

Paris le 30 juin 2006,

Information presse

Maladie du tremblement essentiel : le premier gène est identifié

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) viennent d'identifier le premier gène de tremblement essentiel, la plus fréquente pathologie du mouvement. Il s'agit d'une affection le plus souvent bénigne, attribuée à tort au vieillissement, mais qui peut être cause de handicap substantiel et pour laquelle il n'existe aucun traitement spécifique.

Le gène identifié par les chercheurs code pour le récepteur D₃ de la dopamine (DRD3). Cette découverte permet d'ores et déjà de faire de ce récepteur une cible potentielle pour traiter cette pathologie. Ces résultats sont publiés dans l'édition avancée en ligne des *Proceedings of the National Academy of Science (PNAS)* du 29 juin 2006 : <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/0508189103v1>

Le tremblement essentiel est la maladie neurologique la plus courante. Elle est héréditaire et sous diagnostiquée, ce qui rend incertaine l'évaluation de sa prévalence. 5% des plus de 40 ans et 20% des plus de 65 ans seraient touchés. Cette pathologie se caractérise par un tremblement d'action (le patient tremble lorsqu'il exécute un mouvement), à la différence de la maladie de Parkinson, moins fréquente et caractérisée par un tremblement de repos, une rigidité et un ralentissement des mouvements.

Le tremblement essentiel affecte le plus souvent les mains mais également la tête, la voix (qui devient "chevrotante"), ou d'autres parties du corps. Il apparaît parfois dès l'enfance, et peut alors compromettre l'apprentissage de l'écriture. Lorsque le tremblement survient avant 50 ans, il est "embarrassant" socialement et, dans les cas graves, et susceptible de mener à une interruption prématurée de la vie professionnelle.

Il n'existe à ce jour que des traitements symptomatiques du tremblement essentiel. Dans les cas graves, si les β -bloquants et les antiépileptiques s'avèrent insuffisamment efficaces, le recours à des thérapeutiques lourdes telles que la stimulation cérébrale profonde est nécessaire.

Les chercheurs de l'équipe de Pierre Sokoloff ont étudié 30 familles affectées par la maladie, originaires de la région parisienne et de Champagne-Ardennes. Dans 23 familles, les auteurs ont montré que le tremblement essentiel est co-transmis avec une mutation du gène codant pour le récepteur D₃ de la dopamine (DRD3), localisé sur le chromosome 3. Dans les 7 familles restantes, cette mutation n'est pas présente, mais une autre région chromosomique serait impliquée. L'association du tremblement essentiel avec la mutation du DRD3 a été confirmée dans un large échantillon américain, collecté au Baylor College of Medicine.

Les patients homozygotes, porteurs de deux exemplaires du gène (allèles) mutés, sont plus gravement atteints que les hétérozygotes : le tremblement survient plus précocement avec des symptômes de plus grande intensité.

L'analyse précise du gène a montré que la mutation change l'acide aminé sérine en glycine dans la partie N-terminale du récepteur DRD3. Le récepteur muté est hyperactif: il est plus sensible à la dopamine et induit des réponses intracellulaires plus intenses ou plus durables. Des produits réduisant l'activité de ce récepteur sont en cours de développement dans plusieurs laboratoires pharmaceutiques et permettent d'ores et déjà d'envisager un traitement thérapeutique du tremblement essentiel.

- **Source**

"A functional variant of the dopamine D₃ receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor"

Freddy Jeanneteau¹, Benoît Funalot¹, Joseph Jankovic², Hao Deng², Jean-Pierre Lagarde³, Gérard Lucotte⁴ & Pierre Sokoloff¹

¹Inserm Unité 573, Centre Paul Broca, 75014 Paris

²Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

³Laboratoire de Génétique Moléculaire, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière 75013 Paris

⁴Centre de Neurogénétique, 75005 Paris.

Proceedings of the National Academy of Science, USA, 2006, 103: 10753-10758

- **Contact chercheur**

Pierre Sokoloff

Inserm U 573 "Neurobiologie et Pharmacologie Moléculaire"

Centre Paul Broca

2ter rue d'Alésia 75014 Paris

Tel : 05 63 71 42 65

Pierre.sokoloff@pierre-fabre.com

Benoît Funalot

Tel: 06 63 84 88 36

funalot@broca.inserm.fr

- **Contacts presse**

Inserm

Priscille Rivière

01 44 23 60 97

presse@tolbiac.inserm.fr

CNRS

Isabelle Bauthian

01 44 96 46 06

isabelle.bauthian@cnrs-dir.fr