

## Ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique dans le traitement des Tremblements Essentiels et de la maladie de Parkinson

30 avril 2021

Geneviève Asselin, M.Sc., MBA, Alice Nourissat, MD, Ph.D., Marc Rhainds, MD, M.Sc., FRCPC

*Mise en garde : Le présent document est un produit d'évaluation rapide rédigé en réponse à une demande du Comité d'introduction des pratiques innovantes (CIPI) du CHU de Québec-Université Laval. Il a été déposé pour information au CIPI lors de la réunion du 12 mai 2021, au Comité d'amélioration de la pertinence clinique lors de la réunion du 31 mai 2021 et au Conseil scientifique de l'UETMIS lors de la réunion du 1<sup>er</sup> juin 2021. Les constats qui s'en dégagent sont basés sur une recension de la documentation scientifique, qui en raison de la méthodologie appliquée, pourrait dans certaines situations ne pas représenter l'ensemble des connaissances actuellement disponibles sur le sujet.*

### 1. INTRODUCTION

Les tremblements sont définis comme des mouvements involontaires, rythmiques et oscillatoires d'une partie du corps provoqués par des contractions alternées ou synchrones des muscles antagonistes [1]. La distinction la plus courante entre les types de tremblements repose sur les conditions d'activation. Les tremblements de repos se produisent dans une partie du corps qui est entièrement détendue et non volontairement activée alors que les tremblements d'action se produisent lors de contractions musculaires volontaires [1].

Les Tremblements Essentiels représentent le trouble du mouvement le plus courant avec une prévalence estimée de l'ordre de 4,6 % au-delà de 65 ans [2]. Cette maladie est caractérisée par un tremblement cinétique à une fréquence de 4-12 Hz qui affecte le plus souvent les mains, mais peut également impliquer les régions de la tête et du tronc de même que la voix [3]. Les tremblements s'aggravent au cours de l'évolution de la maladie jusqu'à provoquer un handicap sévère chez certains patients. Les Tremblements Essentiels peuvent être confondus avec la maladie de Parkinson, mais les deux conditions diffèrent de plusieurs façons. Les Tremblements Essentiels sont des tremblements d'action qui impliquent une augmentation des secousses involontaires avec les mouvements ou lors du maintien actif d'une posture. Dans la maladie de Parkinson, les tremblements se produisent principalement au repos alors que le maintien d'une activité réduit les symptômes [4]. De plus, les problèmes d'équilibre de même que la rigidité des bras et des jambes qui sont communs à la maladie de Parkinson, ne sont pas présents avec les Tremblements Essentiels.

Selon la Société Parkinson Canada, près de 100 000 canadiens sont atteints de la maladie de Parkinson, dont 25 000 au Québec [5]. La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui se manifeste principalement par des troubles moteurs reliés à la perte progressive de neurones dopaminergiques du mésencéphale [6]. Elle est caractérisée par des tremblements de repos à une fréquence le plus souvent entre 4 et 5 Hz [7]. Le tremblement est le symptôme de présentation dans approximativement 70 à 80 % des patients avec maladie de Parkinson [7] et le pourcentage de patients présentant un tremblement à un certain point au cours de la maladie est élevé, s'étendant de 79 à 100 % [7]. Le tremblement commence habituellement unilatéralement dans la main, puis se propage controlatéralement plusieurs années après l'apparition des symptômes [7]. Un tremblement de repos de faible amplitude de la main ou de la mâchoire, non accompagné d'autres manifestations de parkinsonisme se produit parfois chez certains patients sans évoluer vers une maladie plus généralisée. Les patients peuvent évoluer de nombreuses années dans leur maladie avec le tremblement comme le seul ou le plus important de leur trouble. Lorsque cela se produit, c'est ce qu'on appelle la « maladie de Parkinson à tremblements

dominants » [1]. En plus des symptômes moteurs, les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent avoir des symptômes non moteurs qui regroupent diverses manifestations reliées à des troubles de santé mentale et des dysfonctionnements du système nerveux autonome [5]. Les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson affectent l'autonomie et la qualité de vie des personnes atteintes sur différents plans (personnel, social, professionnel).

Les médicaments constituent la première ligne de traitement tant pour les patients atteints de Tremblements Essentiels que de la maladie de Parkinson. Dans les deux cas, les personnes atteintes dépendent de plus en plus de leurs médicaments pour maintenir leurs capacités fonctionnelles au fur et à mesure que la maladie progresse [5]. Avec le temps, il devient toutefois plus difficile d'établir un équilibre entre les effets indésirables et bénéfiques des médicaments. Par exemple, avec la progression de la maladie de Parkinson, les fluctuations motrices peuvent céder la place à un phénomène qui se caractérise par le passage brusque et imprévisible d'un état où les symptômes sont contrôlés par les médicaments (ON) à une période où ils ne le sont pas (OFF). L'apparition de ces fluctuations motrices, des mouvements involontaires et des complications non motrices avec l'évolution de la maladie exige à maintes reprises des ajustements médicamenteux et, éventuellement, d'autres options de traitement. Le traitement chirurgical devient alors une alternative. Deux options sont possibles : une thalamotomie conventionnelle par radiofréquences ou *Gamma Knife* ou une stimulation cérébrale profonde (SCP) [8]. La thalamotomie est une procédure chirurgicale invasive effectuée par craniotomie qui consiste à faire l'ablation d'une portion du thalamus. Pendant une thalamotomie par radiofréquences, une électrode de thermocoagulation branchée à un générateur de radiofréquences est insérée grâce à une procédure stéréotaxique pour appliquer de la chaleur à la zone ciblée afin de créer une lésion [9]. Le patient est maintenu éveillé de sorte que l'équipe clinique puisse évaluer l'exactitude de l'endroit ciblé avant de créer une lésion permanente. Cette technique est pratiquée depuis le milieu du vingtième siècle et constituait l'option chirurgicale principale pour le traitement des Tremblements Essentiels et de la maladie de Parkinson avant l'introduction d'autres techniques chirurgicales [9, 10]. Elle est inappropriée en cas de contre-indications chirurgicales et elle comporte des risques incluant des hémorragies, des infections et de l'épilepsie. La stimulation cérébrale profonde (SCP) est maintenant l'intervention chirurgicale privilégiée surtout pour le traitement des tremblements réfractaires des membres chez des patients soigneusement sélectionnés puisqu'elle est réversible et ajustable. Cette intervention invasive consiste à mettre en place, par trépanation et stéréotaxie, des électrodes au niveau du thalamus pour procéder à une stimulation à l'aide d'un neurostimulateur implanté de manière permanente. Les cibles chirurgicales considérées avec la SCP incluent le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim), le noyau subthalamique et le globus pallidus interne. L'implantation des électrodes permanentes dans le cerveau qui stimulent électriquement la zone ciblée inhibe l'activité neurale et allège ainsi le tremblement [11]. Cette procédure est une chirurgie invasive qui peut être appliquée unilatéralement (d'un côté du cerveau) ou bilatéralement (des deux côtés du cerveau) [12]. Comme pour la thalamotomie par radiofréquences, le patient est maintenu éveillé de sorte que l'équipe clinique puisse localiser avec précision l'endroit à cibler. Contrairement aux techniques ablatives, la SCP peut être ajustée au fur et à mesure de la progression de la maladie et a des effets indésirables potentiellement réversibles. Cependant, ce type de stimulation thalamique comporte également des inconvénients incluant des complications inhérentes au matériel, des infections, des hémorragies et des exigences de maintenance.

La neurochirurgie par ultrasons focalisés guidés par imagerie par résonance magnétique (IRM) est une nouvelle procédure 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. Contrairement à la radiochirurgie stéréotaxique, ce traitement peut être suivi en continu et en temps réel par IRM permettant ainsi d'obtenir une meilleure précision de la zone à cibler et de minimiser les risques pour les tissus environnants. Pendant toute la durée du traitement par les ultrasons, le patient demeure éveillé et réactif [13]. Le traitement est appliqué avec des augmentations incrémentielles de l'énergie jusqu'à ce qu'une réduction des tremblements soit obtenue [13]. Cette procédure unilatérale induit un soulagement du côté controlatéral du corps à la région du cerveau traitée. Cette technique présente des avantages par rapport à la SCP, dont un risque réduit de complications liées au saignement et aux infections, mais aussi un effet immédiat sur les tremblements contrairement à la SCP qui nécessite une période de rodage avec l'électrostimulation. Comme cette technique atténue le risque chirurgical, elle pourrait constituer une option pour les patients qui ne sont pas admissibles à une chirurgie invasive en raison par exemple d'un âge avancé ou de comorbidités ou encore pour les personnes qui considèrent inacceptable la réalisation d'une procédure invasive. Elle serait toutefois inappropriée pour des patients ayant un ratio de densité crânienne (*skull density ratio*) plus élevé qui empêcherait la température thérapeutique d'être atteinte [14].

L'ExAblate® Neuro (Figure 1) manufacturé 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 1074 électrodes connecté à une console et à des équipements complémentaires tels qu'un amplificateur et un mécanisme de refroidissement [15]. Ce

dispositif a été approuvé en 2016 par la *Food and Drug Administration* (FDA) [13] et Santé Canada [16] pour traiter les Tremblements Essentiels pharmaco-résistants chez des patients âgés d'au moins 22 ans. Selon la FDA, ce traitement serait contre-indiqué chez les femmes enceintes de même que chez les patients qui ne peuvent pas subir d'exams d'IRM, atteints d'une maladie rénale avancée ou sous dialyse, avec des problèmes cardiaques instables ou une hypertension sévère, présentant un comportement compatible avec l'abus d'éthanol ou de substances ou ayant des antécédents de saignement anormal, hémorragie et/ou des troubles de la coagulation du sang [13]. La FDA a également approuvé son utilisation pour la réalisation de thalamotomies unilatérales dans le traitement de la maladie de Parkinson à tremblements dominants réfractaire à la médication en 2018 [17, 18]. Les candidats potentiels incluent les patients âgés d'au moins 30 ans qui présentent des contre-indications pour la chirurgie ou sont réticents à subir une chirurgie au cerveau ou avoir un dispositif implanté.

**FIGURE 1. TABLE DE L'EXABLATE® NEURO MANUFACTURÉ PAR INSIGHTEC**

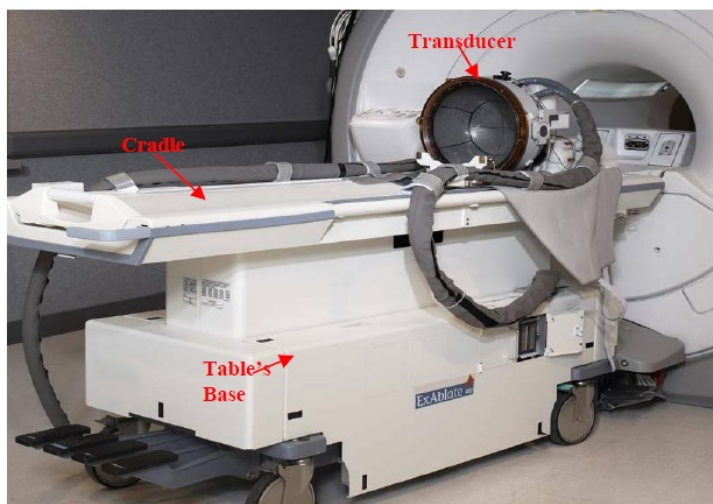


Image tirée de la *FDA Summary of Safety and Effectiveness Data* [15]

Au CHU de Québec, les patients atteints de Tremblements Essentiels ou encore de la maladie de Parkinson à tremblements dominants réfractaires au traitement médical sont actuellement orientés vers la SCP. Il s'agit d'une chirurgie qui nécessite quatre à cinq jours d'hospitalisation dans une unité de soins intensifs et/ou intermédiaires. Le système implanté représente un coût de 30 000 \$ par patient. Cependant, au CHU de Québec, annuellement environ 25 à 30 patients atteints de tremblements ne sont pas des candidats cliniquement appropriés à la SCP, et ce, pour différentes raisons médicales (p. ex. : âge, coagulopathies, comorbidités). La thalamotomie réalisée par ultrasons focalisés guidés par IRM pourrait ainsi offrir une alternative pour traiter en mode ambulatoire ces patients avec des tremblements. Le Programme des Sciences neurologiques du CHU de Québec souhaiterait introduire dans son offre de services l'utilisation de la technologie d'Insightec pour le traitement des Tremblements Essentiels et de la maladie de Parkinson. Il a déposé une demande au Comité d'introduction des pratiques innovantes (CIPI). L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a réalisé une revue sommaire de la littérature sur le sujet afin de soutenir la prise de décision du CIPI.

## 2. MÉTHODOLOGIE

Afin de réviser les données probantes portant sur l'efficacité et l'innocuité associées à l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des tremblements, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Les guides de pratique clinique, les études de synthèse et les études originales portant sur le sujet ont été identifiés à partir des sources suivantes<sup>1</sup> :

- ✓ Bases de données indexées : Medline (PubMed), Embase (Ovid) et bibliothèque *Cochrane*;
- ✓ Sites d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'organisation en santé (ETMIS) et d'organismes professionnels;
- ✓ Bibliographies des articles pertinents.

La recherche documentaire a porté sur des publications en anglais ou en français parues entre 2010 et le 15 mars 2021, pour la recherche de revues systématiques, de guides de pratique et d'études originales. Les études originales incluant moins de dix patients n'ont pas été considérées. L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques ainsi que des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles R-AMSTAR [19] et AGREE II [20], respectivement. Les essais cliniques randomisés (ECR) ont été évalués à partir d'une grille d'analyse adaptée du guide méthodologique de l'UETMIS du CHU de Québec [21]. Une recherche de protocoles d'études originales en cours de réalisation a été effectuée. La sélection et l'extraction des données ont été effectuées par un évaluateur (G.A.) et révisées par un autre (M.R.).

Les indicateurs d'efficacité retenus sont les tremblements mesurés avec un outil validé (p. ex. : UPDRS<sup>2</sup>, CRST<sup>3</sup>), la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne mesurées avec un outil validé (p. ex. : UPDRS, PDQ-39<sup>4</sup>, QUEST<sup>5</sup>) et la prise quotidienne de médicaments. Les indicateurs d'innocuité incluent différents effets indésirables survenant pendant l'intervention (p. ex. : céphalée, étourdissement, sensation de chaleur, nausée, vomissement, paresthésie) ou après (p. ex. : nouvelle bradykinésie ou dyskinésie, ataxie, perturbation de la démarche, paresthésie, hémiparésie, difficulté de langage).

---

<sup>1</sup> Les stratégies de recherche de même que la liste des sites Internet d'associations professionnelles et de sociétés savantes consultés sont disponibles sur demande.

<sup>2</sup> L'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) est une échelle qui vise à évaluer de façon objective l'évolution de la maladie de Parkinson. Elle est composée de quatre principales sections relatives à l'état mental et comportemental (section I), aux activités de la vie quotidienne (section II), aux symptômes moteurs (section III) et aux complications motrices dues au traitement (section IV). Chaque item du questionnaire est évalué par un professionnel de la santé lors d'une entrevue avec le patient. Plus les scores obtenus à chacune des sections sont faibles, meilleure est la situation du patient pour ces indicateurs [22].

<sup>3</sup> La *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST) est utilisée pour évaluer la gravité 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 [23].

<sup>4</sup> Le *Parkinson Disease Questionnaire-39* (PDQ-39) est un questionnaire auto-administré de 39 items évaluant la qualité de vie générale des patients atteints de la maladie de Parkinson. Un score plus faible, sur une échelle de 0 à 100, reflète une meilleure qualité de vie [24].

<sup>5</sup> 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 [25].

### 3. RÉSULTATS

#### Tremblements Essentiels

Un guide de pratique [26], deux consensus d'experts [27, 28], un rapport d'évaluation [29] et quatorze documents rapportant les résultats de douze études originales [30-43] issues de la mise à jour du rapport d'évaluation ont été retenus.

#### **Description des études originales incluses dans le rapport d'évaluation et issues de la mise à jour rapportant des résultats sur l'efficacité ou l'innocuité**

Un rapport d'évaluation portant sur l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des Tremblements Essentiels a été publié en 2018 par le *Health Quality Ontario* [29]. L'objectif était de réviser les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité des ultrasons focalisés guidés par IRM, de déterminer le rapport coût-efficacité comparativement à d'autres traitements chirurgicaux, de produire une analyse d'impact budgétaire et d'évaluer l'expérience patient. Pour les volets efficacité et innocuité, les études publiées jusqu'en avril 2017 portant sur le traitement des Tremblements Essentiels pharmaco-résistants de gravité modérée à sévère par les ultrasons focalisés guidés par IRM en comparaison avec la thalamotomie par radiofréquences ou par *Gamma Knife*, la SCP ou à une procédure placebo ont été incluses. Les études non comparatives ont également été considérées. Les principaux indicateurs d'intérêt étaient la gravité des tremblements, l'incapacité fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie mesurées à l'aide d'un outil validé ainsi que les effets indésirables. Neuf études, faisant l'objet d'onze publications, ont été considérées dont un ECR [44], deux études rétrospectives comparatives [45, 46] et six études observationnelles non comparatives [46-52]. L'ECR et les études prospectives comparatives portent sur la comparaison de l'impact des ultrasons focalisés guidés par IRM à une procédure placebo pendant laquelle l'intensité des ultrasons est nulle [44], à la thalamotomie par radiofréquences [46] ou à la SCP unilatérale [45, 46] ou bilatérale [45]. Dans l'ECR d'Elias *et al.*, les patients du groupe procédure placebo se voyaient offrir après trois mois la possibilité d'un traitement avec les ultrasons focalisés guidés par IRM [44]. Les données de cet ECR [44] ont servi de référence pour l'approbation du dispositif par la FDA pour le traitement des Tremblements Essentiels pharmaco-résistants [15]. À noter que malgré la randomisation, Elias *et al.* rapportent que les patients ont majoritairement deviné leur assignation au traitement immédiatement après la procédure (intervention : 95 %; placebo : 80 %) et trois mois après la procédure (intervention : 86 %; placebo : 95 %) [44]. Il en est de même pour les évaluateurs qui ont analysé les examens sur bande vidéo à trois mois (intervention : 70 %; placebo : 75 %). Parmi les études retenues, les auteurs ont jugé que la qualité méthodologique évaluée avec l'outil GRADE était élevée pour l'ECR, très faible pour les études rétrospectives comparatives et faible pour les études non comparatives. Le *Health Quality Ontario* a conclu que les ultrasons focalisés guidés par IRM constituaient un traitement efficace pour les Tremblements Essentiels modérés à graves réfractaires aux médicaments et présentaient un profil d'innocuité acceptable [29].

Quatorze documents rapportant les résultats de douze études ont été retenus après la mise à jour du rapport d'évaluation du *Health Quality Ontario* [29] incluant sept études prospectives [33, 35-38, 40, 43], quatre études rétrospectives [34, 39, 41, 42] et trois documents [30-32] rapportant les résultats à long terme de l'ECR d'Elias *et al.* (2016) [44]. Les suivis à 24 et 36 mois de l'ECR d'Elias *et al.* [44] rapportés respectivement dans les études de Chang *et al.* [30] et Helpert *et al.* [29] portent sur l'ensemble des patients du groupe intervention et ceux du groupe procédure placebo qui ont choisi après trois mois de subir le traitement avec les ultrasons focalisés guidés par IRM. Park *et al.* [32] rapportent plutôt le suivi à 48 mois d'un échantillon de patients (n = 12) ayant fait partie de l'ECR d'Elias *et al.* [44]. Les principales caractéristiques des sept études issues du rapport d'évaluation de l'Ontario ayant inclus au moins dix patients et de celles de la mise à jour sont présentées au Tableau 1. Ces études ont été réalisées auprès de patients avec des Tremblements Essentiels pharmaco-résistants. Entre 10 et 85 patients ont été inclus dans ces études pour un total de 551. L'âge moyen des patients variait entre 63 et 73 ans et la durée moyenne de la maladie ou des symptômes entre 9 et 31 ans. Le dispositif ExAblate® Neuro 4000 produit par Insightec a été utilisé dans toutes les études. Le Vim a été la cible chirurgicale dans toutes les études à l'exception de celles de Galloway *et al.* (tractus cérébellothalamique) [37, 49]. La durée des suivis s'échelonne de 3 à 48 mois.

**TABLEAU 1. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES DANS LE RAPPORT D'ÉVALUATION ET ISSUES DE LA MISE À JOUR RELATIVES À L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS ESSENTIELS**

Auteur, année, pays [réf.]	Devis	n patients	Durée du suivi (mois)	Âge moyen (années)	Durée moyenne de la maladie (années)	Cible chirurgicale
<b>Études incluses (≥ 10 patients) dans le rapport d'évaluation du <i>Health Quality Ontario</i> [29]</b>						
Elias, 2016, international <sup>1</sup> [44]	ECR	I : 56 C : 20	3	71 71	16 18	Vim
Chang, 2018 [30]		67 <sup>2</sup>	24	NR	NR	
Halpern, 2019 [31]		52 <sup>2</sup>	36	NR	NR	
Park, 2019 [32]		12 <sup>3</sup>	48	62	18	
Huss, 2015, États-Unis [45]	Étude comparative rétrospective	I : 15 SCP <sub>uni</sub> : 13 SCP <sub>bi</sub> : 57	12	67 72 64	NR	Vim
Kim, 2017 [46]	Étude comparative rétrospective	I : 23 SCP <sub>uni</sub> : 19 RF : 17	12	65 63 65	21 14 21	Vim
Zaaroor, 2018, Israël [47]	Étude prospective	18	6	73	15 <sup>4</sup>	Vim
Chang, 2015, Corée du Sud <sup>1</sup> [48]	Étude prospective	11	6	65	31 <sup>4</sup>	Vim
Gallay, 2016, Suisse [49]	Étude prospective	21	12	69	30 <sup>4</sup>	Tractus cérébellothalamique
Elias, 2013, États-Unis <sup>1</sup> [50]	Étude prospective	15	12	67	32 <sup>4</sup>	Vim
<b>Études originales issues de la mise à jour</b>						
Krishna, 2019, États-Unis <sup>1</sup> [33]	Étude prospective	10	3	71	26	Vim
Zur, 2020, Israël [34]	Étude rétrospective	22	6	72	13 <sup>4</sup>	Vim
Jung, 2018, Corée du Sud [35]	Étude prospective	20	12	64	21 <sup>4</sup>	Vim
Gasca-Salas, 2019, Espagne [36]	Étude prospective	36	12	64	17	Vim
Gallay, 2021, Suisse [37]	Étude prospective	10	12	66	31 <sup>4</sup>	Tractus cérébellothalamique
Abe, 2021, Japon <sup>1</sup> [38]	Étude prospective	35	12	71	9	Vim
Pineda-Pardo, 2019, Espagne <sup>1</sup> [39]	Étude rétrospective	24	12	68	19	Vim
Sinai, 2020, Israël [40]	Étude prospective	44	12 <sup>5</sup>	71 <sup>5</sup>	16	Vim
Pineda-Pardo, 2020, Espagne <sup>1</sup> [41]	Étude rétrospective	40	12	67	20	Vim
Fukutome, 2020, Japon [42]	Étude rétrospective	15	12	63	22	Vim
Ito, 2020, Japon [43]	Étude prospective	10	24	67	NR	Vim

NR : non rapporté; bi : bilatérale; C : comparateur placebo; ECR : essai clinique randomisé; I : intervention; IRM : imagerie par résonance magnétique; RF : thalamotomie unilatérale par radiofréquences; SCP : stimulation cérébrale profonde; uni : unilatérale; Vim : noyau ventral intermédiaire du thalamus

<sup>1</sup> Étude subventionnée par Insightec ou conflits d'intérêts avec Insightec.

<sup>2</sup> Suivi à long terme de l'ECR d'Elias *et al.* (2016) [44] pour tous les patients ayant été soumis aux ultrasons focalisés guidés par IRM incluant les patients dans le groupe procédure placebo qui se sont vus offrir après trois mois la possibilité d'un traitement avec les ultrasons focalisés guidés par IRM.

<sup>3</sup> Échantillon des patients inclus dans l'ECR d'Elias *et al.* (2016) [44].

<sup>4</sup> Durée moyenne depuis le début des symptômes.

<sup>5</sup> Médiane.

## Résultats d'efficacité et d'innocuité

### Tremblements

Un ECR [44], deux études comparatives [45, 46] et quinze études non comparatives [33-43, 47-50] ont été identifiés pour évaluer l'impact des ultrasons focalisés guidés par IRM sur la gravité des tremblements pour des périodes de suivi variant de trois à douze mois après l'intervention. La gravité des tremblements dans l'ensemble des études a été évaluée avec l'échelle originale de Fahn-Tolosa-Marin (FTM) ou sa version ultérieure, le *Clinical rating scale for tremor* (CRST) (Tableau 2). À noter qu'une prudence est de mise dans l'interprétation des données puisque les auteurs n'ont pas rapporté les résultats de gravité des tremblements sur les mêmes scores totaux. Autre exception également, Kim *et al.* qui ont plutôt évalué l'ampleur de l'abolition des tremblements après l'intervention [46].

Au total, les résultats de douze études suggèrent que les ultrasons focalisés guidés par IRM seraient associés à une réduction de la gravité des tremblements avec une baisse moyenne rapportée du score global de l'échelle CRST de l'ordre de -35 à -80 % [33, 35-41, 44, 45, 47, 49]. Ces améliorations étaient statistiquement significatives comparativement au niveau initial de gravité des tremblements dans dix études [33, 35-40, 44, 45, 47] alors que des analyses statistiques n'étaient pas rapportées dans deux études [41, 49]. Dans l'ECR d'Elias *et al.*, la réduction du score global à trois mois était statistiquement significative dans le groupe traité par les ultrasons focalisés guidés par IRM (-41 %) alors que peu de changements ont été observés dans le groupe procédure placebo (-2 %) [44]. Dans l'étude comparative d'Huss *et al.*, des améliorations statistiquement significatives ont été observées dans tous les groupes à l'étude (SCP unilatérale, SCP bilatérale, ultrasons focalisés guidés par IRM) en comparaison avec la valeur initialement mesurée avant traitement pour le score total de gravité des tremblements (respectivement -73 %, -80 % et -68 %) [45].

Les auteurs de huit études ont aussi rapporté des résultats propres à la partie A de l'outil CRST pour évaluer les tremblements [33, 35, 37-39, 45, 48, 50]. Des diminutions moyennes de score variant de -35 à -78 % comparativement au score initial obtenu à cette sous-échelle ont été rapportées dont sept résultats étaient statistiquement significatifs [33, 35, 37, 39, 45, 48, 50].

Des résultats portant sur l'évaluation des tremblements de la main traitée ont été rapportés dans quatorze études [30- 36, 38, 40, 42-45, 50] dont trois en lien avec des suivis à 24, 36 et 48 mois de l'ECR d'Elias *et al.* (2016) [44]. Comparativement à la valeur initiale, des améliorations ont été notées dans toutes les études avec des diminutions moyennes du score sur les tremblements de la main traitée de -47 à -79 %. Ces réductions étaient statistiquement significatives dans les études où de tels tests ont été réalisés. Les résultats de l'ECR d'Elias *et al.* (2016) montrent une réduction statistiquement significative à trois mois pour ce même indicateur dans le groupe des ultrasons focalisés guidés par IRM (-47 %;  $p < 0,001$ ) et peu de changements dans le groupe procédure placebo (-0,1 %;  $p < 0,001$ ) [44]. De plus, on remarque pour ce même ECR que les améliorations rapportées à 12 mois (-41 %) concernant les tremblements de la main traitée sont maintenues à 24 (-56 %) et 36 (-53 %) mois post-intervention (Tableau 2). L'ensemble de ces résultats sont statistiquement significatifs. Comparativement à la valeur initiale du score de l'échelle CRST sur les tremblements de la main traitée, Huss *et al.* ont observé des résultats statistiquement significatifs dans tous les groupes à l'étude (SCP unilatérale, SCP bilatérale, ultrasons focalisés guidés par IRM) soit une réduction en moyenne de -70 %, -75 % et -72 %, respectivement [45].

Enfin, dans l'étude comparative de Kim *et al.*, 35 % des patients traités par ultrasons focalisés guidés par IRM présentaient une élimination complète des tremblements après douze mois comparativement à 29 % dans le groupe thalamotomie par radiofréquences et 47 % dans le groupe SCP [46].

**TABLEAU 2. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS ESSENTIELS SELON LE SCORE OBTENU AU QUESTIONNAIRE CRST**

Auteur, année (score max. rapporté par les auteurs) [réf.]	n patients	Durée du suivi (mois)	Score moyen de tremblements		Variation relative du score <sup>1</sup> (%)	valeur p
			Initial	Après traitement		
<b>CRST total</b>						
Elias, 2016 (152) [44]	I : 56 C : 20	3	50 44	30 43	-41 -2	<0,001 NR
Huss, 2015 (160) [45]	I : 15 SCP <sub>uni</sub> : 13 SCP <sub>bi</sub> : 57	12	55 60 64	18 16 13	-68 -73 -80	<0,05 <0,05 <0,05
Krishna, 2019 (NR) [33]	10	3	59	29	-51	0,000005
Zaaroor, 2018 (NR) [47]	18	6	41	8	-80	<0,001
Gallay, 2016 (144) [49]	21	12	58	26	-55	NR
Jung, 2018 (NR) [35]	20	12	45	15	-67	<0,001
Gasca-Salas, 2019 (144) [36]	27	12	50	25	-50	<0,001
Gallay, 2021 (144) [37]	10	12	48	17	-64	<0,0001
Abe, 2021 (NR) [38]	35	12	49	29	-41	<0,001
Pineda-Pardo, 2019 (156) [39]	24	12	53	26	-50	<0,00001
Sinai, 2020 (160) [40]	24	12	46	11	-76	< 0,0001
Pineda-Pardo, 2020 (156) [41]	34	12	NR	NR	-53	NR
<b>CRST partie A – gravité des tremblements</b>						
Huss, 2015 (92) [45]	I : 15 SCP <sub>uni</sub> : 13 SCP <sub>bi</sub> : 57	12	13 19 22	9 8 4	-35 -56 -83	<0,05 <0,05 <0,05
Krishna, 2019 (NR) [33]	10	3	21	12	-44	0,00002
Chang, 2015 (NR) [48]	8	6	5	1	-73	0,011
Elias, 2013 (NR) [50]	15	12	55	24	-56	0,001
Jung, 2018 (NR) [35]	20	12	13	3	-78	<0,001
Gallay, 2021 (NR) [37]	10	12	12	4	-66	<0,001
Abe, 2021 (NR) [38]	35	12	NR	NR	-66	NR
Pineda-Pardo, 2019 (88) [39]	24	12	14	7	-48	<0,00001
<b>CRST – tremblements de la main traitée</b>						
Elias, 2016 (32) [44]	I : 56 C : 20	3	18 16	10 16	-47 -0,1	<0,001 NR
Chang, 2018 [30]	67	24	20	9	-56	<0,001
Halpern, 2019 [31]	52	36	20	10	-53	<0,0001
Park, 2019 [32]	12	48	17	8	-56	0,01
Huss, 2015 (32) [45]	I : 15 SCP <sub>uni</sub> : 13 SCP <sub>bi</sub> : 57	12	20 19 20	6 6 5	-72 -70 -75	<0,05 <0,05 <0,05
Krishna, 2019 (NR) [33]	10	3	17	7	-63	0,000008
Zur, 2020 (32) [34]	22	6	19	4	-79	<0,001
Elias, 2013 (32) [50]	15	12	20	5	-75	0,001
Jung, 2018 (NR) [35]	20	12	18	6	-68	<0,001
Gasca-Salas, 2019 (NR) [36]	27	12	17	6	-63	<0,001
Abe, 2021 (32) [38]	35	12	19	8	-56	<0,001
Sinai, 2020 (32) [40]	24	12	19	4	-79	< 0,0001
Fukutome, 2020 (32) [42]	15	12	19	5	-75	NR
Ito, 2020 (32) [43]	10	24	16 <sup>3</sup>	7 <sup>3</sup>	-54	NR

NR : non rapporté; CRST : *Clinical Rating Scale for Tremor*; IRM : imagerie par résonance magnétique; max : maximum

<sup>1</sup> Calculé par l'UETMIS selon la formule suivante :  $([\text{niveau au suivi} / \text{niveau initial}] - 1) \times 100$ . Les variations relatives du score tiennent compte des décimales qui ne sont pas présentées dans le tableau dans le but d'alléger la présentation des résultats.

<sup>2</sup> Score pour la main traitée.

<sup>3</sup> Valeur estimée à partir du graphique dans l'article.



### Qualité de vie et activités de la vie quotidienne

Un ECR [44], une étude observationnelle comparative [45] et sept études non comparatives [33-35, 38, 40, 47, 50] ont évalué la qualité de vie autorapportée à l'aide de l'outil de mesure QUEST (Tableau 3). Une réduction moyenne de -46 à -73 % de la valeur initiale du score de qualité de vie, signifiant une amélioration, a été rapportée dans toutes les études pour des périodes de suivi entre trois et douze mois suivant l'intervention par les ultrasons focalisés guidés par IRM. Dans l'ECR, la qualité de vie mesurée à trois mois s'est davantage améliorée dans le groupe ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement au groupe avec la procédure placebo (-46 % versus -3 %;  $p < 0,001$ ) [44]. Cette amélioration s'est maintenue douze mois après la procédure chez les patients traités par ultrasons focalisés guidés par IRM. Aucune différence statistiquement significative pour les résultats sur la qualité de vie n'a été rapportée entre les groupes ultrasons focalisés guidés par IRM et le groupe SCP bilatérale dans l'étude rétrospective comparative d'Huss *et al.* [45].

Un ECR [44], une étude observationnelle comparative [45] et sept études non comparatives [33, 35, 37-39, 48, 50] ont aussi évalué l'incapacité fonctionnelle à réaliser les activités de la vie quotidienne à l'aide de la partie C du questionnaire CRST. Des diminutions statistiquement significatives du score d'incapacité fonctionnelle (-55 à -85 %) ont été observées dans une majorité d'études lors de suivis réalisés de trois à douze mois après l'intervention avec les ultrasons focalisés guidés par IRM. Dans l'ECR d'Elias *et al.*, une réduction significative de la valeur moyenne du score d'incapacité fonctionnelle a été observée à trois mois dans le groupe ultrasons focalisés guidés par IRM (-62 %) comparativement au groupe placebo (-3 %) ( $p < 0,001$ ) [44]. Dans l'étude comparative d'Huss *et al.*, des résultats statistiquement significatifs suggérant une amélioration du niveau prétraitement de l'incapacité fonctionnelle ont également été rapportée dans les groupes SCP unilatérale, SCP bilatérale et ultrasons focalisés guidés par IRM ( $p < 0,05$ ) [45]. Toutefois, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes.

**TABLEAU 3. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS ESSENTIELS ET LA QUALITÉ DE VIE SELON LE SCORE OBTENU AUX QUESTIONNAIRES QUEST OU CRST PARTIE C**

Auteur, année [réf.]	n patients	Durée du suivi (mois)	Score moyen de qualité de vie		Variation relative du score <sup>1</sup>	valeur p
			Initial	Après traitement		
<b>QUEST</b>						
Elias, 2016 [44]	I : 56 C : 20	3	43 43	23 41	-46 % -3 %	NR
Huss, 2015 [45]	I : 15 SCP <sub>bi</sub> : 57	12	38 52	NR NR	-68 % -72 %	<0,05 <0,05
Krishna, 2019 [33]	10	3	82	45	-45 %	0,0001
Zaaroor, 2018 [47]	18	6	45	12	-73 %	<0,001
Zur, 2020 [34]	22	6	47	13	-72 %	<0,001
Jung, 2018 [35]	20	6	64	27	-57 %	<0,001
Elias, 2013 [50]	15	12	37	12	-68 %	0,001
Abe, 2021 [38]	35	12	32	17	-46 %	NR
Sinai, 2020 [40]	24	12	42	15	-64 %	< 0,001
<b>CRST (partie C – incapacité fonctionnelle dans les AVQ)</b>						
Elias, 2016 [44]	I : 56 C : 20	3	17 16	6 16	-62 % -3 %	NR
Huss, 2015 [45]	I : 15 SCP <sub>uni</sub> : 13 SCP <sub>bi</sub> : 57	12	18 19 20	3 3 2	-85 % -83 % -88 %	<0,05 <0,05 <0,05
Krishna, 2019 [33]	10	3	18	4	-76 %	0,00005
Chang, 2015 [48]	8	6	14	3	-79 %	0,011
Jung, 2018 [35]	20	6	13	6	-55 %	<0,001
Elias, 2013 [50]	15	12	18	3	-85 %	0,001
Gallay, 2021 [37]	10	12	14	3	-76 %	0,0001
Abe, 2021 [38]	35	12	14	6	-58 %	<0,001
Pineda-Pardo, 2019 [39]	24	12	17	5	-69 %	<0,00001

AVQ : activité de la vie quotidienne; C : comparateur; CRST : *Clinical Rating Scale for Tremor*; I : intervention; IRM : imagerie par résonance magnétique; QUEST : *Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire*; sign. : statistiquement significatif

<sup>1</sup> Calculé par l'UETMIS selon la formule suivante :  $([\text{niveau au suivi} / \text{niveau initial}] - 1) \times 100$ . Les variations relatives du score tiennent compte des décimales qui ne sont pas présentées dans le tableau dans le but d'alléger la présentation des résultats.

### Effets indésirables

Un ECR [44], une étude observationnelle comparative [45] et cinq études observationnelles non comparatives [40, 43, 48] ont documenté des événements indésirables survenus pendant l'intervention avec des ultrasons focalisés guidés par IRM. Les effets rapportés les plus fréquents étaient des céphalées, des vertiges ou étourdissements et des nausées (Tableau 4). Selon Sinai *et al.*, tous les événements indésirables survenus chez leurs patients pendant l'intervention étaient résolus à la fin de la procédure [40]. Deux études dans lesquelles la fréquence d'événements indésirables survenus lors de l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM a été comparée avec celle de la SCP [45] ou d'une procédure placebo [44] suggèrent davantage d'événements avec les ultrasons focalisés.

**TABLEAU 4. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS ESSENTIELS ET LA FRÉQUENCE DES PRINCIPAUX ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS PENDANT LA PROCÉDURE**

Auteur, année [réf.]	n patients	Évènements indésirables pendant la procédure, n (%)					
		Sensation de brûlure/chaleur	Céphalée	Vertiges / étourdissements	Nausée	Vomissements	Paresthésie
Elias, 2016 [44]	I : 56	17 (30)	--	12 (21)	11 (20)	2 (4)	--
	C : 20	0	--	0	2 (10)	0	--
Huss, 2015 [45]	I : 15	4 (27)	9 (60)	11 (73)	----- 8 (53) -----		--
	SCP <sub>uni</sub> : 13	0	0	0	----- 0 -----		--
	SCP <sub>bi</sub> : 57	0	0	0	----- 0 -----		--
Chang, 2015 [48]	11	--	--	----- 5 (45) -----		--	
Sinai, 2020 [40]	44	5 (11) <sup>1</sup>	17 (39) <sup>1</sup>	25 (57) <sup>1</sup>	6 (14) <sup>1</sup>	2 (5) <sup>1</sup>	10 (23) <sup>1</sup>
Ito, 2020 [43]	10	--	8 (80)	4 (40)	--	--	--
Jung, 2018 [35]	20	--	----- 10 (50) -----		--	--	--
Fukutome, 2020 [42]	15	--	----- 9 (60) -----		--	--	--

IRM : imagerie par résonance magnétique

<sup>1</sup> Évènements indésirables résolus à la fin de l'intervention.

Des événements indésirables survenus après la procédure ont été rapportés dans l'ECR d'Elias *et al.* (2016) [44], deux études observationnelles comparatives [45, 46] et treize études observationnelles non comparatives (Tableau 5) [33, 35, 37-43, 47-50]. Les principaux événements indésirables rapportés avec les traitements par les ultrasons focalisés pour les Tremblements Essentiels incluent des troubles de la démarche ou de l'instabilité (4 à 50 %), de l'ataxie (3 à 36 %) et des paresthésies aux doigts, aux mains, au visage ou aux lèvres (0 à 93 %). Dans certaines études, les événements indésirables rapportés ont perduré jusqu'à douze mois après l'intervention. Par exemple, des paresthésies aux doigts, aux mains, au visage ou aux lèvres étaient toujours présentes à douze mois dans les études d'Elias *et al.* (2016) (n = 15; 27 %) [44], d'Elias *et al.* (2013) (n = 3; 20 %) [50], d'Huss *et al.* (n = 3; 20 %) [45], de Kim *et al.* (n = 1; 4 %) [46], de Sinai *et al.* (n = 2; 8 %) [40], de Gallay *et al.* (2021) (n = 1; 10 %) [37], de Fukutome *et al.* (n = 1; 7 %) [42], de Pineda-Pardo *et al.* (2019) (n = 4; 17 %) [39] et de Pineda-Pardo *et al.* (2020) (n = 3; 8 %) [41]. Des résultats similaires à douze mois étaient rapportés pour les troubles de la démarche, l'instabilité à la démarche ou l'ataxie dans les études d'Elias *et al.* (2016) (n = 5; 9 %) [44], de Gallay *et al.* (2016) (n = 1; 5 %) [49], de Sinai *et al.* (n = 2; 8 %) [40], de Gallay *et al.* (2021) (n = 3; 30 %) [37], Pineda-Pardo *et al.* (2019) (n = 7; 29 %) [39] et de Pineda-Pardo *et al.* (2020) (n = 5; 13 %) [41]. Les résultats à long terme issus de la cohorte de patients de l'ECR d'Elias *et al.* (2016) [44] suggèrent que certains événements indésirables persistent à 24 [30] et 36 [31] mois chez quelques patients incluant de l'ataxie (1 patient à 36 mois), des troubles de la démarche ou une instabilité (10 patients à 24 mois et 7 patients à 36 mois) et des paresthésies (9 patients à 24 mois et 11 patients à 36 mois). Aucun événement indésirable n'était rapporté chez 12 patients de l'ECR d'Elias *et al.* (2016) au suivi à 48 mois [32]. Enfin, les auteurs de certaines études ont mentionné n'avoir observé aucun événement indésirable grave suivant l'utilisation d'ultrasons focalisés guidés par IRM lors du suivi à 12 mois [38, 40] et dans les suivis à 24 [30], 36 [31] et 48 mois [32] de l'ECR d'Elias *et al.* (2016) [44]. Différentes définitions d'événements indésirables graves ont été utilisées par ces auteurs incluant la classification Clavien-Dindo [40] et la définition de la FDA (*serious adverse event*) [30-32]. Aucune définition d'événements indésirables graves n'était rapportée dans l'étude d'Abe *et al.* [38].

La survenue d'événements indésirables suivant l'utilisation d'ultrasons focalisés guidés par IRM a été comparée avec la SCP [45, 46], la thalamotomie par radiofréquences [46] ou une procédure placebo [44]. Les principaux résultats de ces trois études sont présentés au Tableau 5. Une fréquence plus importante d'ataxies, de troubles de la démarche, de paresthésies et de troubles du langage ou de la dysphagie et une fréquence moindre de céphalées sont rapportées après l'intervention d'ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement à une procédure placebo dans l'ECR d'Elias *et al.* [44]. Dans l'étude d'Huss *et al.*, la fréquence de céphalées rapportée est plus importante dans le groupe ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement aux deux groupes de SCP [45]. Dans cette même étude, la fréquence de troubles de la démarche rapportée dans le groupe ultrasons focalisés guidés par IRM est supérieure à celle du groupe SCP bilatérale mais inférieure au groupe SCP unilatérale [45]. La survenue de troubles du langage ou de problèmes de dysphagie est moindre avec les ultrasons focalisés guidés par IRM et la SCP unilatérale qu'avec la SCP bilatérale dans cette étude [45]. À l'exception d'un taux plus élevé de paresthésies chez les patients ayant subi une thalamotomie par radiofréquences, une fréquence similaire d'événements indésirables dans le premier mois suivant la procédure est rapportée dans l'étude de de Kim *et al.* tant pour les ultrasons focalisés guidés par IRM que la thalamotomie par radiofréquences ou la SCP [46]. Un cas d'hémorragie intracérébrale survenu un mois après une thalamotomie par radiofréquences a également été observé dans cette étude [46]. Dans l'étude d'Huss *et al.*, deux cas d'hémorragies transitoires (région anatomique non précisée) furent rapportés dans les trois premiers mois de suivi dans le groupe SCP bilatérale et aucun dans les groupes ultrasons focalisés guidés par IRM et SCP unilatérale [45].

**TABLEAU 5. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS ESSENTIELS ET LA FRÉQUENCE DES PRINCIPAUX ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS JUSQU'À 12 MOIS APRÈS LA PROCÉDURE**

Auteur, année [réf.]	n patients	Événements indésirables après la procédure, n (%)					
		Céphalée	Ataxie	Troubles de la démarche / instabilité	Paresthésie <sup>1</sup>	Hémi-parésie	Troubles du langage / dysphagie
Elias, 2016 [44]	I : 56	8 (14)	11 (20)	9 (16)	22 (39)	--	2 (4)
	C : 20	4 (20)	0	1 (5)	1 (5)	--	0
Huss, 2015 [45]	I : 15	14 (93)	--	5 (33)	--	--	1 (7)
	SCP <sub>uni</sub> : 13	1 (8)	--	11 (85)	--	--	1 (8)
	SCP <sub>bi</sub> : 57	2 (4)	--	10 (18)	--	--	10 (18)
Kim, 2017 [46]	I : 23	--	--	1 (4) <sup>2</sup>	1 (4) <sup>2</sup>	--	--
	SCP : 19	--	--	0 <sup>2</sup>	1 (5) <sup>2</sup>	--	--
	RF : 17	--	--	0 <sup>2</sup>	3 (18) <sup>2</sup>	--	--
Zaaroor, 2018 [47]	18	--	5 (28)	--	--	--	4 (NA) <sup>3</sup>
Chang, 2015 [48]	11	--	--	1 (9)	--	--	--
Gallay, 2016 [49]	21	--	--	5 (24)	--	--	--
Elias, 2013 [50]	15	--	4 (27)	6 (40)	14 (93)	--	1 (7)
Krishna, 2019 [33]	10	1 (10)	3 (30)	1 (10)	0	--	--
Abe, 2021 [38]	35	--	--	14 (40)	6 (17)	5 (14)	4 (11)
Sinai, 2020 [40]	44	--	16 (36)	8 (18)	6 (14)	--	--
Ito, 2020 [43]	10	--	--	4 (40)	4 (40)	--	--
Jung, 2018 [35]	20	--	--	1 (5)	--	--	--
Gallay, 2021 [37]	10	--	--	5 (50)	1 (10)	--	5 (50)
Fukutome, 2020 [42]	15	--	1 (7)	--	1 (7)	--	--
Pineda-Pardo, 2019 [39]	24	--	1 (4)	6 (25)	4 (17)	--	1 (4)
Pineda-Pardo, 2020 [41]	40	--	1 (3)	9 (23)	3 (8)	--	1 (3)

IRM; imagerie par résonance magnétique

<sup>1</sup> Paresthésie des doigts, des mains, des lèvres ou du visage.

<sup>2</sup> Événements indésirables à 1 mois.

<sup>3</sup> Le nombre d'événements indésirables rapportés est pour l'ensemble de la cohorte (n = 30) incluant douze patients avec Parkinson et dix-huit avec Tremblements Essentiels.

## Impact économique

Une analyse coût-utilité a été réalisée en 2018 par le *Health Quality Ontario* afin d'estimer l'effet clinique à long terme et l'efficacité des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des patients atteints de Tremblements Essentiels de stade modéré à sévère réfractaires à la médication comparativement au traitement standard (thalamotomie par radiofréquence et SCP) [29]. Les résultats de leur analyse probabiliste ont également été publiés ultérieurement [53]. L'analyse coût-utilité réalisée a été faite selon la perspective du Ministère de la santé de l'Ontario sur un horizon temporel de cinq ans. Les résultats sur l'efficacité et les coûts ont été actualisés en utilisant un taux de 1,5 % tel que recommandé par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) [54]. Des analyses de sensibilité ont également été réalisées selon la durée de l'horizon temporel (1 an, 10 ans) ainsi que selon la valeur du taux d'actualisation (0 %, 3 %). Les coûts considérés dans l'analyse incluent ceux relatifs au diagnostic de même qu'aux examens en imagerie médicale, aux frais professionnels, aux frais de procédure, au suivi à long terme, à la médication et à la prise en charge des événements indésirables. À noter que les coûts reliés à l'achat de l'équipement (1 950 000 \$), l'installation (180 000 \$) et la maintenance de l'Exablate® Neuro (19 208 \$ par cas) n'ont pas été inclus dans les analyses. Les données de base concernant l'efficacité et la proportion de patients dans chacun des états de santé de l'arbre décisionnel sont tirées de la littérature scientifique et d'avis d'experts. Les résultats de cette analyse économique suggèrent que le coût moyen d'une procédure lié à l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des Tremblements Essentiels serait estimé à 23 507 \$ et que son utilité moyenne serait de 3,69 années de vie pondérées par la qualité (*quality-adjusted life year* [QALY]) sur un horizon de cinq ans. En comparaison, le coût moyen de la thalamotomie par radiofréquences serait estimé à 14 978 \$ et aurait une utilité moyenne de 3,61 QALY et celle de la SCP serait de 57 535 \$ (incluant le coût du dispositif et du remplacement de la batterie) pour une utilité moyenne 3,94 QALY. Selon les résultats de cette analyse économique, la SCP serait la procédure la plus coûteuse et la plus efficace. Pour les personnes non admissibles à la neurochirurgie invasive, les résultats indiquent que l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM serait associée à un coût incrémental ( $\Delta C$ ) de 21 448 \$ et à une efficacité incrémentale ( $\Delta E$ ) de 0,50 QALY. Le coût supplémentaire de cette stratégie est de 43 075 \$ par QALY gagné. Chez les patients admissibles à une neurochirurgie invasive, le coût supplémentaire des ultrasons focalisés guidés par IRM serait de 109 795 \$ par QALY gagné par rapport à la thalamotomie par radiofréquences et de 134 259 \$ par QALY gagné comparativement à la SCP.

Selon les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, il a été estimé que la prise en charge à même le budget public ontarien de l'intervention par les ultrasons focalisés guidés par IRM pour le traitement de 48 cas de Tremblement Essentiels par année aurait un impact budgétaire net d'environ un million de dollars par an pour les cinq prochaines années [29].

Les membres du Comité consultatif ontarien des technologies de la santé ont accepté en 2018 les conclusions de l'évaluation de la technologie de la santé menée par le *Health Quality Ontario* [55]. Ils ont convenu que l'intervention par ultrasons focalisés guidés par IRM offrait des avantages cliniques, un bon rapport qualité-prix et était conforme aux préférences et aux valeurs des patients en ce qui a trait aux options de traitement neurochirurgical pour les Tremblements Essentiels de gravité modérée à sévère réfractaires aux médicaments. Ce comité a donc recommandé en 2018 la prise en charge à même le budget public, de cette intervention pour traiter les Tremblement Essentiels modérés à sévères réfractaires aux médicaments.

## Guides de pratique clinique et consensus d'experts

Le NICE a émis des recommandations en 2018 portant sur l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des Tremblements Essentiels pharmaco-résistants [26]. Ces recommandations reposent sur des avis d'experts et une revue rapide de la littérature ayant mené à l'identification d'une revue systématique, un ECR rapporté dans deux publications [30, 44], deux études rétrospectives non randomisées [45, 46] et six séries de cas [47-52]. Les preuves sur l'innocuité de cette procédure ne soulèvent aucune préoccupation majeure selon l'organisme [26]. Toutefois, le NICE considère que les données actuelles sur son efficacité sont limitées en quantité et que, par conséquent, cette procédure ne devrait pas être utilisée à moins qu'il n'y ait des arrangements particuliers pour le consentement, des audits ou la recherche [26]. Selon l'organisme, les cliniciens qui souhaitent réaliser cette procédure devraient :

- S'assurer que les patients et leurs soignants comprennent que cette procédure est utilisée pour traiter les tremblements d'un seul côté du corps et que l'effet sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients atteints d'une maladie bilatérale est incertain;
- Informer les patients au sujet des traitements alternatifs, y compris ceux qui peuvent être effectués bilatéralement;

- Fournir aux patients des renseignements écrits clairs à l'appui de la prise d'une décision partagée;
- Réaliser des audits sur les cas réalisés.

La sélection des patients devrait également être effectuée par une équipe multidisciplinaire expérimentée dans la gestion des Tremblements Essentiels, y compris les cliniciens ayant une formation spécifique dans la procédure. Le NICE suggère enfin que d'autres recherches, pouvant inclure des ECR, devraient aborder la sélection des patients, rendre compte de l'amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie et fournir des données de suivi à long terme [26].

Des consensus d'experts ont également été publiés par l'*International Parkinson and Movement Disorder Society* en 2019 [27] et par l'*American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery* en 2020 [28]. Basé sur les résultats d'un ECR [44], les ultrasons focalisés guidés par IRM sont considérés par l'*International Parkinson and Movement Disorder Society* comme étant probablement efficaces pour le traitement des Tremblements Essentiels affectant les membres supérieurs avec un niveau de risque acceptable lorsque réalisé sous surveillance spécialisée [27]. Cette société considère donc que cette intervention serait possiblement utile pour la pratique clinique.

Selon l'*American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery*, la littérature actuelle [30, 32, 44, 46, 47, 51, 56, 57] soutient l'efficacité, l'innocuité et les effets à long terme des ultrasons focalisés guidés par IRM mais les données probantes ne permettent pas de confirmer sa supériorité ou son infériorité par rapport à d'autres procédures chirurgicales [28]. Les experts de cette organisation concluent que les ultrasons focalisés guidés par IRM pourraient être considérés comme option chirurgicale même chez les patients admissibles à des interventions chirurgicales ouvertes. Les indications incluent a) un diagnostic confirmé de Tremblement Essentiels, b) la présence d'une pharmaco-résistance ou d'une intolérance ou contre-indication à la thérapie médicale, c) la présence de tremblements appendiculaires qui nuisent à la qualité de vie ou d) un traitement unilatéral. Les contre-indications à l'utilisation de cette intervention incluent une thalamotomie bilatérale réalisée par ultrasons focalisés guidés par IRM, une approche controlatérale à une thalamotomie précédente, l'impossibilité de subir un examen d'IRM et un ratio de densité crânienne (*skull density ratio*) inférieur à 0,40 [28]. À noter que deux des auteurs ayant contribué à la rédaction de ce consensus d'experts ont déclaré des conflits d'intérêts avec le fabricant Insightec par l'entremise de subventions de recherche.

## **Maladie de Parkinson**

Un guide de pratique [58], une revue systématique [59] et cinq études originales [60-64] issues de la mise à jour de cette étude de synthèse ont été retenues.

### **Description des études originales incluses dans le rapport d'évaluation et issues de la mise à jour rapportant des résultats sur l'efficacité ou l'innocuité**

La revue systématique sans méta-analyse de Xu *et al.* publiée en 2021 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des ultrasons focalisés guidés par IRM dans la maladie de Parkinson [59]. La recherche documentaire visait à identifier des études comparatives ou non, publiées jusqu'en avril 2019. Les principaux indicateurs mesurés incluent les symptômes moteurs et non moteurs, la qualité de vie, la prise quotidienne de lévodopa et les effets indésirables. Onze publications rapportant les résultats de dix études incluant un ECR [65, 66], deux études prospectives non comparatives [67, 68], trois séries de cas [47, 69, 70] et quatre rapports de cas [71-74] ont été retenus. L'ECR de Bond *et al.* porte sur la comparaison de l'impact des ultrasons focalisés guidés par IRM à une procédure placebo pendant laquelle l'intensité des ultrasons est nulle [65]. Dans cette étude, vingt patients ont été randomisés dans le groupe intervention et sept dans le groupe procédure placebo. Les patients assignés à la procédure placebo avaient la possibilité de recevoir le traitement par les ultrasons focalisés guidés par IRM après la période de suivi de trois mois [65]. Autre élément à ajouter, l'approbation par la FDA du dispositif Insightec pour le traitement de la maladie de Parkinson à tremblements dominants pharmaco-résistants s'est appuyée sur les résultats de cet ECR. Un total de 80 patients est inclus dans l'ensemble des études dont moins de 10 patients pour 5 d'entre elles [70-74]. Xu *et al.* ont conclu que les ultrasons focalisés guidés par IRM constituaient une option de traitement potentielle pour la maladie de Parkinson pharmaco-résistante avec une efficacité et une innocuité satisfaisantes [59]. D'autres études avec de plus grandes tailles d'échantillons et un suivi à plus long terme seraient toutefois nécessaires selon eux [59].

Quatre études additionnelles rapportant des résultats d'efficacité ou d'innocuité ont été retenues après la mise à jour de la revue systématique de Xu *et al.* [59] incluant un ECR [60] et trois séries de cas [61-63]. Dans l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.*, les impacts de l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM (n = 27) ont été comparés à ceux d'une procédure placebo (n = 13) après quatre mois de suivi [60]. Les patients dans le groupe procédure placebo se voyaient offrir après quatre mois la possibilité d'un traitement avec les ultrasons focalisés guidés par IRM. À noter que malgré la randomisation, Martinez-Fernandez *et al.* rapportent que les patients ont deviné en majorité leur assignation au traitement tant immédiatement après la procédure (intervention : 96 % ; placebo : 69 %) que quatre mois après la procédure (intervention : 96 % ; placebo : 85 %) [60]. Les trois séries de cas prospectives visaient à évaluer les effets d'une intervention unilatérale à l'aide d'ultrasons focalisés guidés par IRM [61-63].

Les principales caractéristiques des cinq études issues de la revue systématique de Xu *et al.* [59] ayant inclus au moins dix patients et de celles de la mise à jour rapportant des résultats sur l'efficacité ou l'innocuité sont présentées au Tableau 6. La plupart ont inclus des patients avec une maladie de Parkinson à tremblements dominants, excepté dans trois études où des patients avec une asymétrie des symptômes [60, 67] ou une forme dyskinésie-dominante [68] étaient ciblés. Huit ont été réalisées auprès de patients avec une maladie de Parkinson pharmaco-résistante [47, 60-63, 65, 68, 69]. Gally *et al.* (2019) ont également inclus des patients avec des douleurs neuropathiques, un Tremblement Essentiel ou des tremblements cérébelleux [62]. Martinez-Fernandez *et al.* ont aussi considéré dans leur ECR des patients avec une maladie de Parkinson qui étaient inéligibles à une SCP [60]. Entre 10 et 58 patients ont été inclus dans ces études pour un total de 241. L'âge moyen ou médian des patients variait entre 56 et 68 ans et la durée moyenne de la maladie entre 6 et 16 ans. Le dispositif du fabricant Insightec a été utilisé dans toutes les études. Différentes cibles chirurgicales ont été visées incluant le Vim (n = 2) [47, 65], le noyau subthalamique (n = 2) [60, 67], le tractus pallidothalamique (n = 2) [63, 69] et le globus pallidus (n = 2) [61, 68]. Plusieurs cibles chirurgicales ont été visées dans l'étude de Gally *et al.* (2019) mais il n'est pas possible de déterminer celles spécifiques aux patients avec une maladie de Parkinson puisque sur les 136 patients inclus, on en dénombre 58 avec une maladie de Parkinson, 41 avec des douleurs neuropathiques, 33 avec un Tremblement Essentiel et 2 avec des tremblements cérébelleux [62]. La durée des suivis post-intervention s'échelonne sur une période de trois à douze mois.

**TABLEAU 6. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES DANS LA REVUE DE SYNTHÈSE ET ISSUES DE LA MISE À JOUR RELATIVE À L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON**

Auteur, année, pays [réf.]	Devis	n patients	Durée du suivi (mois)	Âge moyen (années)	Durée moyenne de la maladie (années)	Cible chirurgicale
<b>Études incluses (≥ 10 patients) dans la revue de synthèse de Xu <i>et al.</i> [59]</b>						
Bond, 2017; Sperling, 2018, États-Unis <sup>1</sup> [65, 66]	ECR	I : 20 C : 7	3	I : 68 <sup>2</sup> C : 62 <sup>2</sup>	I : 6 <sup>2</sup> C : 7 <sup>2</sup>	Vim
Magara, 2014, Suisse <sup>1</sup> [69]	Étude prospective	13	3	65	10	Tractus pallidothalamique
Martinez-Fernandez, 2018, Espagne <sup>1</sup> [67]	Étude prospective	10	6	60	6	Noyau subthalamique
Zaaroor, 2018, Israël [47]	Étude prospective	12	6	63	7	Vim
Jung, 2019, Corée du Sud [68]	Étude prospective	10	12	60	10	Globus pallidus
<b>Études originales issues de la mise à jour</b>						
Martinez-Fernandez, 2020, Espagne <sup>1</sup> [60]	ECR	I : 27 C : 13	4 <sup>3</sup>	I : 57 C : 58	I : 6 C : 7	Noyau subthalamique
Eisenberg, 2020, États-Unis <sup>1</sup> [61]	Étude prospective	20	3 <sup>3</sup>	56	10	Globus pallidus
Gallay, 2019, Suisse [62]	Étude prospective	58 <sup>4</sup>	3	66 <sup>5</sup>	16 <sup>5</sup>	Vim, tractus pallidothalamique ou cerebellothalamique, globus pallidus, centrum medianum du thalamus
Gallay, 2020, Suisse [63]	Étude prospective	51 <sup>5</sup>	3 <sup>3</sup>	67	10	Tractus pallidothalamique

C : comparateur; ECR : essai clinique randomisé; I : intervention; IRM : imagerie par résonance magnétique; Vim : noyau ventral intermédiaire du thalamus

<sup>1</sup> Étude subventionnée par Insightec ou conflits d'intérêts avec Insightec.

<sup>2</sup> Médiane.

<sup>3</sup> Durée de suivi pour l'indicateur primaire. Un suivi à douze mois a également été réalisé.

<sup>4</sup> Au total, 136 patients étaient inclus dans l'étude : 58 patients avec maladie de Parkinson, 41 patients avec douleurs neuropathiques, 33 patients avec Tremblements Essentiels et 2 patients avec tremblements cérébelleux.

<sup>5</sup> Au total, 51 patients ont eu 56 procédures d'ultrasons focalisés guidés par IRM.

## Résultats sur l'efficacité et l'innocuité

### Symptômes moteurs et complications motrices dues au traitement

L'impact des ultrasons focalisés guidés par IRM sur les symptômes moteurs a été évalué dans deux ECR [60, 65] et six études non comparatives [47, 61, 63, 67-69] à l'aide de l'échelle UPDRS-III (Tableau 7). L'évaluation des symptômes moteurs a été effectuée lorsque le sujet se trouvait en période ON dans cinq études [60, 63, 65, 67, 68] et en période OFF dans cinq études [61, 63, 64, 67, 68]. Les périodes ON ou OFF n'étaient pas précisées dans deux études ce qui limite la possibilité de comparer les résultats rapportés à ceux des autres études [47, 69]. Ces périodes correspondent à un état où les symptômes moteurs sont contrôlés par les médicaments (ON) ou non (OFF).

Les résultats de l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.* publié en 2020 indiquent une réduction moyenne plus importante du score total à l'échelle UPDRS-III évalué en périodes ON et OFF dans le groupe traité avec les ultrasons focalisés guidés par IRM (respectivement -48 et -38 %) comparativement au groupe soumis à la procédure placebo (respectivement +4 et -5 %) [60]. Une amélioration du score total moyen évalué sur l'échelle UPDRS-III a également été rapportée en période ON dans l'ECR de Bond *et al.* mais aucune analyse statistique n'était disponible pour comparer les groupes [65]. Dans cet ECR, l'amélioration observée pour cet indicateur était inférieure dans le groupe ultrasons focalisés guidés par IRM (-26 %) comparativement au groupe soumis à la procédure placebo (-40%) [65]. Bond *et*



*al.* suggèrent que cette différence puisse être liée à un effet placebo. Les auteurs rapportent toutefois un impact bénéfique des ultrasons focalisés guidés par IRM sur leur indicateur primaire, soit la variation médiane du score obtenu en période ON pour les tremblements du membre supérieur traités (CRST A + B) comparativement à la procédure placebo (-62 % versus -22 %;  $p = 0,04$ ) [65]. L'analyse des données des études observationnelles non comparatives mesurées pour des périodes de suivi de trois à douze mois après l'intervention, indique également que le recours aux ultrasons focalisés guidés par IRM serait associé à une amélioration des scores moyens des symptômes moteurs en période ON (-32 à -38 %) et en période OFF (-35 à -48 %) [63, 67, 68]. Des résultats statistiquement significatifs ont été rapportés en période ON à trois mois (-38 %) [63] de même qu'en période OFF à trois (-48 %) [63] et douze mois (-39 %) [68]. Les études observationnelles de Zaaroor *et al.* [47] et de Magara *et al.* [69] suggèrent aussi une réduction moyenne du score UPDRS-III évalué respectivement à trois (-45 %) et à six mois (-48 %), mais sans spécifier si la mesure a été prise en période ON ou OFF. À noter que dans l'étude de Gally *et al.* (2020), les résultats sont rapportés par nombre de procédure plutôt que par patient puisque des patients pouvaient avoir leur procédure d'ultrasons focalisés guidés par IRM lors de deux sessions différentes [63]. Gally *et al.* (2020) rapportent ainsi un maintien dans l'amélioration des symptômes moteurs à douze mois en périodes ON (-47 %; 26 procédures) et OFF (-55 %; 24 procédures) ( $p < 0,001$ ) [63].

Certaines études ont également rapporté le score moyen évalué sur l'échelle UPDRS-III pour le côté le plus affecté [60, 61, 63, 67]. Les résultats de l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.* indiquent une réduction moyenne plus importante des symptômes moteurs évalués en période OFF du côté le plus affecté (indicateur primaire) dans le groupe traité avec les ultrasons focalisés guidés par IRM (-50 %) comparativement au groupe soumis à la procédure placebo (-9 %) ( $p < 0,001$ ) [60]. Des observations similaires sont rapportées en période ON du côté le plus affecté dans cette étude (-47 % versus -1 %). Les résultats des études observationnelles non comparatives mesurés trois à six mois après l'intervention montrent également des améliorations pour le côté traité en période ON (-51 et -69 %) [63, 67] et en période OFF (-45 à -75 %) [61, 63, 67]. Ces diminutions étaient statistiquement significatives dans deux de ces études [61, 63] alors qu'aucun test statistique n'était rapporté dans l'autre [67]. L'amélioration des symptômes moteurs pour le côté traité comparativement au score initial se maintenait douze mois après l'intervention dans la série de cas prospective d'Eisenberg *et al.* (période OFF : -45 %;  $p < 0,0001$ ) [61].

Trois études ont également rapporté le score obtenu avec la sous-échelle de tremblements de l'UPDRS-III [60, 63, 67]. Dans l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.*, une réduction plus importante des tremblements du côté le plus affecté est observée quatre mois suivant l'intervention par les ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement à la procédure placebo, et ce, tant en période ON (-76 versus +10 %) qu'en période OFF (-79 versus -4 %) [60]. Les résultats de deux études non comparatives suggèrent aussi une diminution des tremblements évalués à trois (période ON : -79 % et période OFF : -82 %;  $p < 0,001$ ) [63] et six mois (période ON : -76 % et période OFF : -71 %) [67].

Les complications motrices (dyskinésies, fluctuations motrices, dystonies en période OFF) associées à la prise de médicaments ont été estimées avec la section IV de l'échelle UPDRS dans un ECR [60] et quatre études prospectives non comparatives [61, 67-69]. Dans l'ECR, une diminution de la moyenne du score total de l'échelle UPDRS-IV était observée à quatre mois uniquement dans le groupe ultrasons focalisés guidés par IRM (-25 %) [60]. Dans deux études non comparatives, les traitements focalisés par ultrasons guidés par IRM étaient associés à une diminution statistiquement significative de la moyenne du score UPDRS-IV après trois (-42 %;  $p = 0,007$ ) [61] et douze mois (-50 %;  $p < 0,05$ ) [68]. Les deux autres études non comparatives rapportaient également une réduction du score total moyen obtenu à l'UPDRS-IV à trois (-74 %) [69] et six mois (-60 %) [67], mais aucun test statistique n'était rapporté.

**TABLEAU 7. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON ET LES SYMPTÔMES MOTEURS SELON LE SCORE TOTAL OBTENU AU QUESTIONNAIRE UPDRS-III**

Auteur, année [réf.]	n patients	Durée du suivi (mois)	Score total moyen UPDRS-III des symptômes moteurs		Variation relative du score <sup>1</sup> (%)	valeur p
			Initial	Après traitement		
<b>Évaluation en période ON</b>						
Bond, 2017 [65]	I : 20 C : 7	3	23 25	17 15	-26 -40	NR
Martinez-Fernandez, 2020 [60]	I : 27 C : 13	4	27 25	18 26	-48 +4	NR
Gallay, 2020 [63]	45 <sup>2</sup>	3	34	21 <sup>3</sup>	-38	< 0,01
Martinez-Fernandez, 2018 [67]	10	6	22	15	-33	NR
Jung, 2019 [68]	10	12	9	6	-32	NR
<b>Évaluation en période OFF</b>						
Martinez-Fernandez, 2020 [60]	I : 27 C : 13	4	40 40	25 38	-38 -5	NR
Gallay, 2020 [63]	44 <sup>4</sup>	3	40	21 <sup>5</sup>	-48	< 0,01
Martinez-Fernandez, 2018 [67]	10	6	33	21	-35	NR
Jung, 2019 [68]	10	12	30	19	-39	0,046

NR : non rapporté; IRM : imagerie par résonance magnétique; UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

<sup>1</sup> Calculé par l'UETMIS selon la formule suivante :  $([\text{niveau au suivi} / \text{niveau initial}] - 1) \times 100$ . Les variations relatives du score tiennent compte des décimales qui ne sont pas présentées dans le tableau dans le but d'alléger la présentation des résultats.

<sup>2</sup> Nombre de patients ayant eu une évaluation initiale à l'UPDRS-III en période ON (50 procédures).

<sup>3</sup> Résultat à trois mois pour 31 procédures (n patients non rapporté).

<sup>4</sup> Nombre de patients ayant eu une évaluation initiale à l'UPDRS-III en période OFF (49 procédures).

<sup>5</sup> Résultat à trois mois pour 20 procédures (n patients non rapporté).

### Qualité de vie

Les résultats de l'impact des traitements par ultrasons focalisés guidés par IRM sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des patients sont présentés au Tableau 8. Dans les ECR de Martinez-Fernandez *et al.* [60] et Bond *et al.* [65], les résultats évalués à l'aide du questionnaire PDQ-39 indiquent une réduction (amélioration) plus importante du score moyen de qualité de vie lors du suivi à trois et quatre mois après l'intervention associée à l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement à la procédure placebo. Un impact positif des traitements focalisés par ultrasons sur la mesure des activités de la vie quotidienne des sujets telles qu'évaluées à l'aide de la section II du questionnaire UPDRS est également observé dans l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.* (-35 vs +30 %) [60]. Les résultats de deux études observationnelles suggèrent également une amélioration des scores moyens de la qualité de vie mesurée à l'aide du PDQ-39 à six mois de suivi (-17 % et -71 %) avec les ultrasons focalisés guidés par IRM [47, 67]. Des résultats favorables à l'égard des activités de la vie quotidienne sont également observés dans cinq études sans groupe de comparaison avec l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM, soit une réduction moyenne du score de -16 % à -47 % après un suivi de trois à douze mois [61, 63, 67-69]. Dans deux de ces études, les résultats à trois mois de suivi sont statistiquement significatifs (-32 et -47 %) [61, 63]. L'amélioration était maintenue douze mois après l'intervention dans l'une d'entre elles pour une portion des patients (-44 %; 26 procédures) [63].

**TABLEAU 8. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON ET LA QUALITÉ DE VIE SELON LE SCORE OBTENU AU PDQ-39 OU AU QUESTIONNAIRE UPDRS-II**

Auteur, année [réf.]	n patients	Durée du suivi (mois)	Score moyen de qualité de vie		Variation relative du score <sup>1</sup> (%)	valeur p
			Initial	Après traitement		
<b>PDQ-39</b>						
Bond, 2017 [65]	I : 20 C : 7	3	21 25	8 17	-63 -30	NR
Martinez-Fernandez, 2020 [60]	I : 27 C : 13	4	22 24	15 22	-33 -8	NR NR
Martinez-Fernandez, 2018 [67]	10	6	13	10	-17	NR
Zaaroor, 2018 [47]	12	6	36	11	-71	NR
<b>UPDRS-II</b>						
Martinez-Fernandez, 2020 [60]	I : 27 C : 13	4	11 13	7 14	-35 +30	NR NR
Magara, 2014 [69]	13	3	13	8	-37	NR
Eisenberg, 2020 [61]	20	3	14	7	-47	0,0007
Gallay, 2020 [63]	47 <sup>2</sup>	3	16	11 <sup>3</sup>	-32	< 0,001
Martinez-Fernandez, 2018 [67]	10	6	8	7	-16	NR
Jung, 2019 [68]	10	12	6	4	-38	NR

NR : non rapporté; C : comparateur; I : intervention; IRM : imagerie par résonance magnétique; PDQ-39 : *Parkinson Disease Questionnaire-39*; UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

<sup>1</sup> Calculé par l'UETMIS selon la formule suivante :  $([\text{niveau au suivi} / \text{niveau initial}] - 1) \times 100$ . Les variations relatives du score tiennent compte des décimales qui ne sont pas présentées dans le tableau dans le but d'alléger la présentation des résultats.

<sup>2</sup> Nombre de patients ayant eu une évaluation initiale à l'UPDRS-II (52 procédures).

<sup>3</sup> Résultat à trois mois pour 40 procédures (n patients non rapporté).

#### *Prise quotidienne de médicaments en équivalent de lévodopa*

Deux ECR [60, 65] et trois études observationnelles non comparatives [63, 67, 69] ont évalué les effets des ultrasons focalisés guidés par IRM sur la prise quotidienne de médicaments antiparkinsoniens. Les résultats de l'ECR de Bond *et al.* indiquent une réduction de la dose quotidienne en équivalent de lévodopa à trois mois (-33 %) dans le groupe d'intervention ultrasons focalisés guidés par IRM alors qu'une augmentation est notée dans le groupe placebo (+31 %), mais aucun test statistique pour évaluer les différences observées à l'intérieur et entre les groupes n'est rapporté (Tableau 9) [65]. La réduction de la dose quotidienne en équivalent de lévodopa était maintenue à douze mois dans le groupe intervention (-27 %). Une faible diminution dans la prise quotidienne moyenne en équivalent de lévodopa est observée à quatre mois de suivi tant dans le groupe d'intervention que celui de la procédure placebo dans l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.* [60]. La diminution de la prise quotidienne de médicaments en équivalent de lévodopa associée aux traitements focalisés par ultrasons dans les études observationnelles varie en moyenne de -11 à -38 %, et ce, pour des périodes de suivi entre trois et six mois [63, 67, 69]. Dans l'étude de Gallay *et al.*, la baisse moyenne observée à trois mois (-38 %; 52 procédures) et à douze mois (-63 %; 44 procédures), comparativement à la dose initiale pré-traitement en équivalent de lévodopa est statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) [63].

**TABLEAU 9. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES ORIGINALES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON ET LA PRISE QUOTIDIENNE DE MÉDICAMENTS EN ÉQUIVALENT DE LÉVODOPA**

Auteur, année [réf.]	n patients	Durée du suivi (mois)	Dose moyenne quotidienne en équivalent de lévodopa (mg)		Différence de moyenne <sup>1</sup> (%)	valeur p
			Initial	Après traitement		
Bond, 2017 [65]	I : 20 C : 7	3	751 640	500 840	-33 +31	NR
Martinez-Fernandez, 2020 [60]	I : 27 C : 13	4	730 882	625 857	-14 -3	NR
Magara, 2014 [69]	13	3	827	738	-11	NR
Gallay, 2020 [63]	47 <sup>2</sup>	3	613	380 <sup>3</sup>	-38	< 0,01
Martinez-Fernandez, 2018 [67]	10	6	733	564	-23	NR

NR : non rapporté; C : comparateur; I : intervention; IRM : imagerie par résonance magnétique; mg : milligramme

<sup>1</sup> Calculé par l'UETMIS selon la formule suivante :  $([\text{niveau au suivi} / \text{niveau initial}] - 1) \times 100$ . Les variations relatives du score tiennent compte des décimales qui ne sont pas présentées dans le tableau dans le but d'alléger la présentation des résultats.

<sup>2</sup> Nombre de patients ayant eu une mesure initiale (52 procédures).

<sup>3</sup> Résultat à trois mois pour 44 procédures (n patients non rapporté).

### Évènements indésirables

Deux ECR [60, 65] et six études non comparatives [47, 61, 62, 67-69] ont documenté les évènements indésirables survenus pendant l'intervention utilisant les ultrasons focalisés guidés par IRM. L'ensemble des évènements indésirables survenus pendant la procédure sont transitoires et de faible gravité, les céphalées (1 à 100 %) et les vertiges (15 à 48 %) étant les plus fréquemment rapportés (Tableau 10) [47, 60-62, 65, 67, 68]. On remarque la présence d'évènements indésirables dans tous les groupes à l'étude dans les deux ECR [60, 65]. Davantage d'évènements indésirables sont toutefois rapportés pendant l'intervention avec les ultrasons focalisés guidés par IRM qu'avec la procédure placebo [60, 65] à l'exception des céphalées dans l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.* [60]. Magara *et al.* ont rapporté aucun effet indésirable survenu pendant la procédure chez leurs treize patients [69]. Deux séries de cas rapportent spécifiquement qu'il n'y a eu aucun saignement pendant la procédure [62, 63]. Une cécité unilatérale temporaire lors de l'anesthésie locale est survenue chez un patient dans l'étude de Gallay *et al.* [62].

**TABLEAU 10. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON ET LES PRINCIPAUX ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LA PROCÉDURE**

Auteur, année [réf.]	n patients	Évènements indésirables pendant la procédure, n (%)					
		Céphalée	Vertiges / étourdissements	Sensation de chaleur/brûlures	Nausée	Vomissements	Paresthésie
Bond, 2017 [65]	I : 20	12 (65)	8 (42)	3 (15)	----- 4 (20) -----	-----	---
	C : 7	3 (43)	1 (14)	0	----- 1 (14) -----	-----	---
Martinez-Fernandez, 2020 [60]	I : 27	5 (19)	13 (48)	11 (41)	7 (26)	1 (4)	---
	C : 13	6 (46)	2 (15)	1 (8)	2 (15)	1 (8)	---
Eisenberg, 2020 [61]	20	3 (15)	--	--	3 (15)	--	---
Martinez-Fernandez, 2018 [67]	10	--	--	2 (20)	4 (40)	--	---
Zaaroor, 2018 [47]	12	11 <sup>1</sup> (NA)	18 <sup>1</sup> (NA)	3 <sup>1</sup> (NA)	3 <sup>1</sup> (NA)	2 <sup>1</sup> (NA)	2 <sup>1</sup> (NA)
Jung, 2019 [68]	10	10 (100)	--	--	--	--	---
Gallay, 2019 [62]	136	1 (1)	--	--	--	--	---

NR : non rapporté; C : comparateur; I : intervention; IRM : imagerie par résonance magnétique

<sup>1</sup> Le nombre d'évènements indésirables rapportés est pour l'ensemble de la cohorte (n = 30) incluant douze patients avec Parkinson et dix-huit avec Tremblements Essentiels.

Des événements indésirables ont également été rapportés après la procédure dans deux ECR [60, 65] et six études non comparatives [47, 61-63, 67, 68] (Tableau 11). Les plus fréquemment observés incluent des ataxies (11 à 60 %), des paresthésies des doigts, des mains, des lèvres ou du visage (1 à 65 %) et des difficultés de langage (5 à 56 %). On remarque dans l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.* que certains événements indésirables (dyskinésies, ataxies, troubles de la démarche, paresthésies, troubles du langage) sont survenus après l'intervention avec les ultrasons focalisés guidés par IRM alors qu'aucun n'est rapporté avec la procédure placebo [60]. Enfin, des événements indésirables ayant persisté jusqu'à un an après l'intervention ont été rapportés dans certaines études incluant de nouvelles dyskinésies pour le côté le plus affecté en période ON (n = 2; 7 %) [60], des ataxies (n = 1; 5 %) [65], une perturbation de la démarche (n = 1; 4 %) [60], des paresthésies des doigts ou du visage (n = 5; 25 %) [65], des hémiparésies (n = 2; 10 %) [65] et des troubles du langage (n = 1; 4 % [60]; n = 6; 12 % [63]).

Par ailleurs, huit événements indésirables graves ont été rapportés dans l'ECR de Martinez-Fernandez *et al.* (2020) pendant ou après l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement à deux survenus pendant la procédure placebo [60]. La nature de ces événements indésirables graves n'était pas précisée. Aucun effet indésirable grave après la procédure n'a été rapporté par Magara *et al.* (treize patients) [69] et d'Eisenberg *et al.* (20 patients) [61].

**TABLEAU 11. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR L'UTILISATION DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON ET LES PRINCIPAUX ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS JUSQU'À 12 MOIS APRÈS LA PROCÉDURE**

Auteur, année [réf.]	n patients	Évènements indésirables après la procédure, n (%)					Troubles du langage
		Bradykinésie / dyskinésie	Ataxie	Troubles de la démarche / instabilité	Paresthésie <sup>1</sup>	Hémiparésie	
Bond, 2017 [65]	I : 20 C : 7	--	9 (45) NR	--	13 (65) NR	4 (20) NR	1 (5) NR
Martinez-Fernandez, 2020 [60]	I : 27 C : 13	6 (22) 0	3 (11) 0	10 (37) 0	3 (11) 0	--	15 (56) 0
Eisenberg, 2020 [61]	20	--	--	2 (10)	1 (5)	--	--
Gallay, 2019 [62]	136	--	--	--	1 (1)	--	--
Gallay, 2020 [63]	51	--	--	--	--	--	7 (14)
Martinez-Fernandez, 2018 [67]	10	2 (20)	6 (60)	--	--	--	1 (10)
Zaaroor, 2018 [47]	12	--	3 (25)	--	--	--	4 (NA) <sup>2</sup>
Jung, 2019 [68]	10	--	--	--	--	1 (10)	--

NR : non rapporté; C : comparateur; I : intervention; IRM : imagerie par résonance magnétique

<sup>1</sup> Paresthésie des doigts, des mains, des lèvres ou du visage.

<sup>2</sup> Le nombre d'évènements indésirables rapportés est pour l'ensemble de la cohorte (n = 30) incluant douze patients avec Parkinson et dix-huit avec Tremblements Essentiels.

### Impact économique

L'étude économique canadienne de Meng *et al.* publiée en 2020 avait pour objectif d'évaluer le coût-efficacité de la thalamotomie unilatérale réalisée par ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement à la SCP ou à une thérapie médicale seule dans le traitement de la maladie de Parkinson à tremblements dominants [64]. Plusieurs hypothèses ont servi à l'estimation des différences de coûts par cas entre les ultrasons focalisés guidés par IRM et la SCP notamment en lien avec l'occupation de la salle d'IRM comparativement à la salle opératoire (1 750 versus 5 000 \$), le coût amorti de l'appareil à ultrasons pour 48 cas par année pendant 10 ans ou du dispositif de neurostimulation (7 420 versus 12 000 \$) et le suivi postopératoire avec les neurologues et neurochirurgiens incluant la programmation pour la SCP (313 versus 1 243 \$). Les coûts liés aux complications ont également été considérés. Le coût pour chaque cas réalisé est estimé à 14 831 \$ pour les ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement à 22 229 \$ pour la SCP. Selon une perspective sociétale, l'ajout des ultrasons focalisés guidés par IRM à une thérapie médicale mène à un ratio coût-utilité de 30 078 \$ par QALY. Le ratio coût-utilité de la SCP serait de 56 503 \$ par QALY comparativement aux ultrasons focalisés guidés par IRM. Les auteurs ont conclu que l'ajout des ultrasons focalisés guidés par IRM à une thérapie médicale serait considéré comme une option de traitement coût-efficace pour les patients atteints de la maladie de Parkinson à

tremblements dominants en considérant une capacité de payer standard de 50 000 \$/QALY. Comparativement à la SCP, l'option d'utiliser des ultrasons focalisés guidés par IRM serait dominante au plan économique (plus utile, moins chère). Certaines limites sont cependant à considérer dans l'interprétation de ces résultats notamment au plan méthodologique, par exemple, pour ne pas avoir pris en considération la diminution de l'effet sur les tremblements au cours du temps et la possibilité de ré-interventions avec les ultrasons focalisés guidés par IRM dans leur modèle d'analyse. Également, leurs estimations sont principalement basées sur les résultats d'un ECR [65] et de trois séries de cas [47, 74, 75] dont deux ont moins de dix patients [74, 75] et non sur des études ayant fait des comparaisons directes entre les ultrasons focalisés guidés par IRM et la SCP. L'avantage des ultrasons focalisés guidés par IRM pourrait être perdu en analysant des études plus récentes puisque celles incluses dans l'analyse économique ont majoritairement été publiées avant 2010 et les avancées récentes dans les techniques de SCP pourraient se traduire par des taux plus faibles de complications et des économies de coûts. Enfin, aucune considération n'a été apportée au fait que la SCP est un traitement réversible qui offre une flexibilité pour ajuster les paramètres au fur et à mesure que la maladie progresse et qu'elle peut actuellement être réalisée de manière bilatérale.

### **Guide de pratique clinique**

La recherche documentaire a mené à l'identification d'un document publié en 2018 par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) émettant des recommandations en lien avec l'efficacité et la sécurité de la thalamotomie unilatérale réalisée par ultrasons focalisés guidés par IRM pour les tremblements modérés à graves dans la maladie de Parkinson [58]. Ces recommandations reposent sur des avis d'experts et un examen rapide de la littérature ayant permis d'identifier cinq études originales (un ECR [65] et quatre séries de cas [47, 69, 74, 75]). Selon le NICE, les preuves disponibles au moment de la rédaction du document sur l'innocuité et l'efficacité de cette intervention étaient insuffisantes en quantité et en qualité [58]. Par conséquent, la procédure ne devrait être utilisée que dans le cadre de la recherche selon l'organisme. Le NICE recommande que d'autres recherches, incluant des ECR, devraient être réalisées pour traiter de la sélection des patients et du suivi à long terme [58].

## Études en cours

Un protocole pour la réalisation d'une revue systématique (Tableau 12) et dix-huit pour la réalisation d'études originales (Tableau 13) visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM pour le traitement de la maladie de Parkinson ou des Tremblements Essentiels ont été identifiés.

**TABLEAU 12 DESCRIPTION DU PROTOCOLE DE REVUE SYSTÉMATIQUE EN COURS SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM POUR LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS ESSENTIELS**

No. enregistrement Pays	Objectif	Population visée	Principaux indicateurs	Date de fin visée
CRD42020175987 États-Unis	Comparer l'efficacité de la thalamotomie par SCP et par ultrasons focalisés guidés par IRM	Adultes avec Tremblements Essentiels nécessitant une intervention chirurgicale	- Gravité des tremblements aux membres supérieurs, qualité de vie - Effets indésirables	Juil. 2020

IRM : imagerie par résonance magnétique; SCP : stimulation cérébrale profonde

**TABLEAU 13 DESCRIPTION DES ÉTUDES EN COURS SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ DES ULTRASONS FOCALISÉS GUIDÉS PAR IRM POUR LE TRAITEMENT DES TREMBLEMENTS ESSENTIELS ET DE LA MALADIE DE PARKINSON**

No. enregistrement Pays	Devis	n visé	Objet	Durée du suivi (mois)	Date de fin visée
<b>Maladie de Parkinson</b>					
NCT02246374 États-Unis	ECR en chassé-croisé avec placebo	7 <sup>1</sup>	- Noyau subthalamique - Symptômes moteurs	12	Déc. 2020
NCT03319485 International	ECR en chassé-croisé avec placebo	92 <sup>1</sup>	- Globus pallidus - Dyskinésies et fluctuations motrices	3	31 jan. 2025
NCT02347254 Canada	Étude prosp. <sup>2</sup>	6	- Globus pallidus - Dyskinésies et lévodopa	NR	Déc. 2020
NCT04002596 Chine/Japon	Étude prosp. <sup>2</sup>	50	- Vim	12	31 déc. 2020
NCT04692116 Espagne	Étude prosp. <sup>2</sup>	8	- Noyau subthalamique - Maladie de Parkinson ≤ 5 ans	6	30 déc. 2021
NCT03964272 Espagne	Étude prosp. <sup>2</sup>	10	- Noyau subthalamique, bilatéral	6	30 juin 2022
NCT04744493 Japon	Étude prosp. <sup>2</sup>	10	- Noyau subthalamique	4	31 juil. 2022
NCT04728295 NR	Étude prosp. <sup>2</sup>	50	- Tractus pallidothalamique, bilatéral	12	1 <sup>er</sup> jan. 2023
<b>Tremblements Essentiels</b>					
NCT01827904 International	ECR en chassé-croisé avec placebo (suivi d'Elias <i>et al.</i> [44])	72	- Vim	12	Déc. 2021
NCT04720469 Canada	Étude prosp. <sup>2</sup>	12	- Deuxième thalamotomie après 48 semaines	3	31 oct. 2023
NCT04501484 Canada	Étude prosp. <sup>2</sup>	50	- Deuxième thalamotomie (Vim)	36	Oct. 2024
NCT04074031 France	Étude prosp. <sup>2</sup>	15	- Vim	3	Mai 2023
NCT02289560 États-Unis	Étude prosp. <sup>2</sup>	50	- Suivi jusqu'à 5 ans	12	Déc. 2020
NCT04112381 Suisse	Étude prosp. <sup>2</sup>	50	- Deuxième thalamotomie après 36 semaines	3	Mars 2026
NCT03465761 Espagne, Royaume-Uni	Étude prosp. <sup>2</sup>	30	- Deuxième thalamotomie après 36 semaines	12	1 <sup>er</sup> déc. 2022
<b>Populations mixtes : maladie de Parkinson, Tremblements Essentiels, troubles du mouvement, démences, douleur neuropathique</b>					
NCT03100474 International	Étude non comparative (registre)	500	- Thalamotomie ou globus pallidus	60	Jan. 2024
NCT02252380 Canada	Étude prosp. <sup>2</sup>	10	- Vim ou globus pallidus	12	Déc. 2021

NR : non rapporté; prosp : prospective; rétro : rétrospective; Vim : noyau ventral intermédiaire du thalamus

<sup>1</sup> Nombre de patients recrutés actuellement.

<sup>2</sup> Étude non comparative.

#### 4. Principaux constats

##### Utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des Tremblements Essentiels :

- Les options thérapeutiques sont limitées pour les patients atteints de Tremblements Essentiels réfractaires aux médicaments qui sont non admissibles à une chirurgie invasive;
- La thalamotomie focalisée par ultrasons réalisée avec le ExAblate® Neuro manufacturé par Insightec a été approuvée en 2016 par la FDA et Santé Canada pour le traitement des Tremblements Essentiels pharmaco-résistants;
- Les preuves disponibles pour apprécier l'efficacité et l'innocuité des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des Tremblements Essentiels s'appuient sur un grand nombre d'études incluant un ECR multicentrique mené en collaboration avec la FDA. Toutefois, plusieurs limites sont à considérer :
  - La plupart des études sont non comparatives;
  - Peu de patients ont été inclus;
  - La majorité a été réalisée avec un suivi à court terme (trois à douze mois);
  - Environ le tiers a été subventionné par le manufacturier Insightec;
  - Aucun ECR n'a comparé les ultrasons focalisés guidés par IRM à la SCP pour le traitement des Tremblements Essentiels.
- L'analyse des données probantes indique, comparativement au niveau initial, une diminution statistiquement significative de la gravité des tremblements associée aux ultrasons focalisés guidés par IRM lors des suivis sur une période de trois à douze mois après l'intervention. Les résultats de suivi à plus long terme d'un ECR suggèrent que ces améliorations pourraient être maintenues jusqu'à 36 mois après l'intervention;
- Les résultats d'un ECR suggèrent que l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM est associée à une réduction statistiquement significative de la gravité des tremblements à trois mois comparativement à une procédure placebo (- 41 versus -2 %);
- Comparativement aux valeurs initiales, des améliorations statistiquement significatives ont été rapportées dans plusieurs études avec les indicateurs de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle à réaliser les activités de la vie quotidienne entre six et douze mois suivant une intervention par des ultrasons focalisés guidés par IRM;
- Les résultats d'un ECR suggèrent une amélioration de la qualité de vie à trois mois dans le groupe ultrasons focalisés guidés par IRM comparativement au groupe avec une procédure placebo soit une diminution statistiquement significative de la valeur moyenne du score de qualité de vie (-46 versus -3 %);
- Les effets indésirables rapportés pendant le déroulement de la procédure avec des ultrasons focalisés guidés par IRM pour le traitement des Tremblements Essentiels, lorsque documentés par les auteurs des études, sont généralement transitoires et de faible gravité;
- Plusieurs événements indésirables sont rapportés lors des suivis après traitement des Tremblements Essentiels par les ultrasons focalisés guidés par IRM dont les plus fréquents incluent la perturbation de la démarche, de l'instabilité, de l'ataxie et des paresthésies aux doigts, aux mains, au visage ou aux lèvres. Les résultats de certaines études indiquent qu'une proportion de ces événements indésirables, variables entre les études, sont présents 12 mois après l'intervention et peuvent perdurer dans certains cas jusqu'à 36 mois;
- Le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* a recommandé en 2018, sur la base des données disponibles et des avis d'experts, que les ultrasons focalisés guidés par IRM pour le traitement des Tremblements Essentiels ne devraient être utilisés que dans un cadre contrôlé avec consentement des patients et réalisation d'audits ou encore dans le cadre de la recherche;



- Basés sur les données disponibles, deux consensus d'experts publiés en 2019 et 2020 soutiennent que les ultrasons focalisés guidés par IRM pourraient être efficaces dans le traitement des Tremblements Essentiels avec un niveau de risque acceptable;
- Une analyse d'impact budgétaire réalisée en Ontario estime que la réalisation d'interventions avec les ultrasons focalisés guidés par IRM pour le traitement de 48 cas de Tremblement Essentiels par année coûterait environ un million de dollars par an pour les cinq prochaines années, et ce, sans tenir compte de l'investissement initial pour l'ensemble des équipements (1 950 000 \$);
- Les résultats d'une étude économique ontarienne suggèrent que, pour les personnes non admissibles à une neurochirurgie invasive, le coût supplémentaire de l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM serait de 43 075 \$ par QALY gagné par rapport à aucune chirurgie sans tenir compte de l'investissement initial. Chez les patients admissibles à une neurochirurgie invasive, le coût supplémentaire des ultrasons focalisés guidés par IRM serait de 109 795 \$ par QALY gagné par rapport à la thalamotomie par radiofréquences et de 134 259 \$ par QALY gagné comparativement à la SCP;
- Plusieurs études sont en cours, incluant une revue systématique mais aucun nouvel ECR, et pourront fournir des données d'intérêt sur l'efficacité et l'innocuité des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement des Tremblements Essentiels (p. ex. : thalamotomie bilatérale, suivi à cinq ans);

#### **Utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement de la maladie de Parkinson :**

- Les options thérapeutiques sont limitées pour les patients atteints de la maladie de Parkinson réfractaire au traitement médical qui sont inéligibles à une neurochirurgie invasive;
- La thalamotomie focalisée par ultrasons réalisée avec le ExAblate® Neuro manufacturé par Insightec est approuvée par la FDA depuis 2018 pour le traitement des personnes atteintes de la maladie de Parkinson à tremblements dominants pharmaco-résistants mais non par Santé Canada;
- Les preuves de l'efficacité et de l'innocuité des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement de la maladie de Parkinson s'appuient sur peu études et celles-ci comportent plusieurs limites :
  - La plupart sont non comparatives;
  - Peu de patients ont été inclus;
  - Les cibles chirurgicales sont variables (Vim, noyau subthalamique, globus pallidus, etc.);
  - La majorité a été réalisée avec un suivi à court terme (trois à douze mois);
  - Environ la moitié a été subventionnée par le manufacturier Insightec;
  - Aucune étude n'a comparé les impacts des ultrasons focalisés guidés par IRM à la thalamotomie par radiofréquences ou à la SCP dans le traitement de la maladie de Parkinson.
- L'analyse des données probantes indiquent, comparativement au niveau initial, que l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM chez les patients atteints de la maladie de Parkinson pharmaco-résistante serait associée à une amélioration des symptômes moteurs en périodes ON et OFF lors des suivis réalisés à trois jusqu'à douze mois, selon les études. Des résultats statistiquement significatifs sont rapportés dans une étude sur cinq pour l'évaluation en période ON et deux sur quatre pour la période OFF;
- Les résultats des deux ECR suggèrent que l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM dans la maladie de Parkinson est associée à une réduction des symptômes moteurs en période ON et OFF lors des périodes de suivi à trois ou quatre mois après l'intervention comparativement à une procédure placebo mais aucun test statistique n'est rapporté;

- L'impact de l'utilisation des ultrasons focalisés guidés par IRM sur l'indicateur de complications motrices liées à la prise de médicaments dans la maladie de Parkinson a été évalué dans peu d'études dont les résultats suggèrent un effet favorable;
- Comparativement aux valeurs initiales, des améliorations ont été observées dans plusieurs études avec les indicateurs de la qualité de vie et des activités de la vie quotidienne suite au traitement avec les ultrasons focalisés guidés par IRM. Les résultats d'un ECR suggèrent une amélioration plus importante de la qualité de vie à quatre mois de suivi dans le groupe d'intervention comparativement au groupe avec une procédure placebo. Peu d'auteurs ont rapporté des tests statistiques;
- Les résultats de quelques études montrent une réduction de la prise quotidienne de médicaments antiparkinsoniens lors de suivis réalisés trois à douze mois après la procédure d'ultrasons focalisés guidés par IRM. Des résultats contradictoires sont cependant observés dans les ECR avec une étude qui rapporte une réduction de la dose quotidienne équivalente à la lévodopa trois mois après l'intervention (augmentation dans le groupe placebo) alors que peu de différences entre les groupes sont observées à quatre mois dans l'autre étude;
- Les événements indésirables survenant pendant l'intervention d'ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement de la maladie de Parkinson sont généralement transitoires et de faible gravité;
- Les données probantes montrent que dans certains cas, des événements indésirables liés à l'intervention d'ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement de la maladie de Parkinson peuvent persister dans le temps (p. ex. : ataxies, perturbation de la démarche, paresthésies, hémiparésies, difficultés du langage);
- Sur la base des données disponibles et des avis d'experts, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a recommandé en 2018 que les ultrasons focalisés guidés par IRM ne devraient être utilisés que dans le cadre de la recherche pour le traitement de la maladie de Parkinson;
- Plusieurs études, incluant deux ECR, sont en cours et pourront fournir des données d'intérêt sur l'efficacité et l'innocuité des ultrasons focalisés guidés par IRM dans le traitement de la maladie de Parkinson;
- Selon les résultats d'une étude économique canadienne, l'ajout des ultrasons focalisés guidés par IRM à une thérapie médicale chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à tremblements dominants mènerait à un coût supplémentaire de 30 078 \$ par QALY. Le coût supplémentaire de la SCP comparativement aux ultrasons focalisés guidés par IRM serait de 56 503 \$ par QALY.

## RÉFÉRENCES

1. Spindler MA, Tarsy D. 2020. *Overview of tremor. Up to Date*, 22 Déc. 2020; 18 pages.
2. Louis, E.D., R. Ottman, and W.A. Hauser, *How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world.* *Mov Disord*, 1998. **13**(1): p. 5-10.
3. Louis, E.D., *Clinical practice. Essential tremor.* *N Engl J Med*, 2001. **345**(12): p. 887-91.
4. Gonzalez-Usigli, HA. *Tremor. Merck Manual professional version.* <https://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/movement-and-cerebellar-disorders/tremor#v1044714> Consulté le 20 avril 2021.
5. *Le guide Info Parkinson – Mieux vivre avec la maladie de Parkinson.* 2016. Ouvrage produit par la Société Parkinson du Québec.
6. *Fédération des sciences neurologiques du Canada. Lignes directrices canadiennes sur la maladie de Parkinson.* 2012, 39, numéro 4, supplément 4.
7. Chou KL. 2020. *Clinical manifestations of Parkinson disease. Up to Date*, 17 nov. 2020; 29 pages.
8. Chou KL, Tarsy D. 2021. *Surgical treatment of essential tremor. Up to Date*, 9 fév. 2021; 14 pages.
9. Picillo, M. and A. Fasano, *Recent advances in Essential Tremor: Surgical treatment.* *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. **22 Suppl 1**: p. S171-5.
10. Hallett, M. and I. Litvan, *Evaluation of surgery for Parkinson's disease: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The Task Force on Surgery for Parkinson's Disease.* *Neurology*, 1999. **53**(9): p. 1910-21.
11. Chopra, A., B.T. Klassen, and M. Stead, *Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor.* *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013. **9**: p. 1859-65.
12. Flora, E.D., C.L. Perera, et al., *Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review.* *Mov Disord*, 2010. **25**(11): p. 1550-9.
13. *U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor.* 2016. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor> Consulté le 20 avril 2021.
14. Chou KL, Tarsy D. 2021. *Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease. Up to Date*, 25 mars 2021; 33 pages.
15. *FDA Summary of Safety and Effectiveness Data. ExAblate Model 4000 Type 1.0 System (ExAblate Neuro) - essential tremors. PMA P150038: 50 pages.* [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/P150038B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038B.pdf).
16. *Health Canada. 2016. Exablate 4000, licence 96969 (May 2016).* <https://health-products.canada.ca/mdall-limh/dispatch-repartition.do?type=active>.
17. *U.S. Food and Drug Administration. Approval for Exablate 4000 for Unilateral Thalamotomy in the Treatment of Medication-Refractory Tremor Dominant Parkinson's Disease.* 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/P150038S006A.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038S006A.pdf) Consulté le 20 avril 2021.
18. *FDA Summary of Safety and Effectiveness Data. ExAblate Model 4000 Types 1.0 and 1.1 System - Parkinson. PMA P150038: 43 pages.*
19. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. *From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance.* *Open Dent J.* 2010; **4**: 84-91.
20. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care.* *CMAJ.* 2010; **182**(18): E839-42.

21. *Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec-Université Laval. Guide méthodologique – Démarche d'évaluation et étapes de réalisation d'un projet d'ETMIS. Québec, février 2019, 30 p.*
22. *Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's D. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2003; 18(7): 738-50.*
23. Stacy, M.A., R.J. Elble, et al., *Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. Mov Disord, 2007. 22(6): p. 833-8.*
24. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. *The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. Qual Life Res 1995; (3): :41-8.*
25. Troster, A.I., R. Pahwa, et al., *Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. Parkinsonism Relat Disord, 2005. 11(6): p. 367-73.*
26. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2018. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor. Interventional procedures guidance. 4 pages. [www.nice.org.uk/guidance/ipg617](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg617)*
27. Ferreira, J.J. and T.A. Mestre, *MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. 2019. 34(7): p. 950-958.*
28. Pouratian, N., G. Baltuch, et al., *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): p. E126-E129.*
29. *Health Quality Ontario. magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2018 May;18(4):1– 141. <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>*
30. Chang, J.W., C.K. Park, 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): p. 107-114.*
31. Halpern, C.H., V. Santini, et al., *Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Neurosurg Rev, 2019. 93(24): p. e2284-e2293.*
32. Park, Y.S., N.Y. Jung, et al., *Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Mov Disord, 2019. 34(5): p. 727-734.*
33. Krishna, V., F. Sammartino, et al., *Prospective Tractography-Based Targeting for Improved Safety of Focused Ultrasound Thalamotomy. Neurosurgery, 2019. 84(1): p. 160-168.*
34. Zur, G., O.H. Lesman-Segev, et al., *Tremor Relief and Structural Integrity after MRI-guided Focused US Thalamotomy in Tremor Disorders. 2020. 294(3): p. 676-685.*
35. Jung, N.Y., C.K. Park, et al., *Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Neurosurg Focus, 2018. 44(2): p. E8.*
36. Gasca-Salas, C., P. Guida, et al., *Cognitive safety after unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. 90(7): p. 830-831.*
37. Gallay, M.N., D. Moser, and D. Jeanmonod, *MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results. J Neurosurg, 2021. 134: p. 376-385.*
38. Abe, K., S. Horisawa, et al., *Focused Ultrasound Thalamotomy for Refractory Essential Tremor: A Japanese Multicenter Single-Arm Study. Neurosurgery, 2021.*

39. Pineda-Pardo, J.A. and R. Martínez-Fernández, *Microstructural changes of the dentato-rubro-thalamic tract after transcranial MR guided focused ultrasound ablation of the posteroventral VIM in essential tremor*. 2019. **40**(10): p. 2933-2942.
40. Sinai, A., M. Nassar, et al., *Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience*. J Neurosurg, 2020. **133**: p. 417-24.
41. Pineda-Pardo, J.A., D. Urso, et al., *Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Comprehensive Lesion Characterization*. Neurosurgery, 2020. **87**(2): p. 256-265.
42. Fukutome, K., Y. Kuga, et al., *What factors impact the clinical outcome of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor?* J Neurosurg, 2020: p. 1-6.
43. Ito, H., K. Yamamoto, et al., *Two-year Follow-up Results of Magnetic Resonance Imaging-guided Focused Ultrasound Unilateral Thalamotomy for Medication-refractory Essential Tremor*. Intern Med, 2020. **59**(20): p. 2481-2483.
44. Elias, W.J., N. Lipsman, et al., *A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor*. N Engl J Med, 2016. **375**(8): p. 730-9.
45. Huss, D.S., R.F. Dallapiazza, et al., *Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy*. Mov Disord, 2015. **30**(14): p. 1937-43.
46. Kim, M., N.Y. Jung, et al., *Comparative Evaluation of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Essential Tremor*. Stereotact Funct Neurosurg, 2017. **95**(4): p. 279-286.
47. Zaaroor, M., A. Sinai, et al., *Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases*. J Neurosurg, 2018. **128**(1): p. 202-210.
48. Chang, W.S., H.H. Jung, et al., *Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(3): p. 257-64.
49. Gallay, M.N., D. Moser, et al., *Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy*. J Ther Ultrasound, 2016. **4**: p. 5.
50. Elias, W.J., D. Huss, et al., *A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor*. N Engl J Med, 2013. **369**(7): p. 640-8.
51. Lipsman, N., M.L. Schwartz, et al., *MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study*. Lancet Neurol, 2013. **12**(5): p. 462-8.
52. Schreglmann, S.R., R. Bauer, et al., *Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound*. Neurology, 2017. **88**(14): p. 1329-1333.
53. Li, C., O. Gajic-Veljanoski, et al., *Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor*. Mov Disord, 2019. **34**(5): p. 735-743.
54. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th ed. Ottawa: CADTH; 2017 Mar. 76 pages.* [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines\\_for\\_the\\_economic\\_evaluation\\_of\\_health\\_technologies\\_canada\\_4th\\_ed.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf).
55. *Qualité des services de santé Ontario. Intervention transcânienne par ultrasons focalisés guidée par résonance magnétique pour traiter le tremblement essentiel : recommandation de Qualité des services de santé Ontario [Internet]. Toronto (ON) : Imprimeur de la Reine pour l'Ontario; 2018 mai; 4 pp.* <http://www.hqontario.ca/Portals/0/documents/evidence/open-comment/recommendation-magnetic-resonance-guided-1804-fr.pdf>.
56. Boutet, A., M. Ranjan, et al., *Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor*. Brain, 2018. **141**(12): p. 3405-3414.

57. Chazen, J.L., H. Sarva, et al., *Clinical improvement associated with targeted interruption of the cerebellothalamic tract following MR-guided focused ultrasound for essential tremor*. J Neurosurg, 2018. **129**(2): p. 315-323.
58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2018. *Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for moderate to severe tremor in Parkinson's disease*. *Interventional procedures guidance*. 4 pages. [www.nice.org.uk/guidance/ipq606](http://www.nice.org.uk/guidance/ipq606).
59. Xu, Y., Q. He, et al., *Safety and efficacy of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review*. 2021. **44**(1): p. 115-127.
60. Martínez-Fernández, R., J.U. Máñez-Miró, et al., *Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(26): p. 2501-2513.
61. Eisenberg, H.M., V. Krishna, et al., *MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: safety and feasibility*. Front Neurosci, 2020: p. 1-7.
62. Gallay, M.N., D. Moser, and D. Jeanmonod, *Safety and accuracy of incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound functional neurosurgery: single-center experience with 253 targets in 180 treatments*. J Neurosurg, 2019. **130**: p. 1234-43.
63. Gallay, M.N., D. Moser, et al., *MRgFUS Pallidothalamic Tractotomy for Chronic Therapy-Resistant Parkinson's Disease in 51 Consecutive Patients: Single Center Experience*. Front Surg, 2020. **6**: p. 76.
64. Meng, Y., C.B. Pople, et al., *Cost-effectiveness analysis of MR-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease*. J Neurosurg, 2020: p. 1-6.
65. Bond, A.E., B.B. Shah, et al., *Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2017. **74**(12): p. 1412-1418.
66. Sperling, S.A., B.B. Shah, et al., *Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: Nonmotor outcomes and quality of life*. Neurology, 2018. **91**(14): p. e1275-e1284.
67. Martínez-Fernández, R., R. Rodríguez-Rojas, et al., *Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study*. Lancet Neurol, 2018. **17**(1): p. 54-63.
68. Jung, N.Y., C.K. Park, et al., *The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a Phase I clinical trial*. J Neurosurg, 2019. **130**: p. 1853-61.
69. Magara, A., R. Bühler, et al., *First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease*. J Ther Ultrasound, 2014. **2**: p. 11.
70. Iacopino, D.G., C. Gagliardo, et al., *Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease*. Neurosurg Focus, 2018. **44**(2): p. E7.
71. Ito, H., S. Fukutake, et al., *Magnetic Resonance Imaging-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Parkinson's Disease with Cardiac Pacemaker: A Case Report*. Movement Disorders Clinical Practice, 2018. **5**(3): p. 339-340.
72. Ito, H., S. Fukutake, et al., *Magnetic Resonance Imaging-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Parkinson's Disease*. Intern Med, 2018. **57**(7): p. 1027-1031.
73. Fasano, A., P. De Vloo, et al., *Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Parkinson Tremor: Reoperation After Benefit Decay*. Mov Disord, 2018. **33**(5): p. 848-849.
74. Fasano, A., M. Llinas, et al., *MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes*. Neurology, 2017. **89**(8): p. 771-775.
75. Schlesinger, I., A. Eran, et al., *MRI guided focused ultrasound thalamotomy for moderate-to-severe tremor in Parkinson's disease*. Parkinson's Disease, 2015. **2015**: p. 219149.