évaluation reflète-t-il bien l'état des connaissances actuelles sur la place de la MRgFUS pour le traitement du tremblement essentiel (TE) pharmaco-résistants :**

- a) dans la population de patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde (population A) ;
- b) dans la population de patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde (population B) ?

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3520474/fr/evaluation-de-l-ablation-unilaterale-de-cibles-cerebrales-en-condition-stereotaxique-a-l-aide-d-ultrasons-focalises-guides-par-irm-mrgfus-note-de-cadrage

Réponse :

Le document reflète bien les données de la littérature.

Peu d'études comparatives existent, mais la pratique des spécialistes des mouvements anormaux conduit à insister

- sur les contre-indications et la lourdeur de réalisation de la Stimulation cérébrale profonde, qui pénalisent certains patients atteints de tremblement essentiel qui ne peuvent pas en bénéficier ou qui ne peuvent pas l'envisager, compte tenu de sa lourdeur
- sur les complications de la stimulation cérébrale profonde à court ou moyen termes, liées notamment à la présence de matériel étranger au niveau cérébral ;
- sur la simplicité du traitement par MRgFUS qui le rend beaucoup plus acceptable pour les patients.

Q5 Le traitement du TE par MRgFUS semble être actuellement établi dans la pratique. Néanmoins, l'existence d'un seul essai contrôlé randomisé et peu d'études comparatives affecte la disponibilité et la certitude des preuves. Votre organisme dispose-t-il de complément d'informations sur l'utilisation des techniques chirurgicales notamment la MRgFUS :

- a) dans la population A ;**
- b) dans la population B ?**

Réponse :

Pas dans le cadre d'essai randomisé.

Pour rappel : dans le domaine du traitement chirurgical des pathologies du mouvement, les études en double ou même simple aveugle ne peuvent pas être réalisées, et par exemple la stimulation cérébrale profonde dans le traitement du tremblement essentiel n'a pas fait l'objet (à notre connaissance) de ce type d'études.

Cette technique est actuellement utilisée dans un seul centre français (Pitié Salpêtrière).

L'expérience de ce centre confirme

- la simplicité du traitement lorsqu'il est réalisé par une équipe habituée aux techniques de stéréotaxie et de stimulation cérébrale profonde,
- sa très bonne acceptabilité par les patients,
- une très bonne efficacité clinique du traitement par MRgFUS similaire à l'expérience de ce centre en stimulation cérébrale profonde,
- un profil d'effets secondaires similaire à celui rapporté dans la littérature.

Par ailleurs, les études médico économiques, qui sont en faveur de la MRgFUS, ne semblent pas avoir été évaluées dans votre analyse ?

- Q6** **Votre organisme aurait-il des compléments d'informations à apporter ou des commentaires à formuler au sujet de la description des conditions de réalisation de la MRgFUS issue de ce travail (cf. chapitre 3.6 du document)**
a) modalités techniques;
b) formation et expériences des opérateurs ;
c) courbe d'apprentissage ?

Réponse :

Notre organisme adhère totalement à la nécessité de la réalisation de cette technique (indications, et réalisation pratique) par des équipes spécialisées et formées.

Ces équipes doivent avoir une expérience d'une part dans le domaine du tremblement essentiel, et d'autre part dans le domaine des traitements stéréotaxiques des mouvements anormaux

Cette technique doit être développée dans des centres où les autres techniques de traitement chirurgical du tremblement essentiel sont disponibles, ce qui permettra de garantir la compétence de l'équipe médico-chirurgicale et la possibilité pour les patients d'avoir une information sur l'ensemble des techniques et d'effectuer un choix éclairé.

- Q7** **Votre organisme aurait-il des compléments d'informations à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 5 du document) ?**

Réponse :

Notre organisme pense à la lumière des publications et de l'expérience des équipes françaises et étrangères que la MRgFUS doit être considérée parmi les techniques disponibles pour le traitement du tremblement essentiel, et doit être discutée au même titre que les autres techniques pour chaque patient.

- Q8** **Selon votre organisme, quelles actions ou mesures pourraient être prises pour donner suite à ce rapport d'évaluation afin d'améliorer les résultats cliniques de la MRgFUS dans le traitement du TE ?**

Réponse :

- Sélection des patients par des équipes pluridisciplinaires (Neurologues spécialistes des mouvements anormaux et neurochirurgiens habitués aux techniques stéréotaxiques)
- Recueil des données standardisées et suivi évolutif pour les premiers patients qui seront traités en France
- Proposer une étude randomisée comparant thalamotomie par radiochirurgie (gammaknife) et MRgFUS.

REMARQUES LIBRES

R1 | **Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?**

Réponse :

Notre organisme est tout à fait favorable au remboursement et au développement de la MRgFUS en France. Ceci est justifié par les données de la littérature actuelle, et par les difficultés d'accès à la SCP et à ses contre-indications

**RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ
« Evaluation de l'ablation unilatérale de cibles cérébrales en condition
stéréotaxique à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par imagerie par
résonance magnétique (MRgFUS) »**

Août 2024

**REMARQUES GÉNÉRALES SUR LE RAPPORT PROVISOIRE
D'ÉVALUATION**

Q1 | **Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté et la lisibilité du rapport provisoire qui lui a été adressé ?**

Réponse : il n'y a aucune mention concernant la réponse à la question posée le 19 mai 2022 : allez-vous accepter la création de l'acte proposé par le CNP de Neurochirurgie?

Q2 | **Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la présentation des éléments de contexte (cf. chapitre 1 du document) ?**

Réponse :

Le Chapitre 1.1.4 est marqué par plusieurs erreurs concernant la (Neuro)Radiochirurgie.

La Radiochirurgie ne nécessite pas de craniotomie, pas "d'intervention intracrânienne" contrairement à la lésion par radiofréquence. En terme d'invasivité, la Radiochirurgie est identique à la MRgFUS.

Il existe 6 Gamma-Knife en France : 2 à Marseille, 1 à Lille, 1 à Paris, 1 à Toulouse, 1 à Lyon). Sans pouvoir donner de chiffres précis, il apparaît qu'il y a plus d'actes de Radiochirurgie que de Stimulation Cérébrale Profonde pour le traitement du Tremblement Essentiel (données des centres experts Lille-Marseille et données du registre de Neurochirurgie sur la SCP)

Q3 | **Votre organisme aurait-il des commentaires concernant le niveau de transparence sur la méthode d'évaluation utilisée (cf. chapitre 2 du document) ?**

Pour rappel, la méthode d'évaluation a été définie dans la note de cadrage (en s'appuyant sur une analyse préliminaire de la littérature et le retour des organismes professionnels consultés) et validée par le collège de la HAS

Réponse : Non

EVALUATION DE L'ABLATION UNILATERALE DE CIBLES CEREBRALES EN CONDITION STEREOTAXIQUE A L'AIDE D'ULTRASONS FOCALISES GUIDES PAR IRM (MRgFUS)

Q4 | **Selon votre organisme, le rapport provisoire d'évaluation reflète-t-il bien l'état des connaissances actuelles sur la place de la MRgFUS pour le traitement du tremblement essentiel (TE) pharmaco-résistants :**

- a) dans la population de patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde (population A) ;**
- b) dans la population de patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde (population B) ?**

Réponse :

Le rapport provisoire reflète bien l'état de l'art.

- Q5** Le traitement du TE par MRgFUS semble être actuellement établi dans la pratique. Néanmoins, l'existence d'un seul essai contrôlé randomisé et peu d'études comparatives affecte la disponibilité et la certitude des preuves. Votre organisme dispose-t-il de complément d'informations sur l'utilisation des techniques chirurgicales notamment la MRgFUS :
- a) dans la population A ;
 - b) dans la population B ?

Réponse : Nous vous soumettons la lecture de ces quatre références bibliographiques qui n'indiquent pas forcément de supériorité d'un traitement par rapport à un autre, pas de différence majeure dans les lésions par US ou rayons Gamma ; ainsi que les raisons qui ont induit le développement de la technique de lésion par MRgFUS.

Radical thalamotomy for essential tremor: state of the art, current challenges and future directions.

Iorio-Morin C, Mathieu D, Franzini A, Hodaie M, Villeneuve SA, Hamel A, Lozano AM. Expert Rev Neurother. 2024 Jun;24(6):597-605. doi: 10.1080/14737175.2024.2351512.

A Systematic Review Comparing Focused Ultrasound Surgery With Radiosurgery for Essential Tremor.

Kondapavulur S, Silva AB, Molinaro AM, Wang DD. Neurosurgery. 2023 Sep 1;93(3):524-538. doi: 10.1227/neu.0000000000002462.

Adoption of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: why so much fuss about FUS?

Iorio-Morin C, Hodaie M, Lozano AM. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 May;92(5):549-554. doi: 10.1136/jnnp-2020-324061.

A magnetic resonance imaging, histological, and dose modeling comparison of focused ultrasound, radiofrequency, and Gamma Knife radiosurgery lesions in swine thalamus.

Elias WJ, Khaled M, Hilliard JD, Aubry JF, Frysinger RC, Sheehan JP, Wintermark M, Lopes MB. J Neurosurg. 2013 Aug;119(2):307-17. doi: 10.3171/2013.5.JNS122327.

- Q6** Votre organisme aurait-il des compléments d'informations à apporter ou des commentaires à formuler au sujet de la description des conditions de réalisation de la MRgFUS issue de ce travail (cf. chapitre 3.6 du document)
- a) modalités techniques ;
 - b) formation et expériences des opérateurs ;
 - c) courbe d'apprentissage ?

Réponse : non

Q7 | **Votre organisme aurait-il des compléments d'informations à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 5 du document) ?**

Réponse :

Il nous semble exister, dans les remarques de conclusion, un décalage entre certaines propositions et la réalité. Par exemple, la proposition d'un essai randomisé SCP vs MRgFUS alors que cela ne s'adresse pas aux mêmes patients.

Discuter de cette perspective alors que des patients français vont actuellement se faire traiter par MRgFUS à l'étranger paraît un peu absurde. Il faudrait donc commencer par le début : pouvoir accéder à ce type de traitement sur le territoire!

Il pourrait néanmoins être plus utile de faire un essai randomisé Radiochirurgie vs MRgFUS dans ce cadre nosologique puisque ces deux techniques ont les mêmes indications.

Q8 | **Selon votre organisme, quelles actions ou mesures pourraient être prises pour donner suite à ce rapport d'évaluation afin d'améliorer les résultats cliniques de la MRgHUS dans le traitement du TE ?**

Réponse : *Création de l'acte, hiérarchisation et identification d'un GHM correspondant, qui permettraient aux équipes de Neurochirurgie Fonctionnelle les plus impliquées dans la prise en charge de ces pathologies de s'équiper de cette technologie.*

REMARQUES LIBRES

R1 Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

Nous souhaitons par ailleurs insister sur le fait que cet acte, bien que chirurgical, ne nécessite pas d'incision ni même de ponction. De ce fait, certains spécialistes non neurochirurgiens semblent déjà vouloir s'approprier cette technique. Cela nous paraît potentiellement délétère pour les patients car nous estimons que de créer une lésion cérébrale à visée thérapeutique ("faire un trou dans un cerveau" d'une façon plus triviale) doit être un acte devant se pratiquer sous la responsabilité d'un neurochirurgien, quelle qu'en soit la méthode. Il en existe en effet plusieurs à l'heure actuelle : thermocoagulation ou thermothérapie laser sur une électrode intracérébrale, radiochirurgie ; techniques qui sont toutes réalisées par des équipes spécialisées en Neurochirurgie Fonctionnelle et Stéréotaxique, équipes qui possèdent non seulement une autorisation de Neurochirurgie mais également une autorisation complémentaire de Neurochirurgie fonctionnelle (article R6123-100 du Code de la Santé Publique). Au-delà de considérations purement techniques, l'indication et les modalités d'un traitement de ce type sont bien du ressort de la Neurochirurgie de par la nécessité d'une connaissance, entre autres, de l'anatomie topographique et fonctionnelle du cerveau, des alternatives thérapeutiques et de la possibilité de combiner différents traitements, et surtout des risques fonctionnels de ces traitements. Nous souhaitons donc que soit reconnu, de façon réglementaire, que toutes ces techniques visant à créer une lésion du système nerveux central, ne puissent être réalisées que sous la responsabilité (non exclusive), d'un Neurochirurgien. L'objectif est de maintenir la qualité et la sécurité de la prise en charge de ces patients présentant des pathologies du système nerveux dont les traitements non médicamenteux restent complexes et auxquels seules ces équipes de Neurochirurgie fonctionnelle sont coutumières.

PRÉFÉRENCES ET VALEURS DES PATIENTS

Expérience vécue

Q1 | **Comment le tremblement essentiel impacte-t-il les activités quotidiennes des patients ?**

Réponse :il complique tous les gestes simples de la vie quotidienne : se brosser les dents, se maquiller, manger, tenir un verre, mettre une clé dans une serrure, remplir un chèque, écrire, bricoler....

Q2 | **Quel est l'impact global du tremblement essentiel sur la qualité de vie des patients ?**

Réponse :Il impacte la vie sociale et déclenche très souvent une phobie sociale : peur du regard des autres, peur de passer pour un alcoolique ou un drogué en manque et tant que l'on cherche à le cacher il empêche de vivre, tout simplement. Une fois assumé, une fois que l'on a osé dire qu'on était atteint de TE, le regard des autres change et on ressent un mieux-être. Le tremblement du chef est sans doute très difficile à vivre car on le voit, on ne peut pas avoir des stratégies pour le cacher.

Le choix d'un métier est impacté, tous les métiers ne sont pas « compatibles » avec le tremblement.

Q3 | **Comment l'accompagnement des patients atteints de TE affecte-t-il les proches et les aidants ?**

Pour les proches, ils sont là pour aider dans les gestes du quotidien quand le TE devient très invalidant : couper des légumes, servir à boire... Mais pour les proches la difficulté vient aussi du fait que cette maladie peut être héréditaire ou génétique, ce qui entraîne des angoisses. Le malade culpabilise aussi d'avoir cette maladie et craint de le transmettre à ses enfants, et, ou, à ses petits-enfants. Il est souvent utile pour le malade atteint de TE de consulter un psy car la famille ne comprend pas toujours ce que cela implique au quotidien

Thérapies

- Q4** | **Quels sont les traitements qui sont actuellement les plus utilisés pour le tremblement essentiel et quel sont leurs impacts sur les symptômes et sur la qualité de vie des patients ?**
- a) dans la population de patients inéligibles ou refusant la stimulation cérébrale profonde (pop A) ;
 - b) dans la population de patients éligibles à la stimulation cérébrale profonde (pop B) ?

Pour répondre à cette question, nous ne pouvons que nous appuyer sur les réponses faites sur facebook : les principaux remèdes, les plus courants sont le propranolol qui, dans l'ensemble donne de bons résultats si le tremblement est modéré, il y a aussi l'épitomax qui est un anti épileptique et qui peut avoir de très graves effets secondaires (glaucome, urgences psychiatriques)

- Q5** | **Les patients atteints de TE rencontrent-ils des difficultés pour accéder aux thérapies nécessaires ? Peuvent-ils bénéficier de toutes les options de traitement disponibles ?**

L'errance diagnostic est un réel problème : il faut que le médecin traitant accepte de diriger vers un neurologue et il faut que ce neurologue connaisse la maladie, ce qui est souvent loin d'être le cas. Il faut aussi que le neurologue conseillé accepte de nouveaux patients : exemple d'une adhérente vivant au Mans qui a dû aller consulter à Nantes..Le parcours est rendu difficile du fait de manque de praticiens et de la situation géographique des patients et des neurologues. Cela peut inciter à aller vers des médecines parallèles.

ABLATION UNILATERALE DE CIBLES CEREBRALES EN CONDITION STERÉOTAXIQUE A L'AIDE D'ULTRASON FOCALISES GUIDES PAR IRM (MRgFUS)

- Q6** | **Selon votre association, quel est l'avis des patients et leur degré de connaissance sur la procédure MRgFUS ou d'autres interventions chirurgicales pour le tremblement essentiel ?**

Grâce à notre site et au Facebook, grâce aussi à des émissions de santé sur le sujet à la radio ou à la télé, ils sont relativement bien informés sur les nouvelles interventions. Le tout c'est de pouvoir joindre La Salpêtrière pour un rendez-vous. L'exemple que j'ai choisi précédemment de notre adhérente, montre qu'elle a attendu 2 ans avant de pouvoir avoir une date d'intervention. Mais beaucoup de confusions encore entre HIFU et Gamma Knife par exemple.

Q7 Selon votre association, la décision de suivre le traitement MRgFUS est-elle difficile à prendre par les patients ? Comment la connaissance des risques et bénéfices potentiels pèse-t-elle sur cette décision ?

A vrai dire, lorsque le TE empêche de vivre, la décision vient facilement : pour ce qui est des risques et bénéfices potentiels, seuls les médecins qui opèrent peuvent en parler. Celles et ceux qui ont subi l'intervention font des retours positifs sur facebook mais il semble que des problèmes de pile perdurent avec la SCP.

Q8 Quelle sont les retours d'expérience des patients traités par la procédure MRgFUS, recueillis par votre association ?

Très positifs et de plus en plus par rapport au début.

Q9 Votre association aurait-elle des compléments d'informations à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 5 du document) ?

Ce qui ressort c'est le manque d'information notamment au niveau de La Salpêtrière, information concernant le déroulé de l'intervention notamment avant. Une de nos adhérentes suggère une fiche explicative venant de l'hôpital et listant ce qu'est un bilan pré opératoire : elle a regretté d'apprendre qu'elle devait avoir un bilan dentaire (difficulté de trouver un dentiste), qu'elle devait subir un électromyogramme et on ne lui avait pas dit qu'elle aurait le crâne rasé. Une fiche explicative serait la bienvenue.

REMARQUES LIBRES

R1 | **Votre association a-t-elle d'autres remarques à formuler sur la version provisoire du rapport d'évaluation ?**

C'est une très bonne chose de s'intéresser à nous : nous sommes très peu à tenir l'association et on parle très peu, voire pas du tout du TE alors qu'il touche une personne sur 200 !

Références bibliographiques

- Hopfner F, Deuschl G. Managing essential tremor. *Neurotherapeutics* 2020;17(4):1603-21. <https://dx.doi.org/10.1007/s13311-020-00899-2>
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, *et al.* Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33(1):75-87. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27121>
- Crawford P, Zimmerman EE. Tremor: Sorting through the differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2018;97(3):180-6.
- Louis ED. The evolving definition of essential tremor: What are we dealing with? *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46(Suppl 1):S87-S91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.004>
- Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, Tan EK. Essential tremor. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):83. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00314-w>
- McGurn M, Delgado N, Hernandez N, Louis ED. The progression of essential tremors: Illustrative videos. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2021;11:11. <https://dx.doi.org/10.5334/tohm.608>
- Putzke JD, Whaley NR, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(11):1235-7. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.086579>
- Song P, Zhang Y, Zha M, Yang Q, Ye X, Yi Q, Rudan I. The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. *J Glob Health* 2021;11:04028. <https://dx.doi.org/10.7189/jogh.11.04028>
- Louis ED, McCreary M. How common is essential tremor? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2021;11:28. <https://dx.doi.org/10.5334/tohm.632>
- European academy of neurology, Deuschl G, Beghi E, Varga T. The burden of neurological diseases on Europe. Fact sheet. Vienna: ean; 2019. https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/ean/research/Fact_sheet_about_neurological_diseases_Europe_06112019.pdf
- Antonazzo IC, Conti S, Rozza D, Fornari C, Eteve-Pitsaer C, Paris C, *et al.* Time trends in the incidence of essential tremor: Evidences from UK and France primary care data. *Front Neurol* 2022;13:987618. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.987618>
- Moro E. Du nouveau dans le traitement du tremblement essentiel. *Actualités pharmaceutiques* 2022;61(620):42-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2022.09.014>
- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, Jr., *et al.* Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;64(12):2008-20. <https://dx.doi.org/10.1212/01.Wnl.0000163769.28552.Cd>
- American Academy of neurology. Update: treatment of essential tremor. AAN Summary of Evidence-based Guideline for clinicians. Minneapolis: AAN; 2011.
- American Academy of neurology. Treatments for essential tremor. AAN Guideline summary for patients and their families. Minneapolis: AAN; 2011. <https://www.aan.com/globals/axon/assets/2585.pdf>
- Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, *et al.* A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013;369(7):640-8. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300962>
- Vingerhoets FJ, Burkhard PR. Résistances thérapeutiques dans les mouvements anormaux. *Rev Med Suisse* 2012;8(339):926-9.
- Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, *et al.* Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol* 2013;260(3):714-40. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6628-x>
- Chopra A, Klassen BT, Stead M. Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1859-65. <https://dx.doi.org/10.2147/ndt.S32342>
- Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, Jr., *et al.* Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;77(19):1752-5. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318236f0fd>
- Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25(11):1550-9. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.23195>
- Giammalva GR, Maugeri R, Umana GE, Paolini F, Bonosi L, Meccio F, *et al.* DBS, tcMRgFUS, and gamma knife radiosurgery for the treatment of essential tremor: a systematic review on techniques, indications, and current applications. *J Neurosurg Sci* 2022;66(6):476-84. <https://dx.doi.org/10.23736/s0390-5616.22.05524-2>
- Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, *et al.* Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord* 2017;32(8):1165-73. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26997>
- Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Comparative evaluation of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95(4):279-86. <https://dx.doi.org/10.1159/000478866>
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deuschl G, Schwingenschuh P. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Tremor, S2k-Leitlinie. Berlin: DGN; 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-011I_S2k_Tremor_2022-08.pdf

26. Food and Drug Administration. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery system (MRgFUS). Summary of safety and effectiveness data (SSED). Washington: FDA; 2016.
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038B.pdf
27. Pouratian N, Baltuch G, Elias WJ, Gross R. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor. *Neurosurgery* 2020;87(2):E126-E9.
<https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz510>
28. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, *et al.* MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34(7):950-8.
<https://dx.doi.org/10.1002/mds.27700>
29. Stieglitz LH, Oertel MF, Accolla EA, Bally J, Bauer R, Baumann CR, *et al.* Consensus statement on high-intensity focused ultrasound for functional neurosurgery in Switzerland. *Front Neurol* 2021;12:722762.
<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.722762>
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkranieller Magnetresonanzen-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors. Bewertung gemäß § 137h SGB V. Köln: IQWiG; 2022.
https://www.iqwig.de/download/h20-05_tk-mrgfus-bei-essenziellem-tremor_bewertung-137h-sgb-v_v1-1.pdf
31. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor. Guidance. London: NICE; 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ippg617/resources/unilateral-mri-guided-focused-ultrasound-thalamotomy-for-treatment-resistant-essential-tremor-pdf-1899873927215557>
32. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018;44(2):E4.
<https://dx.doi.org/10.3171/2017.11.Focus17628>
33. Agrawal M, Garg K, Samala R, Rajan R, Naik V, Singh M. Outcome and complications of MR guided focused ultrasound for essential tremor: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2021;12:654711.
<https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.654711>
34. Miller WK, Becker KN, Caras AJ, Mansour TR, Mays MT, Rashid M, Schwalb J. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor shows sustained efficacy: a meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2022;45(1):533-44.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10143-021-01562-w>
35. Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH, Gassner L, Al Froukh RF, Goetz G. Transcranial magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with drug-resistant essential tremor [En ligne]. Vienna: aihta; 2023.
<https://eprints.aihta.at/1455/>
36. Medical Services Advisory Committee. Application n°1614.1 - Magnetic resonance-guided focused ultrasound for the treatment of medically refractory essential tremor. Canberra: Australian Government; 2022.
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A/B7FA51A214EA974CA2587670008C261/\\$File/1614.1%20-%20Final%20PSD_Mar-Apr2022_Redacted.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A/B7FA51A214EA974CA2587670008C261/$File/1614.1%20-%20Final%20PSD_Mar-Apr2022_Redacted.pdf)
37. Zorginstituut Nederland. Standpunt High intensity focused ultrasound bij volwassen patiënten met essentiële tremor. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2023.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/standpunten/2023/12/12/standpunt-hifu/Standpunt+High+intensity+focused+ultrasound+bij+volwassen+patienten+met+essenti%C3%ABle+tremor.pdf>
38. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad, Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco, Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua-Batarrita J. HIFU —High intensity focused ultrasound—en temblor esencial. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Vittoria-Gasteiz; 2018.
https://www.euskadi.eus/web01-a2aznscsp/es/k75aWebPublicacionesWar/k75aObtenerPublicacionDigitalServlet?R01HNoPortal=true&N_LIBR=052097&N_EDIC=0001&C_IDIOM=es&FORMATO=pdf
39. Health Quality Ontario. Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: A health technology assessment [En ligne]: International HTA Database; 2018.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor. Londres: NICE; 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ippg617/documents/overview-2>
41. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, *et al.* A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375(8):730-9.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>
42. Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, *et al.* A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* 2018;83(1):107-14.
<https://dx.doi.org/10.1002/ana.25126>
43. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, *et al.* Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology* 2019;93(24):e2284-e93.
<https://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000008561>
44. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34(5):727-34.
<https://dx.doi.org/10.1002/mds.27637>
45. Cosgrove GR, Lipsman N, Lozano AM, Chang JW, Halpern C, Ghanouni P, *et al.* Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: 5-year follow-up results. *J Neurosurg* 2023;138(4):1028-33.
<https://dx.doi.org/10.3171/2022.6.Jns212483>
46. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J, Elias WJ. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 2015;30(14):1937-43.
<https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>
47. Abe K, Horisawa S, Yamaguchi T, Hori H, Yamada K, Kondo K, *et al.* Focused ultrasound thalamotomy for refractory essential tremor: A Japanese multicenter single-arm study. *Neurosurgery* 2021;88(15):1524-4040 (Electronic).
<https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyaa536>

48. Saporito G, Sucapane P, Ornello R, Cerone D, Bruno F, Splendiani A, *et al.* Cognitive outcomes after focused ultrasound thalamotomy for tremor: Results from the COGNIFUS (COGNitive in Focused UltraSound) study. *Parkinsonism Relat Disord* 2023;106:105230. <https://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.105230>
49. Kondapavulur S, Silva AB, Molinaro AM, Wang DD. A systematic review comparing focused ultrasound surgery with radiosurgery for essential tremor. *Neurosurgery* 2023;93(3):524-38. <https://dx.doi.org/10.1227/neu.0000000000002462>
50. Iorio-Morin C, Mathieu D, Franzini A, Hodaie M, Villeneuve SA, Hamel A, Lozano AM. Radiosurgical thalamotomy for essential tremor: state of the art, current challenges and future directions. *Expert Rev Neurother* 2024;24(6):597-605. <https://dx.doi.org/10.1080/14737175.2024.2351512>
51. Iorio-Morin C, Hodaie M, Lozano AM. Adoption of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: why so much fuss about FUS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(5):549-54. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-324061>
52. Elias WJ, Khaled M, Hilliard JD, Aubry JF, Frysinger RC, Sheehan JP, *et al.* A magnetic resonance imaging, histological, and dose modeling comparison of focused ultrasound, radiofrequency, and Gamma Knife radiosurgery lesions in swine thalamus. *J Neurosurg* 2013;119(2):307-17. <https://dx.doi.org/10.3171/2013.5.Jns122327>
53. Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaroor M, Sprecher E, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg* 2020;133(2):417-24. <https://dx.doi.org/10.3171/2019.3.Jns19466>
54. Schreglmann SR, Bauer R, Hägele-Link S, Bhatia KP, Natchev P, Wegener N, *et al.* Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology* 2017;88(14):1329-33. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003795>
55. Asselin G, Nourissat A, Rhainds M. Ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique dans le traitement des tremblements essentiels et de la maladie de Parkinson. Québec: CHU de Québec-Université Laval; 2021. <https://www.chudequebec.ca/chudequebec.ca/files/cc/ccb8c359-293a-4cb2-ad56-4cc1548736a1.pdf>
56. Ghanouni P, Pauly KB, Elias WJ, Henderson J, Sheehan J, Monteith S, Wintermark M. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: A review of the technologic and neurologic applications. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(1):150-9. <https://dx.doi.org/10.2214/ajr.14.13632>
57. Food and Drug Administration. ExAblate® Model 4000 Type 1. Information for prescribers. Washington: FDA; 2016. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/p150038c.pdf

Participants

Les organismes professionnels et association de patients et usagers suivants ont été sollicités :

- Conseil national professionnel de neurochirurgie
- Conseil national professionnel de neurologie
- Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale (notamment incluant des représentants de la société française de neuroradiologie et de la fédération de radiologie interventionnelle)
- Association des personnes concernées par le tremblement essentiel (Aptes)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ASSFN	Société américaine de neurochirurgie stéréotaxique et fonctionnelle
BIRD	Recherche et développement industriel binational
CRST	Échelle d'évaluation clinique des tremblements
CT	Tomodensitométrie
ECR	Essai contrôlé randomisé
FAB	Batterie d'évaluation frontal
HAS	Haute Autorité de santé
HRQoL	Qualité de vie liée à la santé
ICD-10	Classification Internationale des maladies et problèmes de santé connexes, 10e révision
IQWiG	Institut pour la qualité et l'efficacité dans les soins de santé (Allemagne)
MR	Résonance magnétique
MRI	Imagerie par résonance magnétique
MRgFUS	Ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique
PICO	Patient/population, intervention, comparaison et résultats
QoL	Qualité de vie
QUEST	Questionnaire de qualité de vie pour le tremblement essentiel
RF	Radiofréquence
RoB	Risque de biais
ROBINS-I	Évaluation du risque de biais dans les études non randomisées d'interventions
SCP	Stimulation cérébrale profonde
TE	Tremblement essentiel
TE+	Tremblement essentiel plus
tcMRgFUS	Système à ultrasons focalisés par IRM transcrânienne
VIM	Noyau intermédiaire ventral

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

