



Association des Personnes concernées
par le Tremblement Essentiel

DOSSIER DE PRESSE

de l'association francophone des personnes concernées par
le tremblement essentiel

SOMMAIRE



Données essentielles	fiche 1
Qu'est-ce que le tremblement essentiel ?	fiche 2
Tremblement essentiel : les traitements	fiche 3
APTES à agir ensemble	fiche 4
Internet : le forum	fiche 5
Collaborations nationales, compétences et savoirs : le partage	fiche 6
Le Plan national maladies rares 2005-2008	fiche 7
Recherches cliniques sur le tremblement essentiel	fiche 8
Génétique et neuropathologie du tremblement essentiel	fiche 9
Remerciements	fiche 10

APTES est membre des associations :



Données essentielles



Association des Personnes concernées
par le Tremblement Essentiel

- Le tremblement essentiel est une maladie neurologique. Elle est héréditaire et son origine est génétique (deux anomalies ont été découvertes sur les chromosomes 2 et 3).
- **0,5 % de la population mondiale** est touchée par le tremblement essentiel
- Au moins **300.000 personnes en France** sont touchées par le tremblement essentiel, dont 30.000 par une forme sévère à grave.
- Il y a seulement 16.000 cas en France de personnes touchées entre 0 et 40 ans (soit 0,05% de la population) : **la forme précoce du tremblement essentiel est une maladie rare.**
- Le centre de référence du tremblement essentiel est le centre des maladies neurogénétiques du Professeur Alexis BRICE à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.
- En France, le Docteur Alexandra DURR mène un *Projet de recherche sur la génétique du tremblement essentiel familial* soutenu par l'INSERM à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.
- Il n'existe aucun marqueur du tremblement essentiel, ni de traitement spécifique. **Le tremblement essentiel est une maladie orpheline.**
- 85% des patients souffrent d'un handicap social, 25% notamment ont du changer de travail ou être déclarés inaptes au travail.
- 200 patients sont déjà équipés en France d'une électrode de stimulation thalamique profonde, créée par le Professeur Alim BENABID au CHU de Grenoble.
- L'électrode de stimulation coûte 18.000€, l'intervention chirurgicale 30.000€.
- 18 centres en France assurent l'opération de stimulation thalamique profonde.

- APTES a été créée en janvier 2004. Elle a été reconnue association d'intérêt général en avril 2005 et association de bienfaisance en avril 2007 (numéro SIRET 481 486 017 000 17).
- conseil d'administration d'APTES :
 - Henri Girin, président, contact@aptès.org
 - Fabrice Barcq, vice-président, fbarcq@aptès.org
 - Michel Mérand, trésorier,
 - Valérie Chansigaud, secrétaire,
 - Danielle Vadjaraganian.
- antennes régionales d'APTES :

➤ Alsace :	René Idé	contact.alsace@aptès.org
➤ Bretagne :	Claudie Merrien	contact.bretagne@aptès.org
➤ Île-de-France :	Fabrice Barcq	contact.idf@aptès.org
➤ Provence – Alpes – Côte d'Azur :	Maurice Usureau	contact.paca@aptès.org
➤ Rhône – Alpes :	Henri Girin	contact@aptès.org
- conseil scientifique (CS) d'APTES :
 - Pr Emmanuel BROUSSOLLE, chef de service de neurologie - CHU de Lyon, président du CS,
 - Pr Marie VIDAILHET, chef de service de neurologie - la Pitié-Salpêtrière, vice-présidente du CS,
 - Pr Philippe DAMIER, chef de service de neurologie - CHU de Nantes,
 - Pr Franck DURIF, neurologue - CHU de Clermont-Ferrand,
 - Dr Alexandra DURR, spécialiste de génétique - unité INSERM UMR 679 à la Pitié-Salpêtrière,
 - Dr Michel GONCE, secrétaire du Club des mouvements anormaux (CMA),
 - Dr Charles-Pierre JEDYNAK, spécialiste des tremblements - la Pitié-Salpêtrière,
 - Pr Jean-Paul NGUYEN, neurochirurgien - CHU de Nantes,
 - Pr Pierre POLLAK, neurologue - CHU de Grenoble.

FICHE 1

Qu'est-ce que le tremblement essentiel ?



Le tremblement est un mouvement rythmique produit par des contractions musculaires involontaires. Chacun a déjà tremblé légèrement des mains à la veille d'un examen ou d'un événement important, lors de moments de peur ou même parfois de plaisir. C'est le tremblement physiologique. Il existe cependant aussi des formes de **tremblement pathologique** aux causes très diverses. Le tremblement essentiel est la forme la plus commune.

1 personne sur 200 en moyenne dans le monde serait concernée par le tremblement essentiel. **En France, au moins 300.000 personnes sont touchées**, soit trois à quatre fois plus que de personnes atteintes de la maladie de Parkinson. C'est la première maladie neurologique après la migraine.

Le tremblement essentiel est un **mouvement anormal**. Il concerne habituellement les mains, mais il peut aussi toucher la tête ou le cou, le visage, la mâchoire, la langue, la voix, le tronc et plus rarement, les jambes et les pieds.

Il s'agit d'un **tremblement d'attitude et d'action**, le premier survient lorsque la personne essaye de maintenir une position, le second apparaît dans le mouvement et gêne certains gestes de la vie quotidienne (écriture, gestes de précision). Il disparaît au relâchement musculaire complet. Il est bilatéral mais le plus souvent asymétrique, commençant par un côté sur lequel le tremblement restera toujours plus ample.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun marqueur spécifique que ce soit par analyse de sang, scanner ou IRM. Le neurologue pose le diagnostic après un examen clinique. Il demande au patient de placer les mains l'une en face de l'autre et de tendre ses index. C'est la position dite du bretteur : les doigts se battent en duel entre eux. Il s'agit du tremblement postural. Le tremblement d'action s'observe en demandant au patient d'écrire, de tenir une tasse ou de verser à boire.

Un test souvent utilisé consiste à suivre au crayon un modèle de spirale – spirale qui est devenue le logo de l'association –.

La caractéristique importante est le **caractère génétique du tremblement**. Un enfant a une chance sur deux de porter ce gène si l'un de ses parents souffre d'un tremblement essentiel : c'est ce que l'on appelle une transmission par mode autosomique dominant. Ce critère familial du tremblement est systématiquement retrouvé.

Le tremblement essentiel évolue sur une cinquantaine d'années pour les formes précoces et sur vingt ou trente ans pour les formes tardives.

Dans le premier cas, il débute durant l'enfance et augmente jusqu'à un pic initial à l'adolescence. Après une période de stagnation entre 30 et 50 ans, il connaît une aggravation secondaire vers 55 / 65 ans. Dans le second cas, il débute entre 55 / 65 ans, l'aggravation est lente mais continue. Chez les personnes âgées, la maladie est banalisée tant elle est fréquente. Chez les enfants ou chez les personnes jeunes, elle est souvent ignorée et peu diagnostiquée, sa prévalence permet de la qualifier de maladie rare.

FICHE 2

Traitements du tremblement essentiel



Il n'existe pas de remède pour le tremblement essentiel. Les médicaments utilisés réduisent les symptômes et sont considérés comme efficaces si le gain obtenu est de l'ordre de 50 %. Ils visent à diminuer l'amplitude du tremblement, à retrouver une certaine habileté pour l'exécution de tâches courantes et à réduire le handicap social.

Les principaux médicaments sont les bêta-bloquants tel que le propranolol (Avlocardyl®, Inderal®), les antiépileptiques avec la primidone (Mysoline®) ou d'autres molécules (Eptomax®, Lyrica®, Neurontin®), et les anticonvulsivants (Gardéнал®). Des injections de toxine botulique (Botox®, Dysport®) permettent de diminuer par ailleurs les tremblements de la tête et de la voix.

Aujourd'hui, aucun traitement, même commencé très tôt, ne stoppe ou ralentit la progression naturelle du tremblement essentiel. Heureusement très lente, l'augmentation de son amplitude est inexorable. Le tremblement touche tout d'abord les mains et la tête puis s'étend peu à peu aux autres membres.

Cependant, au fil du temps, le handicap s'accroît de manière importante: la personne ne peut plus accomplir les gestes élémentaires du quotidien. L'implantation d'une électrode de stimulation dans une partie du noyau thalamique, le VIM, permet alors une amélioration significative du tremblement.

La procédure d'implantation de l'électrode de stimulation est habituellement effectuée sous anesthésie locale. Elle se déroule en plusieurs temps. D'abord, localiser le noyau VIM au sein du thalamus est d'une précision millimétrique. Une micro-électrode teste ensuite l'efficacité de la stimulation sur le tremblement et la possibilité d'effets indésirables. Cette étape opératoire nécessite la collaboration du patient.

Lorsque l'électrode test permet un contrôle satisfaisant du tremblement, une électrode définitive est implantée selon les coordonnées établies. Cette dernière phase est réalisée sous anesthésie générale. Il s'agit enfin de connecter l'électrode de stimulation intracérébrale à un fil conducteur placé sous la peau, lui-même relié à un générateur d'impulsion, sorte de pace-maker, programmable par télé-métrie, placé sous la clavicule.

La stimulation haute fréquence permet d'obtenir une diminution du tremblement de 70 à 80 %. La réduction de l'amplitude du tremblement permet d'améliorer la qualité de vie des personnes malades, elles peuvent à nouveau manger et boire seules, peuvent à nouveau écrire et accomplir tous les gestes de la vie quotidienne.

La personne ayant bénéficié d'une implantation d'électrode de stimulation thalamique doit ensuite adapter sa vie quotidienne au cycle du générateur d'impulsion. Les piles sont préprogrammées pour fonctionner durant seize heures puis s'arrêter durant huit heures. A l'arrêt, le tremblement réapparaît en quelques secondes et aucune activité n'est plus possible.

La stimulation thalamique est réservée aux formes sévères de tremblement essentiel. Actuellement, cinquante personnes bénéficient de cette opération chaque année en France. APTES diffuse des informations sur cette possibilité chirurgicale. Il faut éviter que les opérations de stimulation thalamique ne soient réalisées trop tard, lorsque le tremblement est devenu extrêmement sévère. En effet, plus l'opération de stimulation est retardée, plus l'intensité de réglage du générateur d'impulsion est forte.

FICHE 3

APTES à agir ensemble



L'Association francophone des personnes concernées par le tremblement essentiel (**APTES**), association régie par la loi du 1^{er} juillet 1901, a été créée le 3 janvier 2004 sous l'impulsion de Henri GIRIN, son président. Le 15 avril 2005, elle a été reconnue d'intérêt général. Le 11 avril 2007 a été reconnu son caractère exclusif de bienfaisance. Elle est présente en France, en Belgique et au Canada.

APTES **rassemble** les personnes souffrant d'un tremblement essentiel. Elle met régulièrement à jour un **site Internet** <http://www.aptes.org>. Elle distribue dans les services et cabinets de neurologie des dépliants d'information à l'attention des patients. Elle a ainsi pu recevoir 450 adhésions depuis sa création. L'objectif est de dépasser 1.500 adhérents sous trois à cinq ans.

APTES **informe** ses adhérents par la diffusion d'un manuel sur le tremblement essentiel et l'envoi d'une lettre semestrielle. Cette lettre donne la parole à un scientifique afin de fournir des informations récentes sur un aspect de la maladie et présente le témoignage d'une personne souffrant d'un tremblement essentiel.

APTES **défend** les personnes souffrant d'un tremblement essentiel. Elle est un relais actif entre elles et les organismes sociaux, notamment l'assurance maladie et les maisons départementales des personnes handicapées. **APTES lutte contre toute forme de discrimination due au handicap.**

APTES s'appuie sur un **conseil scientifique** (CS) formé par les

- Pr Emmanuel BROUSSOLLE, chef de service de neurologie - CHU de Lyon, président du CS,
- Pr Marie VIDAILHET, chef de service de neurologie - la Pitié-Salpêtrière, vice-présidente du CS,
- Pr Philippe DAMIER, chef de service de neurologie - CHU de Nantes,
- Pr Franck DURIF, neurologue - CHU de Clermont-Ferrand,
- Dr Alexandra DURR, spécialiste de génétique - unité INSERM UMR 679 à la Pitié-Salpêtrière,
- Dr Michel GONCE, secrétaire du Club des mouvements anormaux (CMA),
- Dr Charles-Pierre JEDYNAK, spécialiste des tremblements - la Pitié-Salpêtrière,
- Pr Jean-Paul NGUYEN, neurochirurgien - CHU de Nantes,

Le conseil scientifique répond à toutes les questions documentaires touchant le tremblement essentiel, soutient l'action d'APTES dans la nécessaire reconnaissance par la législation du tremblement essentiel et a pour mission de définir les programmes de recherche destinés à comprendre les mutations génétiques responsables du tremblement essentiel.

APTES **lance et soutient la recherche sur le tremblement essentiel** en collaboration avec l'INSERM et l'Agence nationale de la recherche. APTES travaille avec les associations internationales telles que la fondation IETF (International Essential Tremor Foundation) et le réseau TAN (Tremor Action Network).

L'objectif d'APTES est de **fédérer l'ensemble des associations européennes de tremblement essentiel** pour permettre de nouvelles recherches à l'échelon européen, financées dans le cadre du septième programme-cadre 2007-2015 de la Commission européenne. Elle s'associe dans ce but à la European organization for rare diseases, EURORDIS.

FICHE 4

Internet : le forum

http://fr.groups.yahoo.com/group/tremblement_essentiel/



Association des Personnes concernées
par le Tremblement Essentiel

Le forum de discussion sur Internet a précédé la création de l'association. En 2002, Henri GIRIN, le président de l'association APTES, participait au forum de discussion américain consacré au tremblement essentiel. Il a alors eu l'idée de créer un groupe de discussion sur Internet pour tous les francophones.

Cet espace de discussion est destiné aux personnes touchées par un tremblement essentiel, à leurs proches mais aussi aux médecins. Il est ouvert aux échanges d'opinions et de connaissances concernant les symptômes, les différents traitements et les témoignages d'expériences quotidiennes. Ces échanges d'informations ne sont évidemment pas des substituts à l'avis du médecin traitant, seul qualifié pour répondre aux questions concernant la santé de chacun.

L'inscription au forum est gratuite, mais doit faire l'objet d'un agrément par les modérateurs du groupe, à partir d'un message de motivation de ceux qui en expriment la demande. Les messages échangés ne sont accessibles qu'aux personnes faisant partie du groupe.

Si le groupe de discussion permet l'expression d'une souffrance liée au handicap, il est aussi le lieu de partage de trucs et d'astuces pour vivre plus confortablement. Ainsi, parce qu'il est difficile de saisir un verre fin, les membres du groupe ont recommandé de prendre un gros verre à jus de fruits pour pouvoir le porter à sa bouche avec les deux mains. Parce qu'il est difficile de tenir un stylo, ils ont conseillé d'acheter un anneau spécifique qui alourdit le stylo et diminue le tremblement de l'écriture. Parce qu'il est difficile d'utiliser une souris d'ordinateur, ils ont trouvé un logiciel disponible au Royaume-Uni qui ne prend pas en compte les mouvements involontaires. Toutes ces idées abondent dans le forum grâce aux recherches de chacun.

APTES est aussi un lien entre les personnes souffrant d'un tremblement essentiel, comme Armelle qui confie :

« Dans mes plus vieux souvenirs, le tremblement est présent. Déjà à la maternelle, peindre sans dépasser était impossible. J'ai maintenant 48 ans et je viens d'avoir la confirmation que ce tremblement n'était pas dû à mon émotivité, ni à une autre maladie effrayante mais qu'il était "essentiel".

J'ai passé des années à vouloir le dissimuler, à trouver toutes sortes de subtilités pour le cacher. J'ai essayé de me contrôler, de respirer, de me décontracter. J'ai eu contre moi des colères terribles, j'ai souvent pleuré de dépit en voyant mon incapacité à ne pas trembler. Je me suis sentie seule, moche, incapable et diminuée. J'ai maudit cette émotivité envahissante, j'ai envié ceux qui ne tremblaient pas. Je me suis sentie abandonnée et incapable de parler de ce que je vivais au quotidien. Je me suis sentie lâche et sans force. Mais toujours au fond de moi, une petite voix me disait d'avancer.

Aujourd'hui, je sais, et vous ne pouvez pas imaginer la joie que je ressens à enfin savoir (...)

Malgré une vie parfois difficile, j'ai des torrents d'énergie et si je peux un jour vous donner un soupçon d'espoir, de bonheur, de rire ou tout simplement de présence, je le ferai avec joie. »

FICHE 5

Collaborations nationales

compétences et savoirs : le partage



Créée en 2000, l'**Alliance maladies rares** (l'Alliance) rassemble aujourd'hui près de 170 associations de malades dont APTES. Représentant plus d'un million de malades et environ 1.000 pathologies, l'Alliance vise à faire connaître les maladies rares auprès du public, des pouvoirs publics et des professionnels de santé.

L'Alliance bénéficie du soutien déterminant de l'Association française contre les myopathies (AFM) grâce à la générosité des Français lors du **Téléthon**. Ainsi, chaque année, les adhérents des différentes associations membres participent à la **Marche des maladies rares** et sont reçus sur le plateau de télévision du Téléthon.

Interlocuteur privilégié du ministère de la santé, l'Alliance a été à l'initiative du **Plan national maladies rares 2005-2008**. Elle représente les maladies rares dans diverses instances, le Comité national consultatif des personnes handicapées (CNCPH), la Haute autorité de santé (HAS), Les entreprises du médicament (LEEM), le Collectif inter associatif sur la santé (CISS). Elle a ainsi pu faire entendre la voix des malades dans le cadre du débat parlementaire sur **la loi relative à la politique de santé publique** ou encore **la loi pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées**.

L'Alliance a œuvré au rapprochement des structures publiques et associatives impliquées dans les maladies rares au sein de la **Plate-forme maladies rares**. Cette plate-forme accueille un service d'écoute, d'information et d'orientation pour les malades et leurs proches, appelé **Maladies rares info services** au numéro azur 0 810 63 19 20 et un service de mise à jour du site Internet de l'Alliance maladies rares <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Cette plate-forme accueille aussi le **Groupe d'intérêt scientifique – Institut des maladies rares** qui promeut des programmes de recherche. Depuis 2002, le GIS – Institut des maladies rares regroupe les principaux acteurs impliqués, les ministères (santé, recherche, industrie), les organismes de recherche (INSERM et CNRS) et les associations de malades. 120 réseaux et programmes de recherche sur plusieurs pathologies ont été soutenus par le GIS – Institut des maladies rares.

APTES est l'une des 110 associations membres de **la Fédération des maladies orphelines (FMO)**. Celle-ci entend répondre à l'isolement des personnes atteintes par une maladie orpheline. Une maladie est dite orpheline lorsqu'elle se heurte à un manque de recherche.

La Fédération des maladies orphelines a trois missions. Elle soutient les malades et leur famille soit à la Maison des maladies orphelines (5 rue Casimir Delavigne 75006 Paris), soit sur sa ligne indigo 0820 800 008, soit sur son site Internet <http://www.maladies-orphelines.fr>. Elle édite par ailleurs un livret d'information médicale *Maladies génétiques orphelines : en savoir plus* diffusé à plus de 30.000 professionnels de santé afin de favoriser un diagnostic précoce, et un guide pratique d'aide à la vie quotidienne *Maladies orphelines, vivre au quotidien*.

Depuis dix ans, la Fédération des maladies orphelines a lancé la campagne nationale de solidarité « **Nez rouge** » pour sensibiliser le grand public à la problématique de ces pathologies.

FICHE 6

Le Plan national maladies rares

2005-2008



Association des Personnes concernées
par le Tremblement Essentiel

Succédant aux premières initiatives en faveur des maladies rares depuis la création en 1995 d'une mission des médicaments orphelins, le Plan national maladies rares (PNMR) est inscrit dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Le PNMR fixe comme priorité d' « **assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge** » des personnes souffrant d'une maladie rare.

La reconnaissance de la spécificité des maladies rares vise à faciliter le diagnostic précoce et améliorer la prise en charge des patients et de leur entourage. Ainsi, la Haute autorité de santé a pour objectif de décrire le tremblement essentiel dans un protocole de diagnostic de la maladie et de ses soins, accompagné de la liste des actes et prestations nécessaires à sa prise en charge.

L'amélioration de l'accès aux soins et de la qualité de la prise en charge vise d'une part à structurer l'offre de soins autour d'un nombre limité de centres de référence garants de l'expertise médicale et scientifique et d'autre part à rendre plus lisible pour les malades et les organismes financeurs la filière de soins pour les maladies rares.

Pour le tremblement essentiel, le Professeur Alexis BRICE coordonne un centre de référence des maladies neurogénétiques à **l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris**. Il bénéficie du travail de l'unité INSERM UMR 679 en neurologie et thérapeutique expérimentale conduit par le Docteur Etienne HIRSCH. Sous la direction de celui-ci, le Docteur Alexandra DURR mène un *Projet de recherche sur la génétique du tremblement essentiel familial*.

Les patients sont suivis par le neurologue spécialiste des mouvements anormaux le plus proche de leur domicile. Cependant, pour les cas exceptionnels de la maladie (forme atypique, forme très juvénile, gravité nécessitant un avis spécialisé), les patients adultes sont accueillis soit dans le service de neurologie du Professeur Marie VIDAILHET à **l'hôpital Saint-Antoine**, soit à la Fédération de neurologie de **l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière** à Paris. Les enfants sont reçus par le service de neuropédiatrie du Professeur Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR à **l'hôpital Armand-Trousseau** à Paris. Il s'agit alors d'une consultation d'expertise à la demande du neurologue suivant le patient.

La réponse aux besoins spécifiques d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares se traduit principalement par la création des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) par la loi du 11 juillet 2005.

Compte tenu du manque de connaissances des MDPH en matière de maladies rares, la loi a prévu que les équipes chargées de l'évaluation doivent prendre l'avis des centres de référence.

APTES informe les MDPH sur les spécificités du tremblement essentiel grâce à un partenariat avec la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie.

Le développement d'une information pour les malades, les professionnels de santé et le grand public concernant les maladies rares est assuré par **Orphanet**. Le portail Internet <http://www.orpha.net/> est une encyclopédie des maladies rares et un annuaire des services et des recherches. APTES participe à la mise à jour des données concernant le tremblement essentiel.

FICHE 7

Recherches cliniques sur le tremblement essentiel



Les caractéristiques cliniques du tremblement essentiel sont étudiées à partir de 1960 par T. LARSSON et T. SJOGREN dans une commune de Suède. Ils établissent que le tremblement démarre en général vers 50 ans et plus tôt chez les hommes que chez les femmes. Ils décrivent les symptômes et leurs évolutions.

En 1991, à l'université du Kansas aux Etats-Unis, l'équipe de K. BUSENBARK compare le tremblement essentiel et la maladie de Parkinson ; elle conclut que si le handicap fonctionnel causé par le tremblement essentiel reste moindre que celui causé par la maladie de Parkinson, il a en revanche un retentissement psychologique et social plus important.

En 1994, à l'Institut de neurologie de Londres, l'équipe de P.G. BAIN montre que l'âge médian des premiers symptômes se situe vers 15 ans et que le tremblement essentiel touche tous les membres autour de 65 ans. Dans 50 % des cas, le test à l'alcool est positif ; il calme initialement le tremblement, lequel augmente ensuite par un phénomène de rebond. Le tremblement de la tête est peu sévère et se manifeste dans 75 % des cas par un mouvement de dénégation. Dans 26 % des cas, l'équipe observe des états migraineux liés au tremblement essentiel.

Hommes et femmes sont touchés de la même façon et il n'y a pas d'exemple de famille dans laquelle la maladie aurait sauté une génération. Le sexe du parent concerné par le tremblement essentiel n'a aucune influence sur la sévérité du handicap chez l'enfant. 85% des patients souffrent d'un handicap social, 25% notamment ont du changer de travail ou être déclarés inaptes au travail.

En 1995, à Houston aux Etats-Unis, l'équipe de J. JANKOVIC montre que l'espérance de vie moyenne des patients touchés par un tremblement essentiel est plus grande que celle des autres membres de leur famille n'ayant pas développé la maladie. En effet, les premiers vivent en moyenne 9,2 années de plus que les seconds !

Les premières études sur **le caractère héréditaire du tremblement essentiel** sont réalisées en 1994 et 1996 par l'équipe de K. BUSENBARK. Elle montre que 60% à 96 % des patients ont des membres de leur famille concernés. Le tremblement essentiel est avant tout une maladie héréditaire.

En 2001, au centre Sergievsky à l'université Columbia de New York, l'équipe de E.D. LOUIS observe que les membres d'une famille dans laquelle une personne est touchée par le tremblement essentiel, ont cinq fois plus de chance de développer la maladie, et dix fois plus si la personne a commencé à trembler avant cinquante ans. Elle montre que la sévérité du tremblement est aussi héréditaire.

La principale étude sur **la prévalence du tremblement essentiel** est menée en 2005 par l'équipe de J. BENITO-LEON à l'hôpital de Mostoles à Madrid. Elle évalue une prévalence de 616 personnes pour 100.000, identique pour les hommes et pour les femmes. 77 % des cas n'étaient pas diagnostiqués avant la recherche, ce qui signifie que de nombreuses personnes ne connaissent pas leur maladie.

FICHE 8

Génétique et neuropathologie du tremblement essentiel



Les recherches génétiques sur le tremblement essentiel aboutissent à des résultats depuis 1997 avec les travaux de l'équipe de J.R. GULCHER pour deCODE Genetics en Islande. L'étude ADN de seize familles permet de trouver une liaison génétique entre le tremblement et la région chromosomique nommée FET1 (familial essential tremor) en 3q13.

Au même moment, l'équipe de J.J. HIGGINS travaille au laboratoire de neurogénétique clinique du centre Wadsworth à New York. Elle mène une enquête auprès d'une grande famille d'origine tchèque et exclut la localisation en FET1. Elle trouve une liaison avec une région du chromosome 2 et en identifie l'emplacement en 2p25-p22.

En 2001, au service pédiatrique de l'école de médecine de l'université de l'Illinois du sud, l'équipe de M.J. KOVACH mène une enquête sur six générations d'une grande famille du Midwest. Elle ne trouve aucune localisation sur FET1 ou FET2.

Ces trois études successives révèlent l'existence d'au moins trois régions chromosomiques différentes, ce que l'on appelle l'hétérogénéité génétique du tremblement essentiel.

En 2005, l'équipe de J.J. HIGGINS identifie une variation génétique dans deux familles pouvant être à l'origine du tremblement essentiel. La protéine codée par le gène en cause HS₁-BP₃ (un acide aminé appelé alanine remplacé par un autre appelé glycine) pourrait être impliquée dans la régulation de neurotransmetteurs cérébraux tels que la sérotonine et les catécholamines.

En 2006, les équipes de l'unité Inserm 573 "Neurobiologie et Pharmacologie Moléculaire", dirigée par Pierre Sokoloff, directeur de recherche au CNRS, associées à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et au Baylor College of Medicine (Houston, USA) identifient le premier gène de tremblement essentiel. Celui-ci code pour le récepteur D3 de la dopamine (DRD3) localisé sur le chromosome 3. Cette découverte permet d'ores et déjà de faire de ce récepteur une cible potentielle pour traiter le tremblement essentiel.

Dans cette perspective d'une recherche française à la pointe dans le domaine du tremblement essentiel, APTES a vocation à aider les équipes de recherche à localiser ces familles.

APTES attend aussi beaucoup des **recherches en neuropathologie**, qui permettent de découvrir certains dysfonctionnements dans le cerveau. Cette discipline nécessite de créer des banques de cerveaux ou cérébrothèques.

En 2003, l'équipe de E.D. LOUIS crée dans le service de neurologie du centre Sergievsky à l'université Columbia de New York une banque centralisée de cerveaux de patients souffrant de tremblement essentiel. Les chercheurs de l'équipe espèrent trouver la cause du tremblement essentiel en étudiant les modifications de la structure cérébrale et du métabolisme de celle-ci.

Sur ce modèle, APTES souhaite créer une cérébrothèque en collaboration avec différentes associations au sein de l'unité de recherche UMR 679 en neurologie et thérapeutique expérimentale de l'INSERM à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Les différents contacts sont d'ores et déjà établis et la formalisation de cette collaboration devrait avoir lieu prochainement.

FICHE 9

Remerciements



Ce dossier de presse a été rédigé par Henri GIRIN et Fabrice BARCQ, respectivement président et vice-président de l'association APTES, en collaboration avec :

- le Professeur Emmanuel BROUSSOLLE et le Docteur Stéphane PALFI pour la fiche *Données essentielles*,
- le Docteur Charles-Pierre JEDYNAK pour la fiche *Qu'est-ce que le tremblement essentiel ?*,
- les Docteurs Stéphane PALFI, Béchir JARRAYA et Jean-Paul NGUYEN pour la fiche *Traitements du tremblement essentiel*,
- les Professeurs Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR , Alexis BRICE, Marie VIDAILHET, et le Docteur Alexandra DURR pour la fiche *Le Plan national maladies rares 2005-2008*,
- Madame Mercedes SADDIER-CHETOCHINE, conseillère en communication de l'Alliance maladies rares pour la mise en forme générale des fiches.