

# LE TREMBLEMENT ESSENTIEL

## État des lieux et perspectives



Isabelle Benatru\*

Le tremblement essentiel touche 0,5 à 4 % de la population générale, et sa prévalence augmente avec l'âge. Bien qu'il soit qualifié de "bénin", au sens où il n'a pas d'impact sur l'espérance de vie, son intensité est très variable d'un sujet à l'autre,

et il peut être source d'un handicap sévère chez certains patients. Le traitement repose en premier lieu sur des agents pharmacologiques, tandis que les thérapies chirurgicales stéréotaxiques sont une alternative dans les cas les plus sévères.

### Résumé

Le tremblement essentiel est la cause la plus fréquente de tremblement, touchant préférentiellement les membres supérieurs, mais aussi parfois le chef ou la voix. Son intensité est très variable, et peut induire un handicap significatif au quotidien chez certains patients. Dans les formes modérées à sévères, un traitement

médicamenteux peut être proposé, avec en première intention du propranolol ou de la primidone en l'absence de contre-indication. Dans les formes résistantes au traitement pharmacologique, des interventions chirurgicales de stimulation ou de lésion ciblant le thalamus peuvent être discutées.

### Abstract

#### Essential tremor

Essential tremor is the most frequent cause of tremor, affecting usually the upper limbs, although axial tremor of the head, neck or voice may be associated. Its intensity is highly variable and can cause significant functional disability in daily tasks in some patients. In the cases of moderate or severe tremor,

pharmacological treatment could be proposed, with propranolol or primidone in first intention, in the absence of contraindication.

In case of tremor resistant to pharmacological therapy, surgical interventions with stimulation or lesion, targeted the thalamus could be discussed.

### TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Tous les traitements utilisés dans le tremblement essentiel ont initialement été développés dans d'autres indications. De nombreuses molécules ont été étudiées, et en 2016,

seules deux restent recommandées avec un grade A et doivent être proposées en première intention : il s'agit du propranolol<sup>1</sup> et de la primidone [1-4].

1. Seul le propranolol a l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication "tremblements, en particulier essentiels". Tous les autres traitements cités n'ont pas l'AMM dans cette indication.

### ■ PROPRANOLOL ET AUTRES BÊTABLOQUANTS

Le propranolol est un antagoniste  $\beta$ -adrénergique non sélectif, avec des effets périphériques et centraux. Les effets inhibiteurs des récepteurs adrénergiques périphériques des muscles épineux sont responsables de l'effet antitremorifique du propranolol. Cependant, le propranolol, très

\*Service de neurologie, CHU de Poitiers

« *En 2016, seules deux molécules restent recommandées avec un grade A et doivent être proposées en première intention : le propranolol et la primidone* »

lipophile, passe facilement la barrière hématoencéphalique, et une activité centrale additionnelle n'est pas exclue.

L'efficacité antitremorifique a été rapportée pour la première fois en 1965, et depuis, 13 études randomisées en double aveugle contre placebo *cross-over* et deux études en parallèle ont montré le bénéfice de ce traitement [1]. Le propranolol permet de réduire le tremblement de 60 à 70 % en moyenne sur les échelles cliniques et de 54 % en accélérométrie. 50 à 70 % des sujets sont répondeurs. La durée de suivi des patients dans les études est courte. Il n'y a pas d'étude sur les effets à long terme du propranolol. Les formes à libération prolongée seraient aussi efficaces que les formes à libération immédiate [5].

Les effets secondaires (bradycardie, syncope, affections cardiovasculaires, dysfonction érectile, troubles cutanés) sont le principal facteur limitant l'augmentation des doses. Ces effets indésirables concernent 66 % des sujets traités, mais sont souvent de faible intensité, car moins de 20 % arrêtent pour effet indésirable significatif.

Les contre-indications sont en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque congestive, la BPCO, les blocs auriculoventriculaires II et III non appareillés, le bloc sino-auriculaire, le syndrome de Raynaud, le phéochromocytome non traité, la prédisposition aux hypoglycémies et l'insuffisance hépatique sévère.

Des essais cliniques avec d'autres bêtabloquants (aténolol, métoprolol, sotalol) ont été menés initialement pour évaluer le rôle inhibiteur des B1 versus B2 et l'effet bloqueur central versus périphérique. Ces molécules semblent aussi améliorer le tremblement, mais aucune n'a montré de supériorité par rapport au propranolol administré au long cours [6, 7]. Elles doivent être proposées en cas d'intolérance ou de contre-indication au propranolol (recommandation de niveau B).

#### ■ PRIMIDONE

Il s'agit d'un anticonvulsivant, métabolisé en phénobarbital. À l'inverse de ce dernier, la primidone n'agit pas directement sur les récepteurs GABA-A ni sur les canaux chlore. Elle réduit la décharge répétitive à haute fréquence des neurones et modifie les mouvements ioniques transmembranaires du sodium et du calcium. L'efficacité de la primidone a été rapportée pour la première fois en 1981 [8], puis évaluée dans six études en double aveugle contre placebo. Elle permet une réduction moyenne de 50 à 60 % de l'amplitude du tremblement sur les échelles cliniques et de 59,9 % en accélérométrie. La posologie moyenne est de 250 mg/jour [1, 9]. Environ 50 % des patients seraient

répondeurs. Les effets secondaires sont dose-dépendants, et sont principalement une somnolence et des vertiges. On trouve des cas décrits dans la littérature de réaction aiguë toxique après la première prise de primidone, caractérisée par nausées, somnolence, malaise, ataxie et confusion. Les contre-indications sont la porphyrie, l'hypersensibilité au phénobarbital, l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance rénale sévère et l'agranulocytose.

#### ■ PROPRANOLOL ET PRIMIDONE

Dans la littérature, trois études comparatives ont montré une efficacité similaire de ces deux traitements. Cependant, 30 % des patients sont considérés non répondeurs à ces derniers. D'autres molécules peuvent alors être proposées en seconde intention.

**En cas de contre-indication, d'effet indésirable et/ou d'insuffisance d'efficacité de la primidone ou du propranolol, que peut-on proposer ?**

-> **Les molécules de recommandation de grade B.**

#### ■ TOPIRAMATE

Le topiramate est un antiépileptique découvert en 1979. Son effet antitremorifique a été rapporté dans trois essais cliniques randomisés versus placebo. Une méta-analyse parue en 2015 confirme le bénéfice significatif du topiramate par rapport au placebo sur la sévérité du tremblement sur les échelles cliniques (amélioration de 30 % en moyenne) et sur l'amélioration du handicap fonctionnel [10].

La principale limite est la tolérance du traitement. Les effets secondaires surviennent chez

environ un tiers des patients [4]. Les plus fréquents sont : nausées, paresthésies, perte de poids, dysgueusie, troubles de l'attention et de la concentration. Des manifestations psychotiques ont également été rapportées [11, 12]. La posologie cible est de 400 mg/jour, mais sera plutôt la dose maximale tolérée propre à chaque patient. Aucune étude n'a comparé le topiramate à la primidone ou au propranolol.

### ■ LES BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines ont des propriétés anxiolytiques et potentialisent la transmission GABAergique. Le bénéfice de l'alprazolam à la posologie moyenne de 0,75 mg/jour (0,125 à 3 mg/jour) a été montré dans deux études en double aveugle contre placebo, avec une réduction du tremblement des membres supérieurs de 25 à 34 % sur les échelles cliniques [13, 14]. Cependant, la prise au long cours de benzodiazépines engendre somnolence, troubles cognitifs et expose à un risque d'accoutumance et de dépendance. Ainsi, les benzodiazépines peuvent être proposées en traitement ponctuel, lorsque le tremblement est majoré par le stress et l'anxiété, et ne sont pas recommandées en traitement de fond.

### ■ AUTRES TRAITEMENTS AVEC FAIBLE NIVEAU DE PREUVE

De nombreuses autres molécules ont été testées, mais les résultats des études n'apportent pas un niveau de preuve suffisant pour les recommander en grade A ou B, soit en raison du faible effectif de patients inclus, soit du fait de résultats contradictoires, soit

**TABLEAU 1 - LES AUTRES TRAITEMENTS.**

Traitements médicamenteux de grade C (bénéfice possible)	Médicaments avec une preuve insuffisante pour confirmer ou exclure leur efficacité	Traitements inefficaces Utilisation non recommandée
Clonazépam	Clonidine	Acétazolamide
Nimodipine	Clozapine	Amantadine
Nadolol	Gabapentine	Isoniazide
Toxine botulinique	Métoprolol	Lévétiracétam
	Nicardipine	3,4 di-aminopyridine
	Octanol	Mirtazapine
	Olanzapine	Nifédipine
	Prégabaline	Vérapamil
	T2000	
	Quétiapine	
	Zonisamide	
	Tiagabine	

d'une seule étude disponible ne suffisant pas à elle seule pour confirmer un effet (Tab. 1).

Le clonazépam (0,5 à 4 mg/jour) n'a montré qu'un bénéfice discret sur le tremblement [15]. Une étude randomisée contre placebo a montré un bénéfice de la gabapentine [16], avec une efficacité de la gabapentine (200 mg/jour) semblable à celle du propranolol (120 mg/jour) sur une étude conduite chez 16 patients, mais suivis sur seulement 15 jours [17]. Une autre a montré des résultats négatifs [18]. Environ 10 % des patients présentent des effets indésirables : somnolence, vertiges, ataxie et prise de poids.

Concernant la prégabaline, une étude pilote parue en 2007 avait montré une réduction significative du tremblement sous prégabaline versus placebo, non confirmée par deux autres études randomisées [19, 20]. De même, il n'y a pas à l'heure actuelle de don-

nées suffisantes pour conclure au bénéfice du zonisamide dans le tremblement essentiel. Une étude menée chez 20 patients n'a pas montré d'amélioration du score clinique sur l'échelle de Fahn-Tolosa-Marin sous zonisamide (posologie moyenne journalière de 160 ± 50 mg) versus placebo, et une tolérance médiocre a été mise en évidence, puisque 30 % des patients ont arrêté l'étude en raison d'effets indésirables (fatigue, céphalées, paresthésies) [21]. Une autre étude de phase III a montré un bénéfice modeste du zonisamide sur un petit groupe de patients, mais un grand nombre est sorti de l'étude en raison de l'absence d'effet ou de la survenue d'effets indésirables [22]. Le zonisamide semble en revanche apporter un bénéfice sur le tremblement du chef [23].

Enfin, certaines molécules ne sont pas efficaces sur le tremblement essentiel et ne sont donc pas recommandées (Tab. 1).

« *Dans la littérature, trois études comparatives ont montré une efficacité similaire du propranolol et de la primidone* »

### ALCOOL À LONGUE CHAÎNE

Dans les années 1950-60, la sensibilité à l'alcool (éthanol) était considérée comme preuve de l'origine "essentielle" du tremblement. Cependant, les études publiées dans les années 1970 montrent que l'alcool améliore le tremblement essentiel, mais aussi les tremblements d'autre étiologie. Plus de 70 % des patients avec un tremblement essentiel rapportent une amélioration significative de l'intensité du tremblement après ingestion de petites quantités d'éthanol [24]. Cependant, du fait des effets secondaires de son utilisation chronique et des phénomènes de rebond après son élimination, l'éthanol ne peut pas être proposé comme traitement du tremblement essentiel.

Les alcools à longue chaîne comme le 1-octanol améliorent le tremblement sans les effets secondaires observés avec l'éthanol (sédation, intoxication, dépendance). Cependant, l'utilisation du 1-octanol en thérapeutique est limitée du fait de ses propriétés pharmacologiques requérant de trop grandes quantités pour être administré oralement. En revanche, l'administration en dose unique de son métabolite actif – l'acide octanoïque – améliore le tremblement postural de façon

différée (bénéfice observé seulement 180 minutes après son administration), suggérant un possible second compartiment (comme le système nerveux central) [25].

### PLACE DE LA TOXINE BOTULINIQUE A

Dans certains tremblements invalidants, la toxine botulinique A peut être utile. C'est le cas en particulier du tremblement du chef, même si à l'heure actuelle, cet effet n'a été rapporté que dans une étude randomisée parue en 1995 [26], et dans une étude en ouvert [27]. En revanche, le bénéfice de la toxine botulinique sur le tremblement des membres supérieurs reste modéré. Les études montrent une réduction de 30 % du tremblement en accéléromètre après injection de toxine botulinique A dans les fléchisseurs et extenseurs du carpe, avec une amélioration principalement de la composante posturale. Cependant, les effets secondaires de type faiblesse musculaire limitent son utilisation dans cette indication. Enfin, deux études de phase III ont montré un bénéfice modéré de la toxine botulinique dans le tremblement de la voix [1, 28, 29]. Aucun travail à l'heure actuelle n'a été mené avec la toxine botulinique B.

### TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE

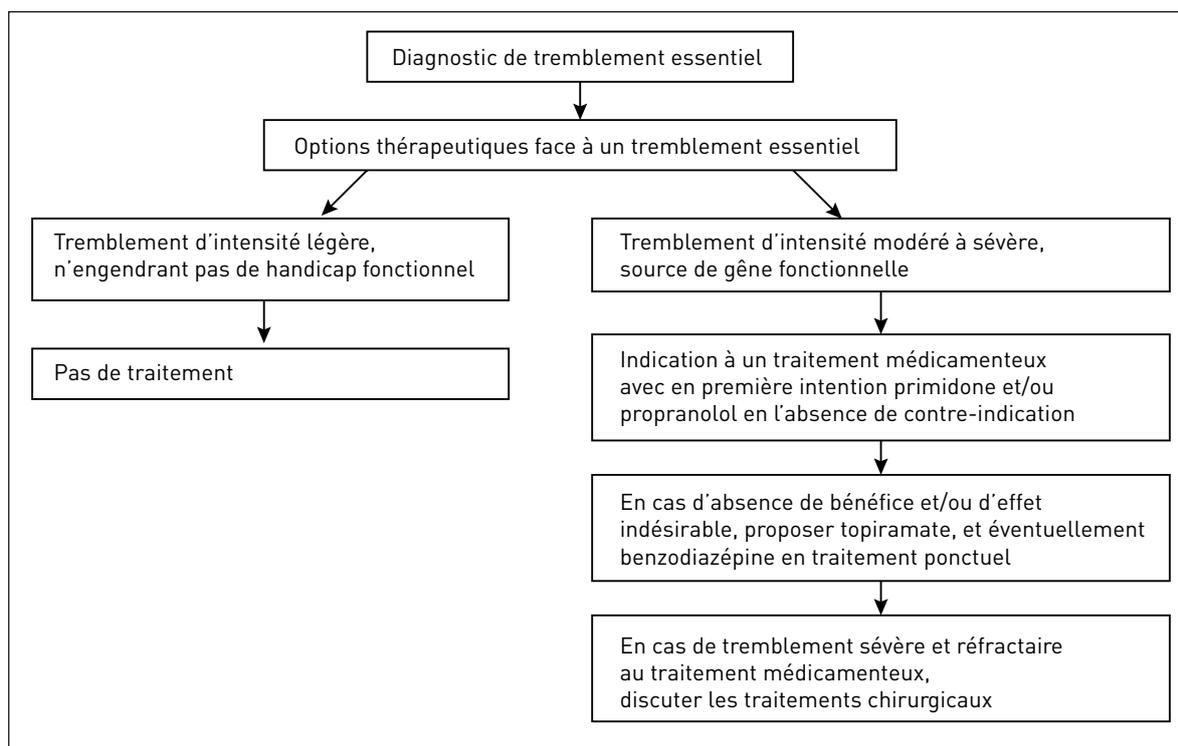
#### ■ LA CHIRURGIE/ RADIOCHIRURGIE STÉRÉOTAXIQUE

En cas de tremblement essentiel sévère, invalidant et réfractaire au traitement médicamenteux, une chirurgie stéréotaxique peut

être proposée, avec pour cible le noyau ventral-intermédiaire (Vim) du thalamus.

**La stimulation cérébrale profonde (SCP)** du Vim est une technique qui offre l'avantage de sa réversibilité et de son adaptabilité. Les premières publications sont parues en 1999 et depuis, le bénéfice de cette technique a été rapporté dans de nombreux travaux. Elle permet une amélioration du tremblement de l'ordre de 80 % aux membres supérieurs, avec un bénéfice sur le tremblement postural et d'action [3, 30]. Les tremblements du chef et de la voix peuvent être améliorés par une implantation bilatérale [31]. Cependant, cette technique chirurgicale a une morbidité potentiellement grave, de l'ordre de 3 à 5 %, comportant principalement des risques hémorragiques, infectieux, ou des complications inhérentes au matériel. Les effets secondaires sont la plupart du temps transitoires, car liés à une diffusion du courant de stimulation aux structures avoisinantes : dysarthrie, paresthésies, troubles de l'équilibre. La principale limite est la perte du bénéfice au fil du temps, rapportée en moyenne par 35 % des patients, dans un délai de plusieurs mois à années. Celle-ci peut être retardée en programmant le stimulateur en mode cyclique de façon à ce qu'il s'arrête la nuit, ou compensée en majorant les paramètres de stimulation arguant pour l'apparition d'une tolérance à la stimulation. Cependant, ces adaptations peuvent rester insuffisantes, faisant alors évoquer une évolution de la maladie.

En cas de contre-indication à la stimulation cérébrale profonde (traitement anticoagulant,



**FIGURE 1 - Options thérapeutiques.**

troubles cognitifs, comorbidités lourdes, âge avancé), la **radiochirurgie stéréotaxique par Gamma Knife** peut être proposée. Cette technique ne nécessite pas de craniectomie ni d'implantation de matériel. L'équipe de Marseille a tout récemment publié les résultats d'une étude prospective sur l'efficacité d'un traitement unilatéral par Gamma Knife chez 50 patients présentant un tremblement sévère des membres supérieurs en lien avec un tremblement essentiel (n = 36) ou une maladie de Parkinson (n = 14) et ne pouvant bénéficier de la SCP pour des raisons médicales ou chirurgicales ou par refus du patient. Les résultats montrent, à 1 an de suivi, une nette amélioration du tremblement, avec une réduction du score global sur l'échelle de Fahn-Tolosa-Marin de 54,2 % corrélée avec l'améliora-

tion de la qualité de vie [32]. Cette amélioration survient dans un délai de 4 à 6 mois après la procédure. Des effets secondaires sont rapportés dans 1,6 à 8,4 % des cas, et comportent un déficit moteur, une dysarthrie ou des paresthésies. Leur apparition est différée de plusieurs mois après la procédure [32, 33]. Ces effets indésirables sont en relation avec une "hyper-réponse". En effet, le principal écueil actuel de cette technique est la variabilité de la réponse radiologique. Certains patients présentent une réponse excessive, ils sont dits "hyper-répondeurs" ; à l'inverse, d'autres n'ont sur l'IRM qu'une lésion minimale ("hypo-répondeurs"), et ce malgré le fait que la procédure soit réalisée strictement dans les mêmes conditions. Les perspectives sont de déterminer les facteurs impliqués dans ces

réponses variées, et d'établir le bénéfice et la tolérance à plus long terme de ce traitement. Enfin, une nouvelle approche consiste en une thermolésion unilatérale du Vim par **ultrasons focaux à haute intensité (High Intense Focused Ultrasound, HIFU)** sous guidage IRM. Les résultats d'un premier essai clinique publiés en 2013 chez 15 patients présentant un tremblement essentiel montrent une réduction significative du tremblement des membres supérieurs sur le suivi à 1 an et une amélioration de la qualité de vie [34]. Le traitement apparaît bien toléré. Une étude canadienne plus récente confirme la réduction de plus de 80 % du tremblement sur un suivi à 3 mois [35]. Les avantages de cette thérapie sont l'absence d'anesthésie, et un effet immédiat. Les limites sont le faible effectif des études,

l'absence d'évaluation cognitive et l'absence de groupes contrôle. Reste aussi à déterminer le bénéfice à long terme. Enfin, aucune comparaison n'est actuellement disponible avec les autres techniques de radiochirurgie.

## LES TECHNIQUES NON INVASIVES

Plusieurs études avec la rTMS ont été publiées, avec des résultats mitigés. Lorsqu'un bénéfice est rapporté, celui-ci n'est que transitoire. La variabilité des résultats peut s'expliquer par la multiplicité des protocoles utilisés, en particulier le nombre de sessions de stimulation, par l'hétérogénéité des patients présentant un tremblement essentiel, et la sensibilité des patients à ce traitement.

Les travaux avec le TENS (modulation de l'excitabilité du cortex moteur en agissant sur les afférents sensitifs) et la stimulation par courant direct transcranien (délivre un courant électrique de faible intensité entre deux électrodes positionnées sur le scalp) ont rapporté des résultats négatifs [36].

## CONCLUSION

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération dans la prise en charge du tremblement essentiel : l'absence de traitement curatif, le handicap fonctionnel, et la réponse au traitement incluant le bénéfice apporté par rapport aux effets indésirables du traitement. Enfin, en cas d'absence de retentissement

sur la qualité de vie, l'abstention thérapeutique reste de mise. ■

## Correspondance

Dr Isabelle Benatru  
Service de neurologie - CHU  
2 rue de la Milétrie  
86000 Poitiers  
E-mail : isabelle.benatru@chu-poitiers.fr

✳ Isabelle Benatru déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

## MOTS-CLÉS

Tremblement essentiel, Recommandations, Chirurgie stéréotaxique, Gamma Knife, Stimulation cérébrale profonde

## KEYWORDS

Essential tremor, Recommendations, Stereotactic surgery, Gamma Knife, Deep brain stimulation



## Bibliographie

- Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005 ; 64 : 2008-20.
- Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED et al. Evidence based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011 ; 77 : 1752-5.
- Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H et al. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 148-61.
- Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics* 2014 ; 11 : 128-38.
- Cleeves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 ; 51 : 379-84.
- Calzetti S, Findley LJ, Perucca E et al. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982 ; 45 : 893-7.
- Leigh PN, Jefferson D, Twomey A et al. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor: a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983 ; 46 : 710-5.
- O'Brien MD, Upton AR, Toseland PA. Benign familial tremor treated with primidone. *Br Med J* 1981 ; 282 : 178-80.
- Serrano-Dueñas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2003 ; 10 : 29-33.
- Chang KH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and safety of topiramate for essential tremor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94 : e1809.
- Zesiewicz TA, Tullidge A, Tidwell J et al. Topiramate-induced psychosis in patients with essential tremor: report of 2 cases. *Clin Neuropharmacol* 2006 ; 29 : 168-9.
- José RJ, Cairns A, Babbs C. Topiramate-induced psychosis in two members of the one family: a case report. *J Med Case Rep* 2008 ; 2 : 195.
- Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988 ; 38 : 241-3.
- Gunal DI, Afşar N, Bekiroglu N et al. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 2000 ; 21 : 315-7.
- Thompson C, Lang A, Parkes JD et al. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1984 ; 7 : 83-8.
- Ondo W, Hunter C, Vuong KD, et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 678-82.
- Gironell A, Kulisevsky J, Barbanjo M et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 475-80.
- Pahwa R, Lyons K, Hubble JP et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 465-7.
- Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sci* 2009 ; 285 : 195-7.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hinson V et al. Multisite, double-blind, randomized, controlled study of pregabalin for essential tremor. *Mov Disord* 2013 ; 28 : 249-50.
- Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA et al. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 279-82.
- Ondo WG. Zonisamide for essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2007 ; 30 : 345-9.
- Song IU, Kim JS, Lee SB et al. Effects of zonisamide on isolated head tremor. *Eur J Neurol* 2008 ; 15 : 1212-5.
- Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 717-23.
- Haubenberger D, McCrossin G, Lungu C et al. Octanoic acid in alcohol-responsive essential tremor: a randomized controlled study. *Neurology* 2013 ; 80 : 933-40.
- Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995 ; 45 : 822-4.
- Wissel J, Masuhr F, Schelosky L et al. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 722-6.
- Simpson DM, Blitzer A, Brashear A et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008 ; 70 : 1699-706.
- Hallett M, Albanese A, Dressler D et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon* 2013 ; 67 : 94-114.
- Flora ED, Perera CL, Cameron AL et al. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 1550-9.
- Obwegeser AA, Uitti RJ, Turk MF et al. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. *Neurology* 2000 ; 54 : 2342-4.
- Witjas T, Carron R, Krack P et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 2015 ; 85 : 1562-8.
- Campbell AM, Glover J, Chiang VL et al. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2015 ; 114 : 296-301.
- Elias WJ, Huss D, Voss T et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 640-8.
- Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 462-8.
- Chalah MA, Lefaucheur JP, Ayache SS. Non-invasive Central and Peripheral Stimulation: New Hope for Essential Tremor? *Front Neurosci* 2015 ; 9 : 440.