

Le traitement des tremblements essentiels

Les tremblements essentiels (TE) représentent le désordre du mouvement le plus fréquent. Leur prévalence est de 0,4 à 6,7 % chez les personnes de plus de 40 ans et elle est encore plus élevée chez les plus de 65 ans^(1,2). La variation de prévalence entre les études épidémiologiques s'explique par le manque de consensus dans les critères diagnostiques des TE. Le diagnostic des TE et sa différenciation avec d'autres types de tremblements est difficile. Ce désordre est donc souvent surdiagnostiqué⁽³⁾. Bien que les TE ne diminuent pas l'espérance de vie, ils peuvent entraîner des problèmes fonctionnels graves chez certains patients. Cet article propose un bref rappel de l'étiologie, de la physiopathologie et du traitement des TE.

Étiologie

L'étiologie des TE n'est pas connue. L'hypothèse la plus populaire est une dysfonction de la rythmicité olivocérébelleuse⁽⁹⁾. Une histoire familiale positive est retrouvée chez 17 à 100 % des patients souffrant de TE⁽¹⁰⁾. La maladie se transmettrait de façon autosomique dominante. Les TE ne représenteraient pas une condition homogène⁽¹⁰⁾. Cependant, une classification par sous-types des TE n'est pas possible en raison des connaissances limitées au niveau de la physiopathologie et de l'absence de marqueurs biologiques.

Physiopathologie

Les tremblements sont des mouvements oscillatoires, involontaires et rythmiques d'une partie du corps. Les principales classes de tremblements sont énumérées au tableau I. Les TE sont un mélange de tremblements posturaux et cinétiques qui sont bilatéraux, habituellement symétriques et persistants. Ils touchent le plus souvent les mains ou les avant-bras (95 %), mais ils peuvent s'étendre à la tête (34 %), au visage (5 %), à la voix (12 %) et aux membres inférieurs (20 %)⁽⁶⁾. Les TE sont habituellement de fréquence moyenne (entre 4 et 12 Hz)⁽⁷⁾. Les critères diagnostiques ainsi que le diagnostic différentiel des TE sont présentés aux tableaux II et III.

Les TE entraînent une dysfonction sociale importante, particulièrement chez les patients présentant des tremblements de

grande amplitude. Il peut s'ensuivre de la difficulté à boire, à manger, à écrire et à parler. Ces problèmes sont souvent progressifs. En effet, bien que la fréquence des tremblements diminue avec l'âge, leur amplitude augmente ce qui entraîne des problèmes fonctionnels de plus en plus importants.

Tableau I : Classification des tremblements^(4,5).

Tremblement de repos	Tremblement d'une partie du corps étant au repos, les muscles complètement détendus.
Tremblement d'action	Tremblement d'une partie du corps pendant une contraction musculaire volontaire.
	Postural Tremblement d'une partie du corps maintenue en position contre la gravité.
	Isométrique Tremblement d'une partie du corps pendant une contraction musculaire contre un objet rigide.
Cinétique	Tremblement d'une partie du corps pendant un mouvement volontaire.

Tableau II : Diagnostic des tremblements essentiels⁽⁴⁾.

Critères diagnostiques	Critères secondaires*
<ul style="list-style-type: none"> • Tremblement d'action bilatéral des mains et des avant-bras sans tremblement de repos. • Absence d'autres signes neurologiques à l'exception du phénomène de la roue dentée. • Peut présenter des tremblements isolés de la tête sans signe de dystonie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée supérieure à trois ans • Histoire familiale positive • Diminution des tremblements par la prise d'alcool.

* Les critères secondaires affectent 50 % des patients présentant des TE. Ils ne sont pas nécessaires au diagnostic, mais le supportent.

Traitement pharmacologique

Aucun traitement pharmacologique ne permet de retarder l'évolution des TE. Les traitements disponibles actuellement sont symptomatiques. Le traitement pharmacologique des TE est résumé au tableau IV.

Tableau III : Diagnostic différentiel des tremblements essentiels^(4,7,8).

Diagnostic différentiel	Prévalence (%)	Âge d'apparition*	Type de tremblement	Présentation
Tremblements essentiels	0,4 à 6	> 70	Action	Symétrique, touchant principalement les bras.
Parkinson	0,01 à 0,4	> 70	Action et repos	Accompagné de bradykinésie, de rigidité et d'instabilité posturale.
Tremblements dystoniques	0,03	< 50	Action	Tremblement irrégulier. Il peut exister une position du membre qui entraîne la résolution des tremblements.
Tremblements physiologiques accrus	Inconnue	N'importe quel âge	Action	Tremblement de haute fréquence (8 à 12 Hz) touchant autant les bras que les jambes. Souvent associé à l'intoxication à l'alcool, à l'anxiété, à l'hyperthyroïdie et à certains médicaments (caféine, lithium, prednisone, β 2-agonistes, acide valproïque, ISRS).

* Âge auquel plus de 50 % des cas apparaissent

Tableau IV : Traitement pharmacologique des tremblements essentiels

Médicaments	Dose de départ (mg/jr)	Doses efficaces (mg/jr)	Nombre de prises/jr	Effets indésirables	Coût/jr (\$)	Commentaires
Bêta-bloqueurs						
Propranolol	30	160-320	TID	Bradycardie, fatigue, bloc AV, impuissance, bronchospasme, dépression.	0,30 \$ - 0,50 \$	1 ^e ligne
Métoprolol	50	50-200	BID		0,40 \$ - 0,70 \$	1 ^e ligne
Anticonvulsivants						
Primidone	31,25	62,5-1000	ID à QID	Aigus: somnolence, vertiges, nausées.	0,30 \$ - 0,50 \$	1 ^e ligne
Gabapentin	300	1200-3600	TID	Somnolence, nausées, vertiges.	3,70 \$ - 10,70 \$	2 ^e ligne
Benzodiazépines						
Alprazolam	0,75	0,75-2,75	BID à QID	Sédation, fatigue, tolérance, amnésie.	0,50 \$ - 0,80 \$	2 ^e ligne chez les patients anxieux
Toxines						
Toxine botulinique de type A	-	Voix : $\geq 1,25U$ Tête : $\geq 400U$	Aux 2-3 mois	Faiblesse musculaire.	0,25 \$ à 1,00 \$ plus les frais injection	TE résistants de la voix et de la tête

Bêta-bloqueurs

Les bêta-bloqueurs sont un premier choix de traitement des TE. De nombreuses études de petite taille contrôlées avec placebo ont démontré leur efficacité. Le bêta-bloqueur le plus étudié est le propranolol. Environ 40 à 50 % des patients répondent au propranolol, mais cette réponse est variable et souvent incomplète⁽¹¹⁾. L'effet du propranolol est conservé après une administration prolongée. Cependant, des augmentations de doses peuvent être nécessaires chez certains patients. Le propranolol est moins efficace dans le traitement des tremblements de la voix et de la tête⁽¹¹⁾. Le métoprolol et le nadolol ont également été étudiés avec succès. Cette classe de médicaments est contre-indiquée chez les personnes souffrant d'asthme.

Primidone

La primidone est aussi un premier choix de traitement des TE. Elle a été démontrée efficace pour diminuer les TE dans plusieurs études contrôlées avec placebo. La réponse au traitement est variable. L'efficacité moyenne se situe entre 40 et 50 %⁽¹¹⁾. La primidone serait surtout efficace dans les tremblements des mains⁽¹¹⁾. Des études ont démontré que l'effet de la primidone était constant pendant les 12 premiers mois de traitement⁽¹¹⁾. L'effet maximal a été observé à 250 mg/jour et aucun bénéfice additionnel n'a été obtenu au-delà de 1000 mg/jour. Le mécanisme d'action de la primidone dans les TE n'est pas élucidé. L'effet ne semble pas associé à l'action de ses deux métabolites principaux : le phénobarbital et la phenylethylmalonamide. Le principal effet indésirable de la primidone est la somnolence, dont la sévérité peut varier beaucoup sur une base individuelle.

Benzodiazépines

Le clonazépam ne s'est pas avéré efficace dans le traitement des TE⁽¹²⁾. L'alprazolam a été efficace chez 50 % des patients dans une petite étude à double aveugle contrôlée avec placebo⁽¹³⁾. Dans une autre étude, l'alprazolam a été aussi efficace que la primidone chez 22 patients⁽¹⁴⁾. Cependant, la sédation et l'effet anxiolytique n'ont pas été contrôlés dans ces études. Dans l'ensemble, les benzodiazépines ont été peu étudiées dans le traitement des TE et leur utilisation est plus appropriée chez les patients dont les tremblements sont exacerbés par l'anxiété.

Toxine botulinique de type A

La toxine botulinique de type A a été étudiée dans les TE des mains, de la tête et de la voix. Elle a été injectée à des doses variant entre 50 et 100 U dans les muscles fléchisseurs et extenseurs des mains dans des études contrôlées avec placebo. Dans une étude, 75 % des patients ayant reçu 100 U de toxine

botulinique contre 27 % des patients ayant reçu le placebo ont rapporté une amélioration légère à modérée des tremblements, mais aucune amélioration fonctionnelle n'a été observée¹⁵. Dans une autre étude faite chez 133 patients, on a observé une diminution des tremblements posturaux et une modeste amélioration fonctionnelle⁽¹⁶⁾. La toxine botulinique de type A semble donc faiblement efficace dans le traitement des TE des mains. Elle a également été utilisée dans les TE de la tête. Dans une étude ouverte, une réduction de l'amplitude des tremblements de la tête a été observée chez des patients atteints de TE⁽¹⁷⁾. L'étude de patients présentant une variété de tremblements non dystoniques de la tête, a démontré des bénéfices additionnels avec la toxine botulinique par rapport au placebo⁽¹⁸⁾. Dans une autre étude effectuée chez 10 patients souffrant de TE, une amélioration modérée a été observée chez 50 % des patients comparativement à 30 % avec le placebo⁽¹⁹⁾. Les principaux effets indésirables notés étaient de la dysphagie et de la difficulté à maintenir la tête en place. La toxine botulinique a également été efficace dans quelques études ouvertes sur les TE de la voix^(11,20,21). Elle a été le plus souvent injectée dans les muscles thyroaryténoïdes. Une amélioration des fonctions vocales a été notée chez 50 à 65 % des patients⁽²¹⁾. Même si elle est modérément efficace dans le traitement des TE de la tête et de la voix, la toxine botulinique de type A peut être utilisée chez les patients réfractaires au traitement car peu de traitements sont efficaces dans ces types de tremblements.

Gabapentin

Certaines études à double aveugle contrôlées avec placebo ont démontré que le gabapentin à des doses allant de 1200 à 3600 mg/jour était aussi efficace que le propranolol dans le traitement des TE^(22,23). Il s'est cependant avéré inefficace dans une étude⁽²⁴⁾. Il est présentement un deuxième choix de traitement des TE.

Clozapine

La clozapine a été efficace dans quelques études ouvertes sur les TE. Dans une étude contrôlée à double insu, 15 patients ont reçu une dose unique de clozapine et les 13 patients ayant répondu en ont reçue pendant en moyenne 15 mois en obtenant un effet soutenu⁽²⁵⁾. Cependant, en raison du risque d'agranulocytose et du monitoring strict lui étant associé, la clozapine ne devrait pas être utilisée dans le traitement des TE avant que d'autres études n'aient été réalisées.

Autres médicaments

Des études contrôlées avec placebo ont obtenu une certaine efficacité avec la théophylline et la nifédipine^(26,27). La mirtazapine pourrait avoir une certaine efficacité selon des

rapports de cas⁽²⁸⁾. Cependant, ces médicaments ne devraient pas être utilisés dans le traitement des TE, car leur efficacité est encore incertaine.

Traitements chirurgicaux

Les patients présentant des TE sévères, débilissants et réfractaires au traitement pharmacologique peuvent bénéficier d'un traitement non pharmacologique. La thalamotomie améliore les tremblements contra-latéraux chez plus de 90 % des patients et les bénéfices sont durables chez la plupart des patients⁽²⁹⁾. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la dysphasie, la dysarthrie, des déséquilibres, des pertes sensitives et une diminution de la mémoire. La thalamotomie bilatérale n'est pas recommandée, puisqu'elle est associée à une morbidité significative. La stimulation thalamique est aussi efficace que la thalamotomie, mais elle entraîne moins d'effets indésirables et ceux-ci sont réversibles⁽³⁰⁾.

Conclusion

Les TE sont des tremblements d'action touchant principalement les mains. Ils sont souvent confondus avec le parkinson et les tremblements dystoniques. Les traitements dont l'efficacité a été clairement démontrée sont les bêta-bloqueurs et la primidone. Le gabapentin peut être tenté en deuxième ligne de traitement. La toxine botulinique de type A semble une option intéressante chez les patients présentant des tremblements réfractaires de la tête ou de la voix. Enfin, en dernière ligne de traitement, la thalamotomie ou la stimulation thalamique peuvent être tentées lors de TE sévères et réfractaires.

Préparé par : Annie Langlais, pharmacienne à l'Hôpital Saint-François d'Assise du CHUQ

Révisé par : Patrick Boudreault, pharmacien, l'HSFA du CHUQ et par Pierre Naud, neurologue, l'HDQ du CHUQ.

- Mme Langlais était résidente à l'Hôpital Saint-François d'Assise du CHUQ au moment de la rédaction de ce bulletin.

Références :

- Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg MD. Prevalence of essential tremor in the Parsi community of Bombay, India. Arch Neurol 1988;45:907-8.
- Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence of essential tremor: results from the Copiah county study. Arch Neurol 1982;39:750-1.
- Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor, an overdiagnosed condition? J Neurology 2000;247:955-9.
- Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. Neurology 2000;54(Suppl 4):7. Elble R. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. Neurology 2000;54 (Suppl 4):2-6.
- Elble, Koller WC. The diagnosis and pathophysiology of essential tremor. In:
- Elble, Koller WC, eds. Tremor. Baltimore: John Hopkins University Press, 1990.
- Louis ED. Essential tremor. N Engl J Med 2001; 345 :887-91.
- Evidente VG. Understanding essential tremor. Differential diagnosis and options for treatment. Postgrad Med 2000;108(5):138-49.
- Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. Neurology 2000;54 (Suppl 4):14-20.
- Findley LJ. Epidemiology and genetics of essential tremor. Neurology 2000;54 (Suppl 4):8-13.
- Koller WC, Hristova A, Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. Neurology 2000;54(Suppl 4):30-8. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. Mov Disord 1998;13:465-7.
- Thompson C, Lang A, Parkes DJ, Marsden CD. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. Clin Neuropharmacol 1984;7:83-4.
- Huber SJ, Poulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. Neurology 1988;38:241-3.
- Gunal DI, Afşar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double blind placebo controlled study of alprazolam and acetazolamide. Neurol Sci 2000;21:315-7.
- Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type a in essential hand tremor. Mov Disord 1996;11:250-6.
- Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL et al. A randomised, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. Neurology 2001;1523-8.
- Schwartz K, Jankovic J. Botulinum treatment of tremors. Neurology 1991;41:1185-8.
- Henderson JM, Ghika JA, Van Melle G, Haller E, Einstein R. Botulinum toxin A in non-dystonic tremors. Eur Neurol 1996;36:29-35.
- Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, Dubinsky RM, Hubble JP, Gray C et al. Botulinum toxin treatment of essential tremor. Neurology 1995;45:822-4.
- Warrick P, Dromey C, Irish J, Durkin L. The treatment of essential voice tremor with botulinum toxin A: a longitudinal case report. J Voice 2000;14(3):410-21.
- Hertegard S, Grangvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109(2):204-9.
- Gironell A, Kulisevsky J, Marbanoj M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-sedano B. A randomised placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. Arch Neurol 1999;56:475-80.
- Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. Mov Disord 2000;15:678-82.
- Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Rienner JD, Pahwa A et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. Mov Disord 1998;13(3):465-7.
- Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P, Lucetti C, Gambaccini G, Bonuccelli U. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. Mov Disord 1999;14(3):468-72.
- Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, Cabrera-Valdivia F. Nicardipine versus propranolol in essential tremor. Acta Neurol (Napoli) 1994;16(4):184-8.
- Mally J, Stone TW. Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. J Neurol Sci 1995;132:129-32.
- Pact V, Giduz T. Mirtazapine treats resting tremor, essential tremor, and levodopa-induced dyskinesias. Neurology 1999;53(5):1154.
- Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Surgical treatment of essential tremor. Neurology 2000;54 (Suppl 4):39-44.
- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med 2000;342(7):461-8.

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.