

FORMATION CONTINUE

Quoi de neuf ?

Le tremblement essentiel

Le tremblement essentiel est le plus fréquent des mouvements anormaux observé en clinique. On note deux pics d'incidence vers 15 ans et 60 ans. Sa prévalence est estimée à 1–22% selon l'âge, 5–6% vers 40 ans, puis une augmentation de 8 à 15% de la cinquième à la neuvième décade; 50% ont une histoire familiale. L'âge est un facteur de risque indéniable et le rapproche des maladies neurodégénératives, et particulièrement chez la personne âgée. Il s'agit en fait d'une appellation regroupant plusieurs entités hétérogènes dont la compréhension reste encore très minimale et le traitement très frustrant et peu renouvelé depuis les premières molécules.

La compréhension actuelle du tremblement essentiel reste basée sur la clinique et l'imagerie fonctionnelle, avec quelques descriptions pathologiques (1).

Définition

Il est défini comme vers un tremblement bilatéral, parfois asymétrique, se caractérisant par ses conditions d'apparition: à l'action (cinétique ou d'action), au maintien des postures (postural), s'aggravant vers le but de l'action (intentionnel), tendant à disparaître au repos, contrairement au tremblement généralement unilatéral parkinsonien (fig. 1), mais certains tremblements de grande amplitude, surtout sous stress mental, peuvent se voir aussi au repos. On exige dans la définition qu'il soit persistant, une durée de 3–5 ans, l'absence de signes parkinsoniens mais on accepte la roue dentée et une instabilité posturale, l'absence de dystonie. Essentiellement présent sur les membres supérieurs, il peut être visible sur les muscles cervicaux, mais sans posture dystonique sous-jacente, il peut aussi concerner la voix (également sans dysphonie dystonique sous-jacente), parfois le menton, et être suffisamment ample pour entraîner un mouvement du tronc ou des membres inférieurs. Des formes purement cervicales, généralement familiales, sans dystonie sous-jacente sont acceptées.



Pr Joseph Ghika
Sion

La présentation clinique

La présentation clinique du tremblement essentiel est celle d'un tremblement cinétique et postural de 4–12 Hz, diminuant en fréquence avec l'âge, touchant principalement les membres supérieurs, avec une composante intentionnelle (proche de l'objectif) qui est la plus gênante sur le plan fonctionnel. Cependant seulement un tiers des patients consulte. La réponse à l'alcool (en 15 minutes) varie entre 50–75%, subjective dans 34% des cas et peut se contrôler avec le diazépam. La gêne fonctionnelle se manifeste surtout sur la composante d'action, avec comme conséquence une impossibilité progressive à écrire (fig. 2), boire sans les deux mains ou une paille, tenir un journal ou un téléphone, mettre une clef dans une serrure ou boutonner, couper sa viande ou utiliser un clavier ou une souris, devenant dépendant pour se nourrir, s'habiller et

FIG. 1 Exemple de tremblement parkinsonien

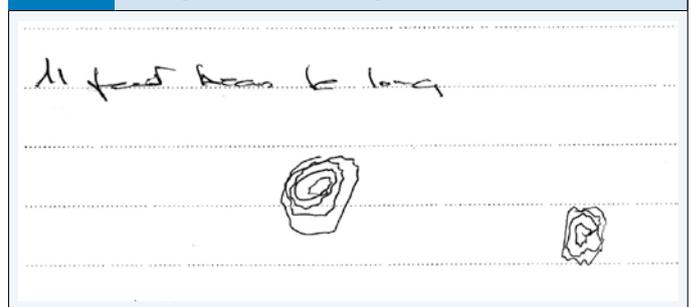
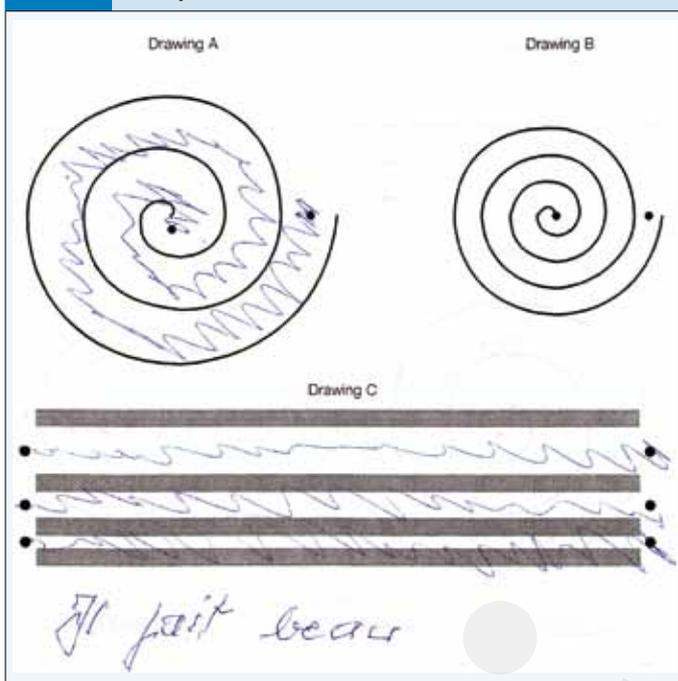


FIG. 2 Exemple de tremblement essentiel

Définition des critères de consensus pour le diagnostic de tremblement essentiel de la Movement Disorders' Society:

- Un tremor cinétique bilatéral largement symétrique, touchant les mains, les avant-bras, visible et persistant.
- Un tremblement additionnel ou isolé de la tête peut survenir en l'absence d'anomalie sous-jacente de posture de la tête.

Les critères d'exclusion sont:

- D'autres anomalies neurologiques incluant une dystonie.
- La présence de causes connues de tremblement physiologique exagéré, incluant une exposition récente à des médicaments trémorigènes ou un sevrage.
- Une histoire ou l'évidence d'un tremblement psychogène.
- Une évidence convaincante de début soudain ou de dégradation par étapes.
- Un tremblement orthostatique.
- Un tremblement vocal isolé
- Un tremblement spécifique de posture ou de tâche incluant les tremblements dystoniques occupationnels et le tremblement primaire de l'écriture (fig. 1 et 2)
- un tremblement isolé de la langue ou du menton.
- Un tremblement isolé de la jambe.
- On pourrait rajouter à cette liste d'exclusion le FXTAS, syndrome de préamplification de l'X fragile avec triplets anormaux à l'examen de biologie moléculaire et imagerie spécifique au niveau du pédoncule cérébelleux moyen et qui se diagnostique par la présence d'un retard mental chez le petit-fils par amplification et par un test génétique.

faire la toilette. Une participation de la voix, des muscles cervicaux ou du menton, la face, la langue, le tronc les membres inférieurs peuvent se manifester, parfois avec une dispersion spatiale dans le temps, inscrivant la composante de repos aussi tardivement. Il est à noter que le tremblement classique de repos parkinsonien (type 1) disparaissant au début de l'action, présente en général une composante posturale apparaissant après quelques secondes dans 85% des cas (type 2). Initialement décrit comme mono-symptomatique,

les études récentes commencent à faire reconnaître des troubles cognitifs essentiellement associés aux formes d'apparition tardive, mais pas dans les présentations précoces. Parmi les troubles associés répertoriés, on rapporte les troubles de l'équilibre, une ataxie statique au Romberg ou cinétique au doigt-nez et talon-genou, ou à la production de rythme, des myoclonies, une dystonie (constellation reconnue), un discret parkinsonisme, un syndrome des jambes sans repos, une perte d'odorat moins sévère que dans le Parkinson, une hypoacousie, des troubles cognitifs (ralentissement de la fluence verbale, de la mémoire antérograde, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives: production verbale, séquençages, de l'apprentissage moteur) jusqu'à la démence, des troubles oculomoteurs subtiles notamment sur la poursuite oculaire, des changements de personnalité (pessimisme, craintivité, timidité, anxiété, fatigabilité) et même une hyperthermie maligne, une masse corporelle plus faible. Cette entité de tremblement essentiel se définit actuellement par rapport au tremblement non spécifique d'action qui s'associe à la dystonie ou d'autres entités neurologiques rares notamment génétiques.

L'absence de biomarqueurs spécifiques et faux diagnostics

Le phénotype peut être un challenge dans certains cas atypiques, le degré de faux diagnostics est élevé, même chez les spécialistes, dû au large spectre des signes et symptômes associés et à l'absence de biomarqueur spécifique. Il convient de se rappeler que la proportion relative est de 15% de tremblement essentiel chez la personne âgée, 3% de tremblement parkinsonien, 0.2% de tremblements cérébelleux, et de 0.9% à tout âge. Il faut toujours exclure une cause médicamenteuse.

Diagnostic différentiel

Le tremblement physiologique exagéré, plus rapide en fréquence (10–12 Hz) et irrégulier en rythme et amplitude, (stress, hyperthyroïdie, alcool, après exercice physique) peut être difficile à différencier sans examen électro-physiologique. L'alcool est très efficace dans un certain nombre de cas. Un tremblement psychogène avec forte variabilité, début et fin brusque, sensibilité à la distraction est rare chez la personne âgée. Une composante de repos sous stress est parfois visible, rarement avec la composante rotatoire du poignet comme elle est vue dans le tremor de repos parkinsonien, symétrique ou asymétrique, mais sa présence doit faire suspecter une forme dite mixte, associant tremblement parkinsonien et essentiel, parfois pure sans les autres éléments du syndrome parkinsonien (pure tremor), qui s'identifie sur la scintigraphie DATscan qui permet de voir une diminution de captation présynaptique de dopamine en faisant un syndrome parkinsonien plus ou moins purement trémulant. Dans certains cas autopsiés de pure tremor, aucun signe de parkinsonien n'a été observé cependant.

Les échelles d'évaluation

Des échelles ont été développées notamment l'Echelle de Fahn-Tolsa-Marin (FTM) et la tremor rating scale (TRS), la TRIG, et l'échelle d'activités quotidienne ADL de Bain qui permettent de comparer les effets thérapeutiques et l'évolution, de même que des échelles d'impact (SIP) ou de qualité de vie (SF-36) qui ont supplanté les enregistrements accélérométriques ou gyroscopiques en continu.

Les parts génétique et épigénétique

L'évolution progressive laisse également suspecter une pathologie dégénérative sous-jacente. Des gènes sur les chromosomes 3q13 et 2p22 ont été trouvés associés au tremblement essentiel, incluant LINGO 1, mais des familles en sont dépourvues malgré la proportion susmentionnée de 50% de cas familiaux (17–100% selon les séries), à prévalence de 50% de cas sporadiques, avec une pénétrance variable et un âge de survenue hétérogène, une concordance de 60–63% chez les jumeaux homozygotes et de 27–42% chez les dizygotes laisse une part importante à l'épigénétique et par conséquent l'environnement. En ce qui concerne ce dernier, les bêta-carbolines incluant l'harmaline et l'harmame de l'alimentation, notamment dans les viandes grillées longtemps, ont été incriminées, de même que le plomb, confirmés par des taux sanguins anormalement élevés.

La pathophysiologie

La physiopathologie basée sur les données de l'imagerie fonctionnelle IRM ou les études métaboliques cérébrale de type PET FGD oriente vers un dysfonctionnement des circuits cérébello-thalamiques efférents, associé à un dysfonctionnement du triangle de Mollaret qui inclut l'olive inférieure, le noyau rouge et le noyau dentelé. Le ratio de N-acétylaspartate comparé à la créatine a été reporté anormal sur la spectrométrie IRM au niveau du cervelet. La réponse à l'alcool est supposée agir par l'intermédiaire des récepteurs GABAergiques cérébelleux de l'olive inférieure et les canaux calciques de type T. Un réseau oscillant, synchronisé par l'harmaline supposée agir sur les canaux calciques de type T de l'olive, semble en être le pace-maker (2, 3).

Certains aliments (caféine, nicotine, théine), la peur, le froid, le stress mental, la fatigue, le sevrage ou des médicaments (acide valproïque, antiasthmatiques, corticoïdes, hormones thyroïdiennes, immunosuppresseurs, tricycliques, cinnarrizine, méthylphénidate, cocaïne, amiodarone, procainamide, pseudoéphrine, theophylline, metoclopramide, phénylpropanolamine) augmentent l'intensité du tremblement essentiel. Une boucle périphérique joue un rôle potentialisateur également comme identifiée dans certains tremblements associés à une polyneuropathie (trémor neuropathique initialement dénommé syndrome de Roussy-Lévy) ou dans le syndrome douloureux chronique CRPS.

Un enregistrement avec EMG de surface et accéléromètre montre généralement un tracé synchrone ou alternant entre agonistes et antagonistes, avec une fréquence de 4–6 Hz.

Les études post-mortem récentes montrent des anomalies au niveau des cellules de Purkinje (renflement axonal fusiforme appelé torpédo) et parfois quelques rares corps de Lewy et une perte de neurones gabaergiques marqués par la parvalbumine (4–6).

Le traitement (7)

Le traitement reste basé sur la médication, peu efficace au-delà d'une certaine amplitude de tremor sans effets secondaires sédatifs, et la chirurgie stéréotaxique. Le premier médicament à essayer s'il n'y a pas de contre-indications (cardiaques, respiratoires, diabète...) reste les bêta bloquants (propranolol, sotalol, atenolol, nadolol) avec un taux d'effets secondaires de 8–10%, puis la primidone (par doses de 2x25–50 mg) avec 32% d'effets secondaires, essentiellement sédatifs. La gabapentine (600–1200 mg), la pregabaline, le topiramate

(50–100 mg), le zonisamide, les benzodiazépines comme l'alprazolam, la clozapine, le levetiracetam, la clozapine restent des alternatives de second choix, la flunarizine, la nimodipine, la 3,4-diaminopyridine 20–40 mg, l'amantadine 200 mg, ou la toxine botulique restent anecdotiques. Le meprobamate a été retiré du commerce. L'oxybate semble peu efficace. L'1-octanol semble avoir un potentiel important actuellement en cours d'évaluation (8, 9), de même que le T2000 (barbiturique). L'alcool peut rester le seul médicament efficace qui pousse le patient à la dépendance. Il n'y a aucun prédicteur de réponse au traitement et les taux sanguins ne sont pas utiles. Des thérapies combinées peuvent montrer une certaine efficacité si elles sont tolérées. L'addition de L-dopa dans les cas mixtes peut être recommandée pour la composante de repos si elle est gênante. La stimulation cérébrale profonde DBS du noyau thalamique VIM qui reste le seul traitement pouvant effacer complètement un trémor de grande amplitude. Dans les cas mixtes avec parkinsonisme, la cible sous-thalamique peut être préférée. Pour les patients avec contre-indication à la chirurgie, un traitement au gamma knife 130-141 Gy a produit de bons résultats, mais nécessite 6 mois pour en juger de l'effet.

Pr Joseph Ghika

Service de Neurologie
Hôpital du Valais
Av Gd Champsec 80, 1950 Sion
joseph.ghika@hopitalvs.ch

+ **Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références :

1. Louis ED. Essential tremor. *Lancet* 2005;4 :100-9
2. Raethjen J, Deuschl G. *Ther Umsch*. 2007;64(1):35-40
3. Park YG et al. Ca(V)3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(23):10731-6
4. Louis ED et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130(Pt 12):3297-307
5. Shill HA et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1452-5
6. Rajput AH et al. Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):626-8
7. Deuschl G et al. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet* 2011; 10:148-61
8. Haubenberger D et al. Treatment of essential tremor with long chain alcohols: still experimental or ready for prime time? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Feb 5;4. pii: tre-04-211-4673-2. doi: 10.7916/D8RX991R
9. Joksovic PM et al. Mechanisms of inhibition of T-type calcium current in the reticular thalamic neurons by 1-octanol: implication for the protein kinase C pathway. *Mol Pharmacol* 2010;77:87-94

Messages à retenir

- ◆ Le tremblement essentiel est en train de se redéfinir comme une entité évolutive, multifactorielle et multi-compartimentale
- ◆ Un marqueur biologique spécifique est toujours recherché
- ◆ Les tremblements de grande amplitude souffrent d'une absence de médication véritablement efficace et souvent grevée d'effets secondaires intolérables
- ◆ Mais les cas graves peuvent bénéficier encore tardivement en âge de la stimulation cérébrale profonde ou le gamma knife