

Le tremblement essentiel

Le tremblement essentiel est la pathologie du mouvement la plus fréquente chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie en principe monosymptomatique, c'est-à-dire qu'il n'y a qu'un seul symptôme : le tremblement.

Auteur : M. Goncè, Chef du Service de Neurologie Réparatrice – Cliniques ISoSL – Liège.

Les premières descriptions de cas familiaux de tremblement datent de 1836 et se sont poursuivies tout au long du 19^e siècle. Le terme "tremblement essentiel" sera utilisé pour la première fois en 1874. Les principales caractéristiques de ce tremblement sont reconnues dès ces premières descriptions. L'adjectif "essentiel" dans le Littré Médical de 1878 est réservé en médecine au nom donné aux maladies qui ne dépendent d'aucune autre pour les distinguer de celles qui ne sont que symptomatiques. Ainsi l'utilisation du terme "tremblement essentiel" pour caractériser l'affection dont il est question ici est appropriée et d'ailleurs, à partir de 1892, ce terme "tremblement essentiel" s'imposera progressivement cependant que la fréquence de ce tremblement apparaîtra nettement plus importante que soupçonné initialement⁽¹⁾. Très longtemps, il fut appelé tremblement essentiel bénin ce qui est une erreur car les patients sont parfois gravement handicapés.

Clinique

Le tremblement essentiel (TE) a été défini classiquement comme un *"tremblement postural des mains qui n'est pas aggravé de façon frappante pendant l'action ni pendant les mouvements intentionnels"*, ce qui le différencie des tremblements dystoniques et du tremblement cérébelleux. Ce n'est pas un tremblement de repos, ce qui permet la différenciation du tremblement parkinsonien qui peut toutefois lui aussi apparaître lors du maintien d'une posture. Les critères principaux et secondaires du TE tels que définis par la conférence de consensus de la société "Movement Disorders" (1998) sont repris dans le tableau 1. Typiquement, le tremblement s'étend des mains vers le cou. L'évolution commençant par un tremblement isolé de l'extrémité céphalique est plus rare. Il peut toucher la parole, la langue, les muscles de la face, le tronc et les membres inférieurs. L'évolution du TE se fait vers une aggravation progressive combinant une extension topographique du tremblement vers les segments de membres proximaux, une augmentation de l'amplitude parallèlement à une diminution de la fréquence et l'installation d'une composante intentionnelle. En fait, le tremblement postural est certainement moins invalidant que le tremblement dans l'action, qui gêne des activités telles que l'écriture, la prise de boissons, l'alimentation... Il peut commencer à tout âge et s'aggraver progressivement entraînant une gêne sociale mais aussi un handicap fonctionnel pour tous les gestes demandant une certaine dextérité.

L'excellente réponse à l'alcool est typique mais non spécifique. L'examen du patient doit inclure des actions comme l'écriture, le dessin d'une spirale, verser un verre, porter un verre à la bouche. La posture du serment évalue le tremblement de la main alors que l'épreuve du bretteur met plus facilement en évidence le tremblement proximal. Classiquement, le tremblement d'action ne s'aggrave pas à l'approche du but, à la différence du tremblement cérébelleux, mais ceci peut néanmoins se voir dans les formes sévères du TE. Bien que le TE ait toujours été défini par ses caractères moteurs (tremblements), il y a actuellement un certain nombre de données plaidant pour l'existence de symptômes et caractéristiques non moteurs et notamment plusieurs études démontrent qu'il existe des problèmes cognitifs modérés. Récemment, Louis ED⁽²⁾ a montré que les patients avec la performance cognitive la plus faible avaient un dysfonctionnement plus intense. Bien plus, les tests cognitifs étaient un meilleur prédicteur du handicap fonctionnel que la sévérité du tremblement : la performance cognitive la plus faible correspondait à un déficit fonctionnel plus grand. Les problèmes cognitifs devraient donc entrer, selon cet auteur, dans l'analyse des patients avec TE car revêtant une signification clinique.

Le tremblement essentiel (TE) a été défini classiquement comme un "tremblement postural des mains qui n'est pas aggravé de façon frappante pendant l'action ni pendant les mouvements intentionnels".

Prévalence, incidence et facteurs de risque

Comme susmentionné, le tremblement essentiel est l'affection neurologique la plus fréquente : environ 1 personne sur 200 (en France : 300.000 personnes seraient concernées ce qui, rapporté à la population belge, impliquerait environ 50.000 individus atteints, mais l'on



manque d'étude épidémiologique précise dans notre pays). La prévalence augmente progressivement avec l'âge, pouvant atteindre jusqu'à 14 % chez les plus de 65 ans, et elle augmente encore chez les personnes les plus âgées⁽³⁾. Son incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas observés pendant une période et pour une population déterminée, est estimée à environ 600 nouveaux cas pour 100.000 personnes par an. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge (plus la personne est âgée plus elle risque de développer un TE), l'origine ethnique (les Caucasiens sont plus susceptibles de développer le TE que les Africains), l'histoire familiale, le sexe (un peu plus fréquent chez l'homme) et des facteurs environnementaux. C'est ainsi par exemple qu'une attention toute particulière a été accordée à l'alimentation et notamment aux aliments susceptibles de contenir une famille de molécules de la famille des alcaloïdes du type β -carboline (harmine, harmane). Ces molécules se concentreraient essentiellement dans les viandes cuites à haute température, de manière prolongée. Ils sont aussi présents dans de nombreux végétaux comme les feuilles de tabac, le riz ou le maïs. Il a pu être montré que certaines personnes souffrant d'un TE présentaient des taux plasmatiques d'harmane anormalement élevés. Ceci a conduit à réaliser un modèle de tremblement chez l'animal par injections intrapéritonéales d'harmaline, un composé très proche de l'harmane (cf. infra). La littérature mentionne également l'influence des pesticides notamment les organochlorés. Enfin, le plomb, le manganèse, le mercure sont reconnus comme des agents trémorogènes. Tout reste à faire sur ces facteurs environnementaux potentiels.

TABLEAU 1
CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TREMBLEMENT ESSENTIEL

Principaux

1. Tremblement d'action bilatéral des mains et avant-bras (sans tremblement de repos)
2. Absence d'autres signes neurologiques ("essentiel") en dehors d'une roue dentée
3. Tremblement isolé de la tête possible en l'absence de posture dystonique

Secondaires

1. Longue durée (> 3 ans)
2. Histoire familiale
3. Réponse à l'alcool

Génétique

La proportion de TE avec des antécédents familiaux varie entre 17 et 95 % selon les études. Il existe toutefois des cas sporadiques de TE qui pourraient être une entité différente du TE dit familial. Quoiqu'il en soit, le tremblement essentiel familial reconnaît une origine héréditaire mais plusieurs facteurs génétiques pourraient être nécessaires pour développer la maladie tout en tenant compte aussi de l'influence de l'environnement. C'est ainsi par exemple que dans l'étude des jumeaux monozygotes, si l'un présente un TE, le deuxième aussi dans 60 % des cas ; dans l'étude des jumeaux dizygotes, si l'un présente un TE, l'autre ne sera atteint que dans un peu moins de 30 % des cas. La dimension génétique du TE est donc importante mais a priori non suffisante. Le risque relatif pour un apparenté de premier degré (par exemple père, soeur, frère) de développer le tremblement essentiel est multiplié par 4,7 par rapport à la population générale. En dépit de la reconnaissance familiale du tremblement essentiel depuis sa description en 1836, la génétique du TE est loin d'être élucidée. Son mode de transmission autosomique dominante a été démontré par l'étude d'une grande famille dont plus d'une centaine de membres ont été examinés⁽⁴⁾ mais d'autres modes sont possibles (cf. infra). Il existe clairement une hétérogénéité génétique des formes familiales, c'est-à-dire que plusieurs gènes sont impliqués dans la survenue du TE. Le premier locus est ETMr en 3q13, identifié dans des familles islandaises et à proximité duquel se trouve le gène DRD3 codant pour un récepteur de la dopamine dont le rôle causal suggéré dans les populations américaine et française est controversé. En effet,



une étude cas-témoins effectuée au sein d'une grande population allemande, danoise et française avec TE n'a retrouvé une association que dans les formes familiales des cas français. Cette particularité, propre à la population française, pourrait s'expliquer par un effet fondateur, l'allèle muté au locus ETMr étant en déséquilibre de liaison avec le marqueur DRD3⁽⁵⁾. Le deuxième locus est ETM2 en 2p24.1 sur lequel se trouve le gène HSI-BP3 dont le variant A265G a été impliqué dans le TE familial au sein des familles nord-américaines. Cependant, d'autres études n'ont pas pu reproduire ce résultat. A noter que les loci ETM1 et ETM2 ont été confirmés par l'analyse de familles d'origines géographiques différentes. Le troisième locus lié au TE familial est ETM3 en 6p23 identifié dans d'autres familles nord-américaines. Plus récemment, une étude d'association a révélé qu'un variant dans le gène LINGO1 conférerait un risque supplémentaire de développer un TE⁽⁶⁾. Il semble par ailleurs que dans les familles présentant un TE familial de transmission autosomique dominante, l'allèle pathologique se transmette de façon préférentielle par rapport à l'allèle normal (75 à 90 % au lieu des 50 % attendus) et qu'il ne s'agisse en fait pas d'une transmission autosomique dominante classique mendélienne. Ces résultats récents suggèrent que la plupart des formes de TE appartiennent au groupe des maladies multifactorielles, c'est-à-dire que plusieurs facteurs, génétiques et/ou autres, combinés sont nécessaires pour que la maladie apparaisse.

Physiopathologie

Avec P. Krack⁽⁷⁾, à qui nous empruntons une partie de ces lignes, on soulignera que le TE peut avoir une composante intentionnelle qui n'est pas présente en début de maladie mais qui peut devenir majeure. Cette composante est majorée par l'appréhension, pour les gestes qui demandent de la précision, sous contrôle visuel. Cette majoration se retrouve aussi dans le tremblement cérébelleux et est bien compatible avec une perturbation du rôle de contrôle antérograde du mouvement attribué au cervelet. Le TE sévère s'accompagne aussi d'une dysarthrie et d'une ataxie de la marche évoquant un dysfonctionnement

cérébelleux. Une lésion du cervelet abolit le tremblement ipsilatéral. La chirurgie de la voie efférente olivo-dentato-rubro-thalamique abolit le tremblement controlatéral. A ce raisonnement clinique se rajoute toute une lignée d'arguments paracliniques qui orientent vers un dysfonctionnement dans le triangle de Guillain-Mollaret. L'olive inférieure est le générateur du tremblement induit par harmaline qui est considéré comme un modèle animal du tremblement essentiel. Les études en imagerie ont mis en évidence un hypermétabolisme cérébelleux dans le TE. Des enregistrements cinématographiques comparant TE et tremblement cérébelleux retrouvent la même dysmétrie et les mêmes troubles de la marche dans le TE avec composante cérébelleuse, comparé au tremblement cérébelleux. Des études électromyographiques mettent en évidence un délai de la mise en jeu de l'antagoniste et de la deuxième bouffée agoniste, ce qui est une caractéristique typique du tremblement cérébelleux. Si à l'examen clinique il n'y a pas d'anomalies de l'oculomotricité, l'électro-oculogramme retrouve des anomalies compatibles avec une pathologie cérébelleuse sous forme d'un ralentissement de l'initiation de la poursuite lente et d'anomalies de la suppression du réflexe vestibulo-oculaire. Tous ces arguments sont en faveur d'un dysfonctionnement cérébelleux dans le TE mais ne résolvent pas la question de savoir si ce dysfonctionnement cérébelleux est la cause ou la conséquence

cérébelleuses ont été mises en évidence au niveau du cervelet sous forme d'une diminution du nombre de cellules de Purkinje, de torpédos (gonflements fusiformes des axones de cellules de Purkinje) et d'une hétérotopie de cellules de Purkinje. Ces anomalies sont cependant relativement mineures et ne se retrouvent que dans un sous-groupe des cerveaux examinés, un deuxième sous-groupe montrant des corps de Lewy dans les cellules noradrénergiques du *locus coeruleus*⁽⁸⁾. Ces travaux ouvrent un double débat : est-ce que le TE constitue une maladie neurodégénérative et, est-ce que le TE constitue une seule entité ou s'agit-il de différentes pathologies avec une sémiologie identique comme pour la (les) maladie(s) de Parkinson ? Plus récemment toutefois deux études^(9,10) n'ont retrouvé aucune des anomalies anatomiques sus-décrites. Une nouvelle approche du problème est venue de l'étude biochimique du tissu cérébral des patients ayant un TE⁽¹¹⁾. La tyrosine hydroxylase striatale, marqueur des neurones dopaminergiques, n'est pas différente des contrôles ce qui est un argument fort arguant contre l'hypothèse que le TE est dû à une dégénérescence nigro-striatale. Le deuxième résultat de cette étude montre que la dopamine β -hydroxylase est normale dans le *locus coeruleus*, indiquant qu'il n'y a pas un déficit, tout au moins majeur, de l'innervation noradrénergique dans le TE, plaidant contre la vieille hypothèse qu'un déficit primaire noradrénergique

Traditionnellement, le TE est vu comme une maladie fonctionnelle métabolique sans corrélat structurel. Des travaux récents remettent ce dogme en cause.

du TE. Traditionnellement, le TE est vu comme une maladie fonctionnelle métabolique sans corrélat structurel. Des travaux récents remettent en cause ce dogme. La spectroscopie IRM a mis en évidence des anomalies du rapport entre N-acetyl-aspartate et créatine au niveau du cortex cérébelleux dans le TE. Finalement, des anomalies

pourrait contribuer au tremblement postural. Cependant, Shill et al. ont montré que la parvalbumine, un marqueur des neurones gabaergiques, est significativement réduite dans le *locus coeruleus* et le pont des patients avec TE. Ceci pourrait affecter indirectement l'innervation noradrénergique. En analysant toutefois les données

de cette étude, Deuschl⁽¹²⁾ a pu distinguer deux sous-groupes : un groupe avec un TE d'apparition tardive qui montre des différences significatives dans la réduction de parvalbumine et un deuxième sous-groupe avec un tremblement de début précoce ayant une parvalbumine normale. Ceci pourrait correspondre avec l'hypothèse que le TE de début tardif, aussi appelé tremblement sénile, a des bases neuropathologiques différentes du TE classique qui typiquement commence à un âge beaucoup plus précoce.

Traitements

Traitements médicamenteux⁽¹³⁾

Le traitement médical du TE a fait l'objet d'une revue de la littérature publiée en 2005 par un comité d'experts de l'Académie Américaine de Neurologie. Selon cette revue, seuls le propranolol (Inderal®) et la primidone (Mysoline®) ont montré une efficacité dans au moins deux études de classe 1 concordantes et restent les traitements à utiliser en première intention. Plusieurs autres molécules parmi lesquelles l'alprazolam (Xanax®), le gabapentin (Neurontin®) et le topiramate (Topamax®) ont une efficacité probable évaluée par une étude de classe 1 ou deux études de classe 2 concordantes. Ce sont les traitements de seconde intention. Enfin, il existe une troisième classe de molécules dont l'efficacité est possible pouvant constituer une alternative thérapeutique dans des situations particulières. Aucune de ces molécules n'est enregistrée comme traitement du TE et seuls les deux médicaments de la classe 1 sont remboursés. Il est interpellant de constater qu'en Belgique, en dépit de la haute prévalence du TE, seules deux médications sont de première ligne et qu'en 40 ans, la pharmacopée ne s'est guère enrichie ! C'est le questionnement de ED Louis dans son papier de 2011⁽¹⁴⁾ : "Treatment of essential tremor : are there issues we are overlooking ?."

Traitements de première intention

Le propranolol reste le traitement le mieux évalué, par plus de 12 études de classe 1. Il s'agit d'un β -bloquant non sélectif avec lequel il a été noté une réduction de l'amplitude du tremblement de l'ordre de 50 % sans effet sur la fréquence. Les posologies dans ces essais étaient comprises entre 60 et 300 mg/jour. Les formes à libération prolongée ont une efficacité tout à fait comparable aux formes à libération standard. Il a été également noté qu'une prise unique permet une amélioration rapide du tremblement, autorisant une utilisation ponctuelle. Parmi les autres β -bloquants évalués, ce sont ceux qui ont un profil d'action non sélectif (agissant à la fois sur les récepteurs β_1 et β_2) qui ont la meilleure efficacité. Les contre-indications et les effets indésirables des β -bloquants, relativement fréquents, constituent autant de limites à leur utilisation. La primidone a montré une efficacité comparable au propranolol dans quatre études de classe 1 avec une posologie moyenne dans ces essais d'environ 500 mg/j. Une autre étude⁽³⁾ n'a toutefois pas retrouvé de différence significative entre deux échantillons traités par 250 mg/j de primidone versus 750 mg/j. L'instauration du traitement devra être très progressive en raison des effets indésirables (ataxies, confusions, nausée, vomissements) très fréquents lors de cette phase. On propose de débiter le traitement par une dose de 30 à 40 mg le soir.

La posologie sera augmentée à 30 à 40 mg tous les 3 à 4 jours. De cette façon, en plus ou moins 8 à 10 semaines, on peut arriver à la dose maximale de 4 x 250 mg/jour. Le mécanisme d'action est inconnu. Propranolol et primidone peuvent être associés.

Traitements de seconde intention

Parmi les benzodiazépines, seul l'alprazolam a montré une efficacité significative dans deux études de classe 2 concordantes à des posologies comprises entre 0,75 et 1 mg/j. Cette molécule peut être prescrite de façon ponctuelle et son action anxiolytique s'avère parfois utile. De nombreux antiépileptiques récemment mis sur le marché ont fait l'objet d'essais thérapeutiques pour la prise en charge du TE. Le topiramate est sans aucun doute celui qui a été le mieux évalué. S'il permet une amélioration clinique de l'ordre de 30 %, la fréquence des effets indésirables a conduit à l'abandon du traitement chez un tiers des patients dans certains essais. C'est une molécule qui agit sur de nombreux canaux et récepteurs. Son mécanisme d'action dans le tremblement essentiel pourrait être lié à une modulation de la transmission gabaergique. La gabapentine est également proposée en seconde intention, cependant les résultats des études ayant évalué son efficacité sont contradictoires.

Les alternatives thérapeutiques

La toxine botulique est utile pour la prise en charge des tremblements du chef ou de la voix qui sont des localisations où les autres traitements médicamenteux ont une efficacité limitée. Elle ne permet par contre pas d'amélioration fonctionnelle chez les patients présentant un tremblement de la main. De nombreuses autres molécules sont potentiellement intéressantes mais ont été peu ou mal étudiées : le zonisamide n'a été évalué que dans une étude en aveugle chez 20 patients⁽¹³⁾ au sein de laquelle il n'a été mis en évidence qu'une amélioration électrophysiologique du tremblement. La prégabaline permet à la fois une amélioration électrophysiologique et clinique mais seulement pour les sous-échelles évaluant le tremblement des membres, sans effet significatif sur le score global. La théophylline a montré dans une étude un effet comparable au propranolol mais seulement après une durée de traitement de 4 semaines. Si ces résultats étaient confirmés, ce pourrait être une alternative intéressante du fait de son utilisation possible chez les patients asthmatiques. Il semble que de faibles doses de clozapine puissent également avoir un effet bénéfique sur le tremblement essentiel. Cependant, le risque potentiel d'agranulocytose constitue probablement une limite à l'utilisation de cette molécule dans cette indication. Enfin, les patients font souvent par eux-mêmes l'expérience d'une amélioration de leur tremblement après l'ingestion d'une faible quantité d'alcool. La moitié des sujets sont répondeurs avec une diminution de l'amplitude tout à fait significative évaluée à environ 50 à 70 %. Le risque d'addiction limite toutefois son utilisation "thérapeutique". Son effet se manifeste dans les premières 90 minutes après l'ingestion, dure environ 3 heures mais au prix d'un effet rebond sévère. Il pourrait agir via des récepteurs GABA alcool-sensibles, spécifiques, localisés dans le cervelet⁽¹⁵⁾. La consommation de vin avant le début du TE pourrait même avoir un effet protecteur, lié aux composants anti-oxydants...⁽¹⁶⁾.

Traitements chirurgicaux

Dès les années 60, le thalamus est apparu comme une cible stéréotaxique intéressante pour traiter les tremblements. A cette époque, il s'agissait de détruire une partie limitée du thalamus (thalamotomie). Les complications étaient relativement rares en cas de procédure unilatérale. Elles s'avéraient à la fois fréquentes et graves en cas de thalamotomie bilatérale : troubles du langage, de l'équilibre et parfois des fonctions supérieures. C'est pour éviter ces complications qu'A. Benabid et al. ⁽¹⁷⁾ ont proposé de stimuler le noyau ventral intermédiaire (Vim) plutôt que de le détruire. L'idée est basée sur la constatation que lorsque l'on stimule le Vim à haute fréquence, on obtient habituellement un arrêt du tremblement. Depuis cette publication pionnière, les auteurs ont constaté d'excellents résultats à long terme et le TE apparaît comme une des meilleures indications de la stimulation cérébrale profonde. On retiendra toutefois que l'on réservera les approches chirurgicales pour les tremblements résistants ou intolérants aux traitements médicamenteux et chez les patients gravement handicapés par le TE. Une revue systématique récente d'un total de 430 patients ayant subi une stimulation cérébrale profonde confirme son efficacité anti-tremorogène et le peu d'effets secondaires ⁽¹⁸⁾. Une alternative, en cas de mauvais résultat de la stimulation en per-opératoire, serait de stimuler la région sous-thalamique postérieure ⁽¹⁹⁾ ce qui pourrait correspondre à une stimulation des fibres du faisceau cérébellobrothalamique ⁽²⁰⁾. Il y a des limitations : le patient ne doit pas présenter de troubles cognitifs ni de troubles psychiatriques sévères. L'état physiologique général doit être satisfaisant. Les traitements par antivitamin K, par antiagrégant plaquettaire ou par anti-inflammatoire non stéroïdien ne pouvant être interrompu constituent une contre-indication. La limite d'âge théorique pour une telle intervention a été arbitrairement fixée à 70 ans. Il s'agit toutefois d'un critère de sélection relatif qui doit être pris en compte en fonction de la nature du tremblement, de la localisation anatomique, de l'état cognitif, général et de l'imagerie. Une alternative à la stimulation cérébrale profonde, lorsque cette dernière est contre-indiquée, réside dans la radiochirurgie lésionnelle "Gamma Knife". L'âge avancé ainsi que les comorbidités sont les principales raisons de l'indication de cette thalamotomie. Cette technique, qui est une alternative dans le traitement des TE sévères par sa simplicité de prise en charge et le faible risque d'effets secondaires, ne cible qu'un seul côté pour éviter les complications. L'amélioration de la gêne fonctionnelle du côté traité (dominant) est telle qu'aucun patient n'a souhaité avoir une thalamotomie contralatérale dans la série d'Azulay et Witjas ⁽²¹⁾. Une étude prospective multicentrique confirme le bien-fondé de cette approche ⁽²²⁾. ■

La toxine botulique est utile pour la prise en charge des tremblements du chef ou de la voix qui sont des localisations où les autres traitements médicamenteux ont une efficacité limitée.

Références :

- Broussolle E. Histoire du tremblement essentiel. *Mouvements Neurosciences Cliniques* 2008 ; 9 : 34-5.
- Louis ED. Functional correlates of lower cognitive test scores in essential tremor. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 481-99.
- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorders ? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 534-41.
- Larsson T, Sjogren T. Essential tremor : a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960 ; 144 : 36.
- Lorenz et al. 2009
- Stefansson et al. 2009
- Krack P. Données cliniques du tremblement essentiel. *Mouvements Neurosciences Cliniques* 2008 ; 9 : 36-8.
- Louis ED et al. Neuropathological changes in essential tremor : 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007 ; 130 : 3297-307.
- Shill HA et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008 ; 70 : 1452-5.
- Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML, Rajput A. Cerebellar Purkinje cell loss is not pathognomonic of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; 17 : 16-21.
- Shill HA et al. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 2012 ; 27 : 113-7.
- Deuschl G. Locus coeruleus dysfunction : a feature of essential or senile tremor ? *Mov Disord* 2012 ; 27 : 1-2.
- Derost P. Les traitements médicaux. *Mouvements Neurosciences Cliniques* 2008 ; 9 : 45-7.
- Louis ED. Treatment of essential tremor : are there issues we are overlooking ? *Front Neurol* 2011 ; 2 : 91-106.
- Wallner M, Hancher HJ, Olsen RW. Low-dose alcohol actions on alpha4beta3delta GABA-A receptors are reversed by the behavioral alcohol antagonist ro15-4513. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 8540-5.
- Nicoletti A et al. Wine drinking and essential tremor : a possible protective role. *Mov Disord* 2011 ; 26 : 1310-5.
- Benabid AL et al. Long term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nuclei. *Lancet* 1991 ; 337 : 404-6.
- Della Flora E, Perera CL, Cameron AL, Madden GJ. Deep brain stimulation for essential tremor : a systematic review. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 1550-9.
- Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 1350-6.
- Contarino MF et al. Bilateral cerebellobrothalamal fibers stimulation for essential tremor ? *Mov Disord* 2011 ; 26 : 1366-7.
- Azulay JP, Witjas T. Expérience de traitement par radiochirurgie gamma knife. *Mouvements Neurosciences Cliniques* 2008 ; 9 : 56-9.
- Ohye C et al. Gammaknife thalamotomy for Parkinson's disease and essential tremor : a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2011.