

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 23 Mars 2015
Par M. Sébastien GARCIA**

**Le Tremblement Essentiel et sa Thérapeutique.
Guide pour le Pharmacien d'Officine.**

Membres du jury :

Président :

Monsieur Thierry Dine, Professeur de Pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier-
Faculté de Pharmacie de Lille, G.H.Loos-Haubourdin.

Assesseur :

Monsieur Karim Belarbi, Maître de Conférences en Pharmacologie-
Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur :

Monsieur Philippe Gaydier, Pharmacien Titulaire d'Officine-Lille.

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 23 Mars 2015
Par M. Sébastien GARCIA**

**Le Tremblement Essentiel et sa Thérapeutique.
Guide pour le Pharmacien d'Officine.**

Membres du jury :

Président :

Monsieur Thierry Dine, Professeur de Pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier-
Faculté de Pharmacie de Lille, G.H.Loos-Haubourdin.

Assesseur :

Monsieur Karim Belarbi, Maître de Conférences en Pharmacologie-
Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur :

Monsieur Philippe Gaydier, Pharmacien Titulaire d'Officine-Lille.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle

M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je remercie tout d'abord Monsieur Thierry Dine, mon Président et Directeur de thèse, pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je tiens à remercier Monsieur Karim Belarbi pour avoir accepté de juger cette thèse.

Merci également à Monsieur Philippe Gaydier pour m'avoir ouvert les portes de son officine et avoir spontanément accepté de faire partie de ce jury.

Enfin je n'oublie pas toute l'équipe de la Pharmacie du Blanc Riez à Wattignies qui ont largement contribué à ma formation ainsi que Monsieur Claude Brunet pour m'avoir permis d'effectuer un stage très enrichissant au sein du Centre Hospitalier de Loos.

INTRODUCTION	11
1 LE TREMBLEMENT ESSENTIEL	14
1.1 Historique	14
1.2 Prévalence	15
1.2.1 Au niveau mondial	15
1.2.2 Au niveau européen et français	17
1.3 Les anomalies constatées	18
1.3.1 Anomalies histologiques	18
1.3.2 Anomalies radiographiques	19
1.3.3 Anomalies biochimiques	20
1.3.4 Discussion	20
1.4 Pistes étiologiques	22
1.4.1 Génétique	22
1.4.1.1 ETM1, ETM2, ETM3	22
1.4.1.2 Lingo 1	23
1.4.1.3 Problèmes rencontrés lors de l'étude de la génétique	24
1.4.2 Environnement : Harmane et autres neurotoxines potentielles	25
1.4.2.1 Harmane	25
1.4.2.2 Alcool	26
1.4.2.3 Autres	26
1.5 Vers la mise en place du diagnostic	27
1.5.1 Les différents mouvements anormaux	27
1.5.2 Les tremblements	28
1.5.2.1 Définition	28
1.5.2.2 Les principaux types de tremblements	28
1.5.2.2.1 Tremblement de repos	28
1.5.2.2.2 Tremblement cinétique et d'intention	28
1.5.2.2.3 Tremblement postural ou d'attitude	28
1.5.3 Motif de consultation	29
1.5.3.1 Chez l'enfant et l'adolescent	29
1.5.3.2 Chez l'adulte	29
1.5.4 Diagnostic médical	30
1.5.4.1 Interrogatoire	30
1.5.4.1.1 Histoire familiale	30
1.5.4.1.2 Réponse à l'alcool	30
1.5.4.1.3 Réponse à des thérapeutiques initiées.....	30
1.5.4.1.4 Durée depuis l'apparition des tremblements	31
1.5.4.2 Symptôme moteur principal : le tremblement.....	32
1.5.4.2.1 Caractéristiques du tremblement.....	32
1.5.4.2.2 Localisation du tremblement	32
1.5.4.2.3 Fréquence et amplitude du tremblement	33
1.5.4.3 Autres symptômes moteurs	33
1.5.4.4 Symptômes non moteurs	33
1.5.4.5 Biologie.....	33
1.5.5 Diagnostic différentiel.....	34
1.5.5.1 Iatrogénie médicamenteuse.....	34
1.5.5.2 Toxiques	35
1.5.5.3 Hypoglycémie	35
1.5.5.4 Hyperthyroïdie.....	35
1.5.5.5 Maladie de parkinson	36
1.5.5.5.1 Distinguer la Maladie de Parkinson du Tremblement Essentiel	36
1.5.5.5.2 Le lien potentiel avec le Tremblement Essentiel	37

2	LA THERAPEUTIQUE ACTUELLE	39
2.1	Principe général de la thérapeutique	39
2.2	Thérapeutique médicamenteuse	40
2.2.1	Thérapeutique médicamenteuse de grade A.....	41
2.2.1.1	Propranolol- Avlocardyl®	41
2.2.1.2	Primidone-Mysoline®	41
2.2.1.3	Recommandations relatives à la thérapeutique médicamenteuse de grade A	42
2.2.2	Thérapeutique médicamenteuse de grade B.....	44
2.2.2.1	Alprazolam-Xanax®	44
2.2.2.2	Aténolol-Ténormine®	44
2.2.2.3	Gabapentine-Neurontin®	45
2.2.2.4	Sotalol-Sotalex®	45
2.2.2.5	Topiramate-Epitomax®	46
2.2.2.6	Recommandations relatives à la thérapeutique médicamenteuse de grade B	46
2.2.3	Thérapeutique médicamenteuse de grade C.....	47
2.2.3.1	Nadolol-Corgard®	47
2.2.3.2	Nimodipine-Nimotop®	47
2.2.3.3	Clozapine-Leponex®	48
2.2.3.4	Clonazépam -Rivotril®	48
2.2.3.5	Toxine botulinique de type A-Botox®	49
2.2.3.6	Recommandations relatives à la thérapeutique médicamenteuse de grade C.....	49
2.2.4	Thérapeutique médicamenteuse de grade U	50
2.2.5	Limite de la thérapeutique médicamenteuse du Tremblement Essentiel	50
2.3	Thérapeutique chirurgicale	52
2.3.1	Thérapeutique chirurgicale de grade C.....	52
2.3.1.1	Stimulation cérébrale profonde	52
2.3.1.2	Thalamotomie	53
2.3.2	Thérapeutique chirurgicale de grade U	54
2.3.2.1	Radiochirurgie gamma knife.....	54
2.4	Autres thérapeutiques	55
2.4.1	Alcool	55
2.4.2	Homéopathie	56
2.4.3	Thérapeutique indirecte : le conseil.....	57
2.4.3.1	Vis-à-vis du patient	57
2.4.3.2	Vis-à-vis de l'environnement.....	58
2.4.3.3	Vis-à-vis de la thérapeutique médicamenteuse	58
2.5	Pistes thérapeutiques	59
2.5.1	Le modèle à l'harmaline.....	59
2.5.2	Acide octanoïque et octanol	59
2.5.3	Thérapie génique	60
2.5.4	Autres pistes potentielles	60
	CONCLUSION.....	61
	ANNEXE	62
	LISTE DES FIGURES	63
	BIBLIOGRAPHIE	65

Introduction

Au cours des études de Pharmacie, certaines maladies neurologiques sont largement explorées et font régulièrement l'objet de thèses d'exercice. A titre d'exemple, on peut citer la Maladie de Parkinson ou encore la Maladie d'Alzheimer.

Le Tremblement Essentiel est une pathologie motrice non létale très fréquente pourtant moins évoquée au cours du cursus de Pharmacie.

Afin d'évaluer le niveau de connaissances des pharmaciens sur cette pathologie, un simple questionnaire informel a été soumis directement au comptoir à cinquante pharmaciens de Lille et des villes environnantes.

Connaissez-vous le Tremblement Essentiel ?

- Non : explication des principales caractéristiques médicales et thérapeutiques de la pathologie.

- Oui :

- Que pouvez-vous dire sur cette pathologie : fréquence, symptômes, traitement...

- Avez-vous des patients atteints de Tremblement Essentiel qui viennent à l'officine ?

- Si oui, de quels conseils pouvez-vous accompagner votre délivrance ?

Le bilan de cette enquête est simple car même si quelques pharmaciens affirmaient avoir « entendu parler » du Tremblement Essentiel, aucun pharmacien interrogé n'a su répondre à une des questions.

Cette pathologie est pourtant considérée comme le type de tremblement le plus fréquent et de nombreuses publications existent à son sujet.

Il est par conséquent certain que des patients atteints de Tremblement Essentiel viennent dans les pharmacies où les interrogatoires ont eu lieu.

Des délivrances de médicaments se sont donc déroulées sans que le pharmacien ne soit au courant de la pathologie associée ...

A l'heure actuelle, où le monopole des pharmacies est souvent mis en cause, il est absolument indispensable que le pharmacien affirme plus que jamais sa connaissance en particulier dans le cas des pathologies fréquentes.

La neurologie est une discipline médicale complexe et le Tremblement Essentiel est une pathologie faisant actuellement l'objet de diverses recherches.

Ce travail n'a pas pour objectif de faire le point sur ces différentes études mais plutôt de résumer l'ensemble des connaissances sur le Tremblement Essentiel qui peuvent contribuer à la formation du pharmacien d'officine afin que la délivrance des médicaments soit optimisée.

I.LE TREMBLEMENT ESSENTIEL

1 Le Tremblement Essentiel

1.1 Historique [1]

Une pathologie peut être qualifiée d'« essentielle » ou d' « idiopathique » lorsqu'on n'en connaît pas la cause (hypertension artérielle essentielle, purpura thrombopénique idiopathique...).

« *Tremore semplice essenziale* » ou tremblement essentiel simple est un terme utilisé en 1874 par Pietro Buresi, Professeur de Médecine à l'Université de Sienne en Italie en décrivant le cas d'un jeune garçon présentant un tremblement d'action sévère mais sans étiologie apparente.

Plus tard, toujours au cours du XIX^{ème} siècle, en étudiant des tremblements de causes inconnues, d'autres scientifiques ont utilisé des termes voisins pour décrire certaines de leurs observations:

- Edoardo Maragliano (Italie, 1879) : « *tremore essenziale congenito* » ou tremblement essentiel congénital pour évoquer le cas d'un individu présentant un tremblement évolutif depuis le plus jeune âge vers l'âge adulte, handicapant professionnellement car touchant tous les membres.

- Anton Nagy (Autriche, 1890) : « *essentieller tremor* » ou tremblement essentiel pour décrire une forme de tremblement d'action débutant depuis la jeune enfance ayant tendance à s'étendre aux différentes parties du corps au cours du temps, avec une forte composante familiale .

- Fulgence Raymond (France, 1892) : « *tremblement essentiel héréditaire* » lors de l'observation de tremblement à composante héréditaire, évolutif, commençant pendant l'enfance, répondant parfois à une prise d'alcool.

A travers ces descriptions succinctes, on remarque des points communs entre certaines de ces observations comme le caractère évolutif et familial.

Ces observations ont contribué à la définition actuelle du Tremblement Essentiel. Au cours du XX^{ème} siècle, le terme de « Tremblement Essentiel » est devenu d'avantage utilisé et la pathologie de mieux en mieux connue.

1.2 Prévalence

1.2.1 Au niveau mondial [2]

Afin d'établir une valeur précise de prévalence du Tremblement Essentiel au niveau mondial, une étude regroupant les données de prévalence de vingt-huit échantillons de populations dans dix-neuf pays présents sur les cinq continents est prise comme référence.

Author	Year	Country	Prevalence (%)	Ages	Examined all subjects (whom)
Osuntokun ⁸	1987	Nigeria	0.01	All	Unclear from study description
Li ⁹	1985	China	0.01	All	No
Dotchin ¹⁰	2008	Tanzania	0.04	All	No
Haimanot ¹¹	1990	Ethiopia	0.04	All	No
Al Rajeh ¹²	1993	Saudi Arabia	0.1	All	No
Attia Romdhane ¹³	1993	Tunisia	0.2	All	No
Chouza ¹⁵	1994	Uruguay	0.2	All	No
Tan ¹⁴	2005	Singapore	0.3	≥50	No
Hornabrook¹⁶	1976	New Guinea	0.4	All	Yes (field officer)
Salemi¹⁷	1994	Italy	0.4	All	Yes (neurologists)
Haerer ¹⁸	1982	USA	0.4	≥40	No
Acosta ¹⁹	1989	Spain	0.6	All	Yes (nurses, General practitioners)
Glik²⁰	2008	Israel	0.8	≥65	Yes (neurologist)
Mancini²¹	2007	Italy	0.8	≥41	Yes (General practitioners)
Das ²²	2008	India	1.4	≥60	No
Larsson ⁷	1960	Sweden	1.4	All	No
Bharucha ²³	1988	India	1.6	All	No
Sur²⁴	2008	Turkey	3.1	≥18	Yes
Liu ⁶	1997	China	3.2	≥50	Yes (neurologists)
Wenning ³²	2005	Austria	3.4	50–89	Yes (neurologists, geriatricians, other medical specialists)
Louis²⁵	1995	USA	2.2 [3.9]	≥65	No but information provided on sensitivity of screening instrument
Dogu²⁷	2003	Turkey	4.0	≥40	Yes (neurologists)
Louis²⁹	2009	USA	5.5	≥65	Yes (handwriting samples reviewed by movement disorder specialist)
Bergareche²⁶	2001	Spain	4.8 [6.4]	≥65	No but information provided on sensitivity of screening instrument
Benito-Leon²⁸	2003	Spain	4.8 [7.0]	≥65	No but information provided on sensitivity of screening instrument
Rautakorpi⁵	1982	Finland	5.6 [9.7]	≥40	No but information provided on sensitivity of screening instrument
Moghal³⁰	1994	Canada	14.3	≥65	Yes
Khatter³¹	1996	USA	20.5	≥65	Yes (not specified)

Figure 1: Prévalence brute du Tremblement Essentiel au sein des vingt-huit échantillons étudiés. [2]

Les valeurs de prévalence paraissent hétérogènes.

En effet, plusieurs paramètres propres à chaque étude sont susceptibles d'être à l'origine de ces différences de valeur.

A titre d'exemple, on peut citer :

- La pyramide des âges de la population étudiée.
- La sévérité minimale du tremblement à partir de laquelle le diagnostic est établi.
- La méthode de détection qui peut être basée sur un examen clinique ou sur un questionnaire.
- L'examen clinique de mise en évidence du Tremblement Essentiel qui peut être pratiqué par du personnel plus ou moins qualifié : médecin neurologue spécialisé dans les mouvements anormaux, médecin généraliste ou personnel non médical.

On arrive à une prévalence brute tous âges confondus de 0,4%.

Ces résultats sont obtenus à partir des études 16 et 17 de la figure 1 car ce sont les seules études parmi les vingt-huit échantillons au sein desquelles les sujets appartenant à toutes les tranches d'âge ont été examinés par du personnel spécialisé.

Author	Year	Country	Prevalence ≥60 years* (%)	Prevalence in oldest age group (%)
Glik ²⁰	2008	Israel	0.8 (≥65 years)	1.5 (≥80 years)
Mancini ²¹	2007	Italy	2.1 (≥61 years)	3.3 (81–90 years) and 3.6 (≥90 years)
Salemi ¹⁷	1994	Italy	2.3 (≥60 years)	5.4 (≥80 years)
Louis ²⁵	1995	USA	2.2 [3.9] (≥65 years)	4.6 [8.4] (≥85 years)
Hornabrook ¹⁶	1976	New Guinea	4.1 (≥60 years)	No data
Louis ²⁹	2009	USA	5.5 (≥65 years)	9.9 (85–94 years) and 21.7 (≥95)
Dogu ²⁷	2003	Turkey	6.3 (≥60 years)	8.7 (≥80 years)
Bergareche ²⁶	2001	Spain	4.8 [6.4] (≥65 years)	9.7 [12.9] (≥85 years)
Sur ²⁴	2008	Turkey	6.5 (≥61 years)	9.3 (≥71 years)
Benito-Leon ²⁸	2003	Spain	4.8 [7.0] (≥65 years)	7.3 [10.6] (≥85 years)
Moghal ³⁰	1994	Canada	14.3 (≥65 years)	No data
Rautakorpi ⁵	1982	Finland	9.0 [15.6] (≥60 years)	11.8 [20.7] (≥80 years)
Khatler ³¹	1996	USA	20.5 (≥65 years)	No data

Figure 2: Prévalence brute du Tremblement Essentiel parmi les âges avancés dans les échantillons de population étudiés. [2]

La prévalence brute pour les âges supérieurs à 60-65 ans varie de 2,3 à 14,3% (valeur médiane : 6,3%).

Ces résultats sont obtenus en retirant de la figure 2 les valeurs potentiellement aberrantes (les 2 valeurs les plus basses et les 2 valeurs les plus élevées).

	0-9 Yrs	10-19 Yrs	20-29 Yrs	30-39 Yrs	40-49 Yrs	50-59 Yrs	60-69 Yrs	70-79 Yrs	80-89 Yrs	≥90 Yrs
Hornabrook ¹⁶		0.0		0.07	0.6	1.7			4.1	
Salemi ¹⁷		0.0		0.05		0.2	1.1	2.9		5.4
Glik ²⁰							0.6	0.7		1.5
Mancini ²¹							1.0	2.7	3.3	3.6
Sur ²⁴			0.8	0.8	1.6	2.9	3.9		9.3	
^a Bergareche ²⁶								0.5	8.2	12.9
^a Louis ²⁵								2.8	4.3	8.4
Dogu ²⁷					2.8	3.5	5.9	6.5		8.7
^a Benito-Leon ²⁸							5.4	6.7	7.4	8.3
Louis ²⁹								2.5	6.8	9.9
^a Rautakorpi ⁵					3.9	8.9	12.0	22.1		20.7

Figure 3 : Prévalence brute du Tremblement Essentiel selon les différentes tranches d'âge. [2]

On voit clairement une augmentation de la prévalence avec l'âge. L'âge est donc un facteur de risque de voir se développer le Tremblement Essentiel.

Dans certains cas, on arrive même à des valeurs de prévalence très élevées : une des études montre une prévalence de 21,7% pour les âges ≥ 95 ans.

L'étude des différences ethniques montre dans certains cas des différences de prévalence, cependant il n'existe pas suffisamment de données à ce sujet pour conclure à des différences de prévalence interethniques.

D'autre part, l'analyse des différences de prévalence liées au sexe met en avant dans un tiers des cas étudiés une différence de prévalence en faveur des hommes.

1.2.2 Au niveau européen et français [3]

Ces données au niveau mondial rejoignent les valeurs de prévalence au niveau français.

En France, on estime qu'une personne sur deux cents est touchée (0,5 % de la population est atteinte) avec une prévalence égale entre les hommes et les femmes. Sur soixante millions de Français, il y aurait 300 000 personnes atteintes contre 120000 parkinsoniens.

Si l'on prend une population européenne d'environ cinq cents millions de personnes, on arrive à deux millions et demi d'européens atteints.

Pour conclure, les différentes données françaises ou mondiales montrent qu'il s'agit d'un désordre moteur très répandu. Il est souvent décrit dans la littérature scientifique comme la cause la plus fréquente de tremblement.

1.3 Les anomalies constatées

1.3.1 Anomalies histologiques [4]

En 2007, Louis et *al.* ont mis en évidence deux types d'anomalies histologiques à partir de coupes post mortem réalisées sur des individus atteints.

•Pour une majorité des cas (25 / 33) : des anomalies étaient présentes au niveau du cervelet.

Ces anomalies concernent les cellules de Purkinje qui sont des neurones cérébelleux en forme de poires et peuvent être les suivantes :

- Une baisse de leur nombre.
- Une augmentation des gonflements axonaux ou « Torpedoes ».
- Une augmentation des gonflements dendritiques.
- Une hétérotopie de certaines cellules de Purkinje.

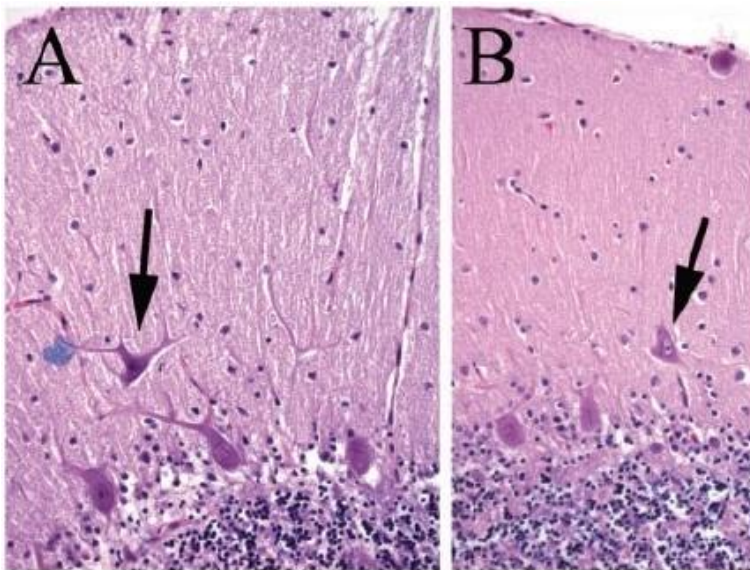


Figure 4: Coupes corticales de cervelet d'un patient atteint de Tremblement Essentiel. [4]

Les flèches indiquent la présence de cellules de Purkinje hétérotopiques qui sont normalement présentes dans la couche moyenne du cervelet et que l'on retrouve au niveau de la couche corticale externe ou moléculaire.

Ces particularités histologiques cérébelleuses étaient surtout présentes chez des patients ayant une histoire familiale de la maladie positive, une manifestation précoce des symptômes de la maladie et des troubles de la démarche.

• Pour une minorité des cas (8/33), des agrégats protéiques anormaux appelés Corps de Lewy étaient présents au niveau du locus coeruleus.

Le locus coeruleus est un noyau du tronc cérébral où sont présents un grand nombre de neurones noradrénergiques.

Ces anomalies touchaient principalement les patients les plus âgés.

1.3.2 Anomalies radiographiques [5]

La littérature scientifique relative aux techniques d'imagerie médicale a mis en évidence diverses anomalies cérébelleuses chez des patients atteints de Tremblement Essentiel.

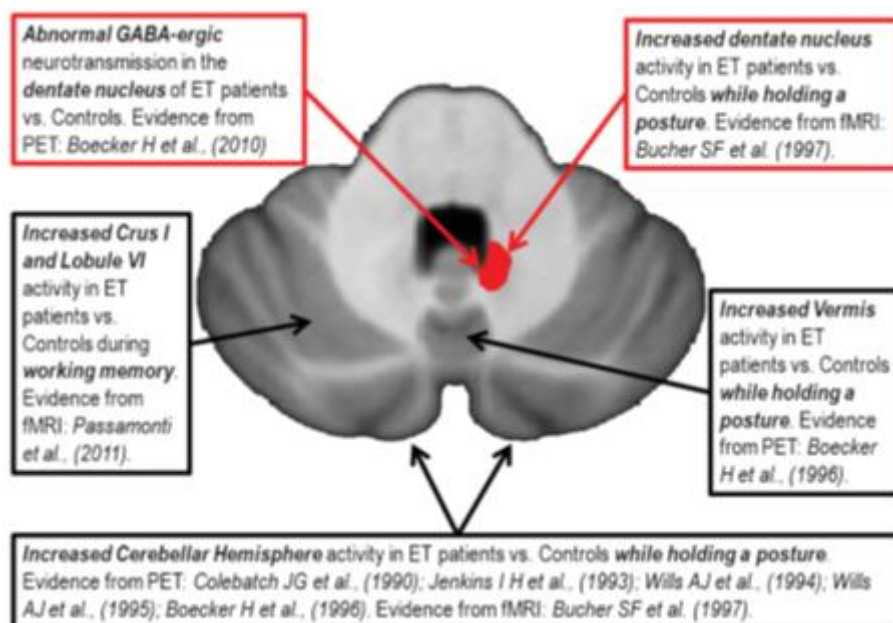


Figure 5: Exemple d'études ayant utilisé des techniques de neuroimagerie (IRM et TEP) afin de mettre en évidence l'existence d'anomalies dans différentes régions cérébelleuses chez des patients atteints de Tremblement Essentiel.

A titre d'exemple, on peut citer l'augmentation de l'activité du vermis ou une neurotransmission gabaergique anormale au niveau du noyau dentelé. [5]

1.3.3 Anomalies biochimiques [6]

La Parvalbumine est une protéine exprimée par les interneurons gabaergiques au niveau du système nerveux central. Elle constitue donc un marqueur de ces interneurons gabaergiques.

Shill et *al.* ont montré une diminution de la Parvalbumine et donc de l'activité gabaergique au niveau du pont de Varole dans la zone du locus coeruleus chez certains patients atteints de Tremblement Essentiel.

Par contre, aucune anomalie du taux de Parvalbumine n'a été constatée au niveau cérébelleux chez ces patients.

1.3.4 Discussion

Les anomalies précédemment constatées viennent confirmer le fait que le cervelet est fréquemment cité dans différentes publications comme une structure jouant un rôle clé dans le Tremblement Essentiel par des mécanismes complexes et non totalement élucidés.

Différentes études illustrent cette complexité :

- [7]En 2010, Erickson-Davis et *al.*, ont mis en évidence que les changements cellulaires cérébelleux n'étaient pas limités aux cellules de Purkinje mais impliquent probablement d'autres neurones cérébelleux comme les cellules à panier.
- [8]En 2012, Louis et *al.* ont montré que l'état de phosphorylation de filaments protéiques contenus dans les torpedoes pourrait être impliqué également dans la pathogénèse du Tremblement Essentiel.

[6]Au niveau du locus coeruleus, la baisse du niveau de Parvalbumine et donc de l'activité gabaergique permettrait d'expliquer pourquoi les médicaments stimulants le système gabaergique comme la Primidone, les benzodiazépines ou la Gabapentine sont utilisés dans la thérapeutique de certains patients.

[9]Une étude a montré une augmentation de l'activité noradrénergique au niveau de certaines zones du cervelet et du locus coeruleus.

Ainsi l'utilisation de bêta-bloquants serait bénéfique chez les patients atteints, en particulier le Propranolol qui est lipophile non cardiosélectif.

Il traverse ainsi facilement la barrière hémato-encéphalique et pourrait intervenir sur un excès de noradrénaline.

Ces différentes remarques permettent de dire que le cervelet et le locus coeruleus semblent être impliqués dans la pathogénèse.

On peut cependant se poser différentes questions :

Etant donné que les anomalies ne touchent pas forcément les deux structures en même temps, on peut se demander si le terme de « Tremblement Essentiel » qualifie une seule pathologie ou plusieurs pathologies donnant un même tableau clinique ?

Existerait-il une hétérogénéité des manifestations cliniques de la pathologie ? [4]

Existe-t-il un lien entre Tremblement Essentiel et neurodégénération? En effet :

-La pathologie semble s'aggraver avec le temps.

-Les anomalies histologiques présentes ne sont pas pathognomoniques au Tremblement Essentiel et sont retrouvées dans d'autres pathologies neurodégénératives.

A titre d'exemple :

-Les corps de Lewy sont retrouvés dans la Maladie de Parkinson.

-[10] Les torpedoes sont retrouvés dans la Maladie de Parkinson et dans la Maladie d'Alzheimer.

1.4 Pistes étiologiques

La génétique et l'impact environnemental semblent être les pistes étiologiques privilégiées à l'origine du Tremblement Essentiel. Ces paramètres peuvent permettre d'expliquer les différences de prévalence interethniques observées.

1.4.1 Génétique

Depuis le XIX^{ème} siècle, le caractère familial du Tremblement Essentiel a souvent été mis en évidence à travers l'observation de divers patients. [1]

1.4.1.1 ETM1, ETM2, ETM3

[11] De nos jours, on a identifié trois loci porteurs de mutations potentiellement impliquées dans la genèse du Tremblement Essentiel. Il s'agit de loci de susceptibilité dont la relation avec le TE a été mise en évidence au sein de certains échantillons de population mais réfutée au sein d'autres populations.

Pour ces trois loci, la transmission de la mutation liée au Tremblement Essentiel d'une génération à l'autre s'effectuerait selon le mode autosomique dominant ce qui signifie qu'un parent atteint a 50% de chances de transmettre l'allèle morbide.

- ETM1 situé en 3q13.

-La mutation 312 A→G du gène du récepteur dopaminergique D3 (DRD3) impliquerait dans certains cas un risque de voir se développer la pathologie.

- ETM2 situé en 2p24.

-La mutation 828 C→G du gène de la protéine HS1-BP3 (protéine de choc thermique) serait associée à des cas de Tremblement Essentiel.

- ETM3 situé en 6p23.

-Certaines mutations au sein de cette région de susceptibilité seraient retrouvées au sein de familles américaines avec des sujets atteints de Tremblement Essentiel et de dystonie.

1.4.1.2 Lingo 1

Plusieurs études récentes ont montré que certains variants du gène Lingo 1 pourraient augmenter le risque de TE.

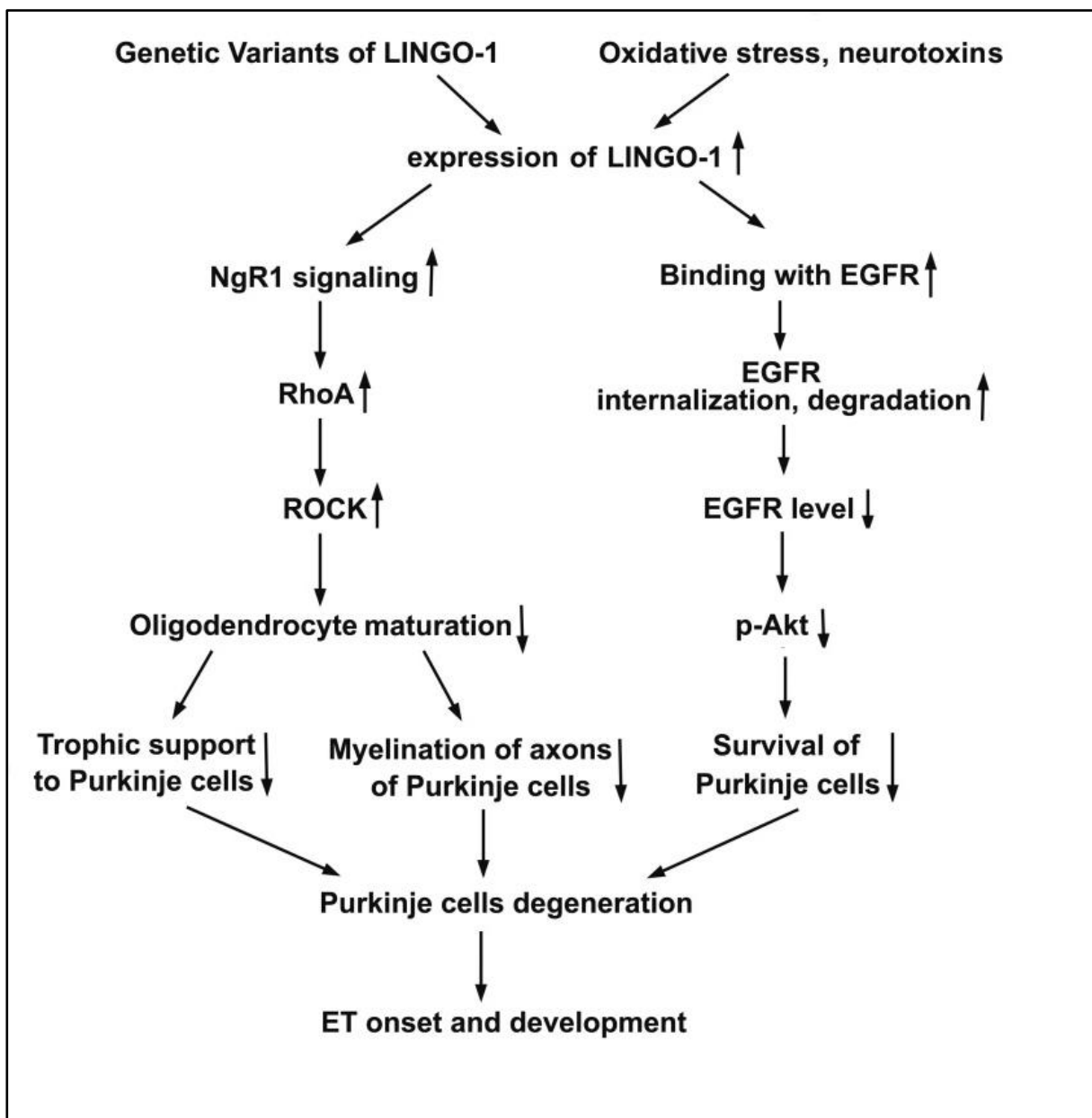


Figure 6 : mécanisme hypothétique tentant d'expliquer comment un variant génétique de Lingo 1 peut mener à l'apparition du Tremblement Essentiel. [12]

Certains variants génétiques de Lingo 1, un stress oxydatif ou une neurotoxine augmentent l'expression de la protéine Lingo1.

→Lingo1 va alors former un complexe avec le récepteur NgR1 ce qui va activer une voie de signalisation menant à une diminution de la maturation des oligodendrocytes et à une réduction de la myélinisation des axones des cellules de Purkinje.

→Lingo 1 va également se lier au récepteur à l'EGF ce qui va induire une dérégulation de l'activité de l'EGFR menant à une diminution de la survie des cellules de Purkinje.

Ces deux mécanismes hypothétiques pourraient expliquer comment un variant de Lingo 1 confère une augmentation du risque de Tremblement Essentiel via une dégénérescence des cellules cérébelleuses de Purkinje.

1.4.1.3 Problèmes rencontrés lors de l'étude de la génétique [11]

Actuellement, l'étiologie génétique du Tremblement Essentiel n'est pas controversée. Il existe d'autres loci non cités mais ayant également une éventuelle implication.

Il est possible que d'autres gènes aient un rôle non connu dans la pathogénèse du Tremblement Essentiel.

Plusieurs loci sont susceptibles de mener à des symptômes cliniques identiques.

Il s'agit d'une maladie que l'on peut qualifier de génétiquement complexe car c'est certainement l'influence de plusieurs gènes qui mène à l'expression du Tremblement Essentiel.

1.4.2 Environnement : Harmane et autres neurotoxines potentielles

Certains tremblements semblent sporadiques sans caractère familial.

Il se peut que cela soit dû à la pénétrance incomplète lors de la transmission de certains gènes.

Toutefois, différentes études expliquent que des facteurs environnementaux peuvent favoriser l'émergence des tremblements. Seul l'impact de l'harmane et de l'alcool seront cités.

1.4.2.1 Harmane

L'Harmane est un alcaloïde neurotoxique à noyau de type β carboline (amine aromatique tricyclique).

[13]Une étude new-yorkaise a mis en évidence une relation positive entre le taux d'harmane au niveau sanguin et le Tremblement Essentiel. Afin de confirmer ces résultats, une réévaluation a été effectuée six ans plus tard sur le même échantillon et a montré une stabilité dans le temps du lien entre Tremblement Essentiel et harmane sanguin.

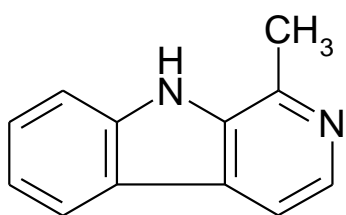
[14]Les auteurs de l'étude citée précédemment se sont joints à une équipe espagnole afin de montrer quelques mois plus tard que ce lien entre Tremblement Essentiel et concentration d'harmane était également positif sur un échantillon espagnol.

[15]Plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer comment le taux d'harmane sanguin augmenterait et contribuerait donc à l'apparition du Tremblement Essentiel :

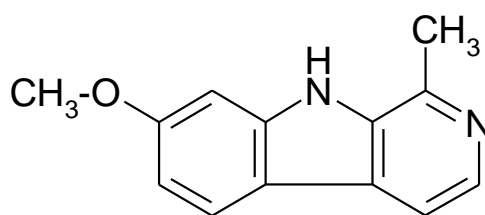
- L'harmane est métabolisé en harmine au niveau hépatique. Un défaut de métabolisation de l'harmane mènerait à un taux sanguin important.
- On retrouve une grande concentration d' harmane dans la viande cuite. Ainsi, chez certaines personnes, la consommation de viande cuite en quantité importante pourrait participer à l'augmentation de la concentration sanguine en harmane.

- Les alcaloïdes de type β carboline sont produits également par le corps humain. Une surproduction d'harmane endogène pourrait être une piste potentielle.

Le fait que la concentration sanguine en harmane est plus importante quand le sujet est atteint d'une forme familiale de Tremblement Essentiel dans l'étude new-yorkaise [13] pourrait être la conséquence d'anomalies génétiques causant un défaut de métabolisation ou une surproduction endogène d'harmane.



Harmane



Harmine

Figure 7 : Structures chimiques de l'harmane et de son métabolite hépatique : l'harmine.

1.4.2.2 Alcool

[16] Les boissons alcoolisées contiennent de l'alcool éthylique ou éthanol.

Nous verrons par la suite que la prise ponctuelle d'éthanol est capable de soulager les symptômes du Tremblement Essentiel.

Il semblerait que l'alcool pris de manière chronique favorise la perte des cellules de Purkinje ce qui augmenterait le risque de développer un Tremblement Essentiel.

1.4.2.3 Autres

[17] L'exposition au plomb pourrait induire une destruction du cervelet menant au Tremblement Essentiel.

D'autres déterminants environnementaux sont également susceptibles d'influer sur la genèse du Tremblement Essentiel. Toutefois, on ne dispose que de peu de données les concernant (Pesticides agricoles, manganèse, solvants organiques...).

1.5 Vers la mise en place du diagnostic

1.5.1 Les différents mouvements anormaux

Tout d'abord, il est nécessaire d'expliquer quelle est la place du Tremblement Essentiel au sein de la classification des mouvements anormaux.

Selon le Collège des Enseignants en Neurologie Français [18], les mouvements anormaux ou mouvements involontaires :

- « Correspondent à un trouble de la programmation et/ou de l'exécution du mouvement. »
- « Prennent en général (mais non exclusivement) leur origine dans un dysfonctionnement, une lésion ou une pathologie dégénérative dans le système des noyaux gris centraux appelé aussi système extrapyramidal. »
- « Sont peu ou pas contrôlés par la volonté et surviennent en l'absence de paralysie. »

En fonction de leurs caractéristiques, on distingue alors différents types de mouvements anormaux donnant parfois lieu à des pathologies connues.

<u>Types de mouvements</u>	<u>Exemples</u>
Chorée	Chorée de Huntington
Dystonie	Crampe de l'écrivain
Tic	Maladie de Gilles de la Tourette
Myoclonie	Myoclonie d'endormissement
Dyskinésie	Dyskinésies sous neuroleptiques
Tremblement	Tremblement essentiel

Figure 8 : principaux types de mouvements anormaux et exemples.

Par la suite, on ne s'attardera que sur la description des tremblements.

1.5.2 Les tremblements

1.5.2.1 Définition [19]

En 1914, J.Dejerine, médecin neurologue français (1849-1917) a décrit les tremblements comme étant « caractérisés par des oscillations rythmiques involontaires que décrit tout ou partie du corps autour de sa position d'équilibre ».

De nos jours, cette définition est souvent prise comme référence.

1.5.2.2 Les principaux types de tremblements [18,20]

La classification des tremblements est complexe et leurs causes peuvent être multiples. Cependant on distingue fréquemment trois grands types de tremblements.

1.5.2.2.1 Tremblement de repos

Ce type de tremblement est présent au repos mais disparaît dès que le mouvement commence à être initié. Ce symptôme fait partie de la célèbre « triade parkinsonienne » : tremblement au repos, akinésie et rigidité.

1.5.2.2.2 Tremblement cinétique et d'intention

Ce tremblement a une amplitude qui augmente avec la vitesse du mouvement et à l'approche de l'objectif à atteindre ce qui peut le rendre très handicapant. Il est caractéristique des troubles cérébelleux.

1.5.2.2.3 Tremblement postural ou d'attitude

On le retrouve lors du maintien dans une posture. Ce type de tremblement est retrouvé dans le Tremblement Essentiel que nous allons étudier plus en détails par la suite. Cette pathologie est cependant considérée comme ayant une composante cinétique retrouvée lors de la réalisation d'un mouvement.

1.5.3 Motif de consultation [21]

Les motifs de consultation qui mèneront au diagnostic de Tremblement Essentiel sont nombreux.

1.5.3.1 Chez l'enfant et l'adolescent

Le tremblement peut avoir un impact scolaire :

- Peur d'aller au tableau.
- Peur d'effectuer des activités en groupe.
- Ecriture perturbée.
- Difficultés relationnelles...

1.5.3.2 Chez l'adulte

Le tremblement peut provoquer :

- Une difficulté dans la réalisation de gestes fins au sein de l'activité professionnelle.
- Une peur d'affronter les évènements en société.

Même s'il s'agit d'un trouble du mouvement fréquent, le Tremblement Essentiel est une pathologie peu connue du grand public. Par conséquent, tant que le tremblement n'est pas trop évolué, les personnes atteintes auront tendance à penser qu'un tremblement anormal plutôt discret est la conséquence de facteurs plus connus comme le stress, une surconsommation d'alcool ou de tabac et repousser la consultation médicale ce qui finira par aboutir à un diagnostic tardif.

D'une manière générale, les gens ont tendance à consulter si :

- Le tremblement est gênant au sein des activités quotidiennes.
- L'entourage ou la personne atteinte remarque un tremblement anormal qui n'existait pas auparavant ou un tremblement dont la sévérité a récemment augmenté.

1.5.4 Diagnostic médical

Le diagnostic du Tremblement Essentiel repose principalement sur l'interrogatoire et la clinique. Il est possible qu'un médecin généraliste suspecte la pathologie chez un patient. Ce dernier sera alors adressé à un neurologue qui confirmera ou infirmera le diagnostic de Tremblement Essentiel.

1.5.4.1 Interrogatoire

Lors de l'entretien avec le patient, le neurologue peut s'appuyer sur différents éléments afin d'établir son diagnostic parmi lesquels :

1.5.4.1.1 Histoire familiale [11]

En questionnant les individus atteints de Tremblement Essentiel, on s'aperçoit qu'il y a une histoire familiale de la maladie dans 60% des cas. Ceci est à mettre en rapport avec l'étiologie génétique précédemment citée.

La création d'un arbre généalogique par le praticien peut s'avérer nécessaire afin de rechercher le caractère familial de la maladie.

1.5.4.1.2 Réponse à l'alcool

Il est également utile de demander au patient si une consommation d'alcool, même minime atténue la fréquence de ses tremblements.

En effet, l'alcool diminue le tremblement associé à la pathologie de manière transitoire. Toutefois, ce signe n'est pas spécifique au Tremblement Essentiel car d'autres tremblements sont calmés par une prise d'alcool en particulier lors du sevrage alcoolique.

1.5.4.1.3 Réponse à des thérapeutiques initiées

Le Propranolol est le traitement de première intention du Tremblement Essentiel. En cas de suspicion de la pathologie et en l'absence de contre-indications, ce traitement peut être initié par le médecin généraliste.

Lors de la visite chez le neurologue, si le patient indique une diminution de ses tremblements sous Propranolol et une reprise à l'arrêt du traitement, il s'agira d'un argument en faveur du diagnostic de Tremblement Essentiel.

1.5.4.1.4 Durée depuis l'apparition des tremblements [22]

Il semblerait que plus la pathologie est d'apparition tardive, plus elle s'aggrave rapidement ; tandis que lorsqu'un Tremblement Essentiel se manifeste chez un sujet jeune, il aura tendance à évoluer plus lentement sur plusieurs années voir sur plusieurs décennies.

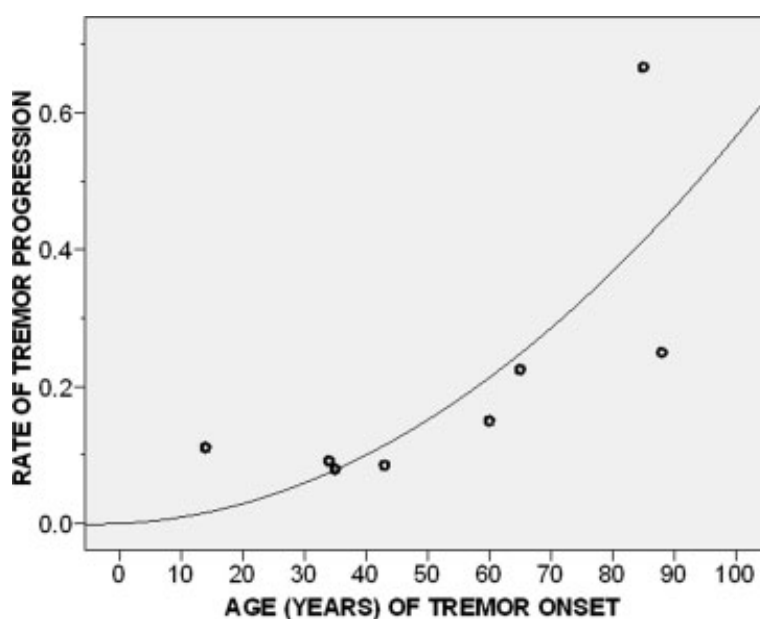


Figure 9 : courbe illustrant l'aggravation du tremblement en fonction de l'âge auquel il est apparu. [22]

Ainsi, on peut dire que :

- Un tremblement qui a eu tendance à évoluer sur une longue période est un élément en faveur du diagnostic de Tremblement Essentiel.
- Le Tremblement Essentiel chez le sujet âgé est une forme souvent plus avancée que chez le sujet jeune donc plus facilement détectable.

1.5.4.2 Symptôme moteur principal : le tremblement

1.5.4.2.1 Caractéristiques du tremblement

La composante posturale est mise en évidence par la manœuvre du bretteur qui consiste à faire s'opposer les index à hauteur des yeux en laissant un léger espace entre les deux doigts afin d'évaluer le tremblement lors du maintien dans une posture. [3]

La composante d'action peut être mise en évidence par divers tests : verser un verre d'eau, dessins (spiraales, écritures)...

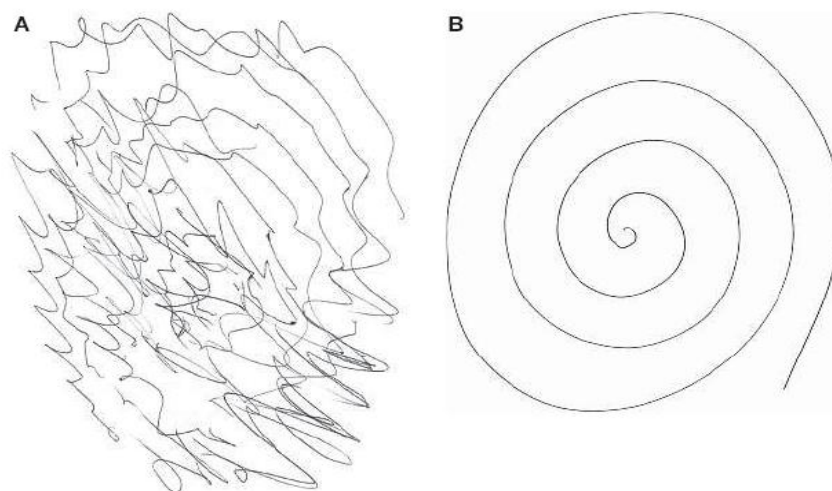


Figure 10 : dessins de spirales effectués afin d'évaluer la sévérité du Tremblement Essentiel. [23]

- La spirale A est dessinée par un patient atteint de Tremblement Essentiel sévère.
- La spirale B est dessinée par un patient non atteint.

1.5.4.2.2 Localisation du tremblement [24]

Le Tremblement Essentiel touche principalement bilatéralement les membres supérieurs (90%), le plus souvent de manière asymétrique.

Le tremblement peut également être présent au niveau du visage (30%), de la voix (20%), parfois au niveau de la face (10%).

1.5.4.2.3 Fréquence et amplitude du tremblement [24]

La fréquence du Tremblement Essentiel varie de 4 à 12Hz.

Lors du maintien dans une posture, l'amplitude a tendance à augmenter en fonction du temps. En évoluant, la fréquence du tremblement aura tendance à diminuer tandis que l'amplitude des mouvements augmentera.

1.5.4.3 Autres symptômes moteurs

Des troubles de l'équilibre et de la démarche persistant tout au long de la vie sont parfois observés chez des patients atteints de Tremblement Essentiel. Le cervelet étant une structure impliquée dans l'équilibre, ces observations contribuent à renforcer le fait qu'une dégénérescence cérébelleuse est impliquée dans la pathogénèse du Tremblement Essentiel. [25]

1.5.4.4 Symptômes non moteurs

Les cliniciens ont également mis en évidence des symptômes non moteurs chez certains malades parmi lesquels :

- Une augmentation des symptômes dépressifs [26] probablement due à l'impact sur la vie quotidienne des tremblements.
- Des déficits cognitifs (mémoires, concentrations...). [27]

1.5.4.5 Biologie

Il n'existe actuellement aucun marqueur biologique validé spécifique du Tremblement Essentiel.

Même si on a remarqué dans certains cas des taux d'harmane plus importants chez des individus souffrants de Tremblement Essentiel, ces derniers ne constituent pas un marqueur biologique.

1.5.5 Diagnostic différentiel

Il existe un grand nombre de facteurs à éliminer lors de la consultation médicale pouvant être à l'origine d'un tremblement qui s'apparente au Tremblement Essentiel.

Le neurologue devra donc tenter de déterminer si ces différents facteurs :

- sont à l'origine d'un tremblement proche du Tremblement Essentiel.
- coexistent avec le Tremblement Essentiel et ont tendance à l'accentuer.

Voici quelques exemples de facteurs à éliminer lors de la consultation en cas de doute diagnostic.

1.5.5.1 Iatrogénie médicamenteuse

Il faut vérifier que les tremblements ne sont pas la conséquence de la prise de médicaments.

Parmi ces médicaments, on peut citer :

- La Théophylline (Théostat® LP, Euphylline® LP) car les bases xanthiques ont un effet excitant qui peut provoquer une exagération du tremblement physiologique.

- les bronchodilatateurs bêta-stimulants (Salbutamol-Ventoline®) par activation du système sympathique.

- L'Acide Valproïque (Dépakine®) à l'origine de tremblement d'attitude.

- Certains antidépresseurs (Amitriptyline-Laroxyl®, Clomipramine-Anafranil®) pouvant être à l'origine de tremblements digitaux fins évocateurs d'une forme débutante de Tremblement Essentiel.

- Le lithium est un métal alcalin (Téralithe®) à marge thérapeutique étroite dont le surdosage peut provoquer un tremblement des extrémités.

- Certaines hormones thyroïdiennes à propriétés thérapeutiques :

- Thyroxine (utilisée dans les hypothyroïdies).
- Calcitonine (utilisée dans la maladie de Paget).

1.5.5.2 Toxiques

La prise régulière de toxiques tels que :

- alcool
- drogues à structures opiacées (cocaïne)
- tabac (nicotine)
- ecstasy

Doit être prise en compte car elle peut induire lors de privation un syndrome de sevrage à l'origine d'un tremblement.

1.5.5.3 Hypoglycémie

Un diabète mal équilibré peut induire des hypoglycémies :

-modérée : cédant généralement après l'ingestion de sucre.

-sévère pouvant être à l'origine de lésions cérébrales dans certains cas.

Dans le cas des hypoglycémies modérées, il est fréquent d'observer un tremblement des extrémités car la diminution de la concentration en glucose sanguine induit la stimulation du système sympathique.

1.5.5.4 Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie se caractérise par un excès d'hormones thyroïdiennes provoquant des symptômes caractéristiques. Dans la plupart des cas, on retrouve :

- La tachycardie.
- L'amaigrissement.
- L'irritabilité.
- L'hypersudation.
- Le tremblement.

Ainsi, dans certains cas, un tremblement essentiel chez un sujet anxieux peut être cliniquement confondu avec une hyperthyroïdie.

Un dosage d'hormones thyroïdiennes peut donc aider à faire la différence entre hyperthyroïdie et tremblement essentiel.

En cas d'hyperthyroïdie, la biologie mettra en évidence :

Une diminution de la TSH importante d'origine hypophysaire

-Une augmentation de T3 libre (Triiodothyronine) et/ou de T4 libre (Thyroxine)

La diminution de TSH provient d'un rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes en excès sur l'hypophyse.

1.5.5.5 Maladie de parkinson

1.5.5.5.1 Distinguer la Maladie de Parkinson du Tremblement Essentiel

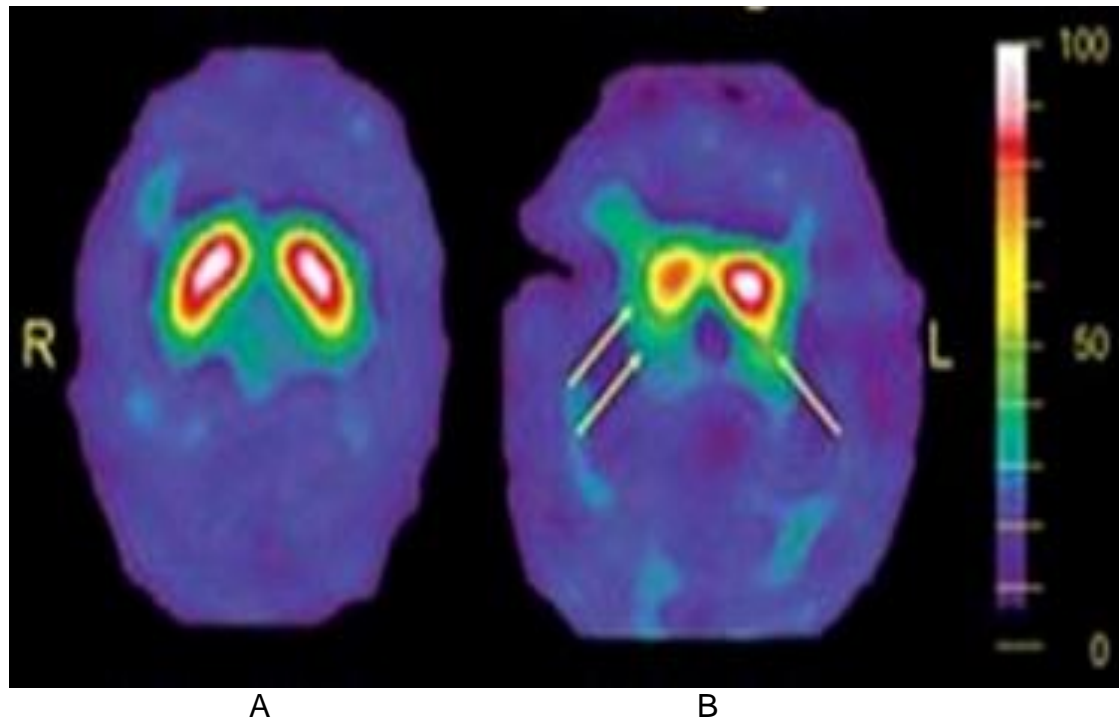
[28] La Maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative caractérisée entre autre par un tremblement au repos.

La différence entre Maladie de Parkinson et Tremblement essentiel peut être difficile à faire d'autant que les deux pathologies peuvent être présentes chez le même individu mais à des degrés de gravité plus ou moins différents.

Toutefois, en cas d'hésitation sur la clinique, le diagnostic peut quand même être posé via deux paramètres :

[29] D'une part, sachant que dans la Maladie de Parkinson, on a une diminution de la dopamine centrale, le fait de voir une diminution des tremblements suite à l'administration de L-dopa est un argument en faveur de la maladie de Parkinson. Cette diminution des tremblements n'est pas présente dans le Tremblement Essentiel.

[28] D'autre part, une scintigraphie au Dat SCAN® (radio traceur se fixant au niveau des terminaisons neuronales dopaminergiques striatales) permettra en cas d'hypofixation de s'orienter vers le diagnostic de Maladie de Parkinson plutôt que vers un Tremblement Essentiel.



A. Tremblement essentiel : fixation normale.

B. Tremblement parkinsonien : Hypofixation

Figure 11: Scintigraphie cérébrale utilisant le Dat SCAN®. [30]

1.5.5.5.2 Le lien potentiel avec le Tremblement Essentiel

[29] Bien que la Maladie de Parkinson et le Tremblement Essentiel soient deux pathologies distinctes, certaines études ont mis en évidence le fait qu'il existerait un lien potentiel entre ces deux pathologies en s'appuyant sur différents éléments.

A titre d'exemple, on peut citer ces points communs entre la Maladie de Parkinson et le Tremblement Essentiel :

- La différence de prévalence en faveur des hommes [2]
- Une fréquence de tremblement voisine.
- La présence de corps de Lewy.
- Un risque augmenté de Maladie de Parkinson chez les patients atteints de Tremblement Essentiel.

II.LA THERAPEUTIQUE ACTUELLE

2 La thérapeutique actuelle

2.1 Principe général de la thérapeutique

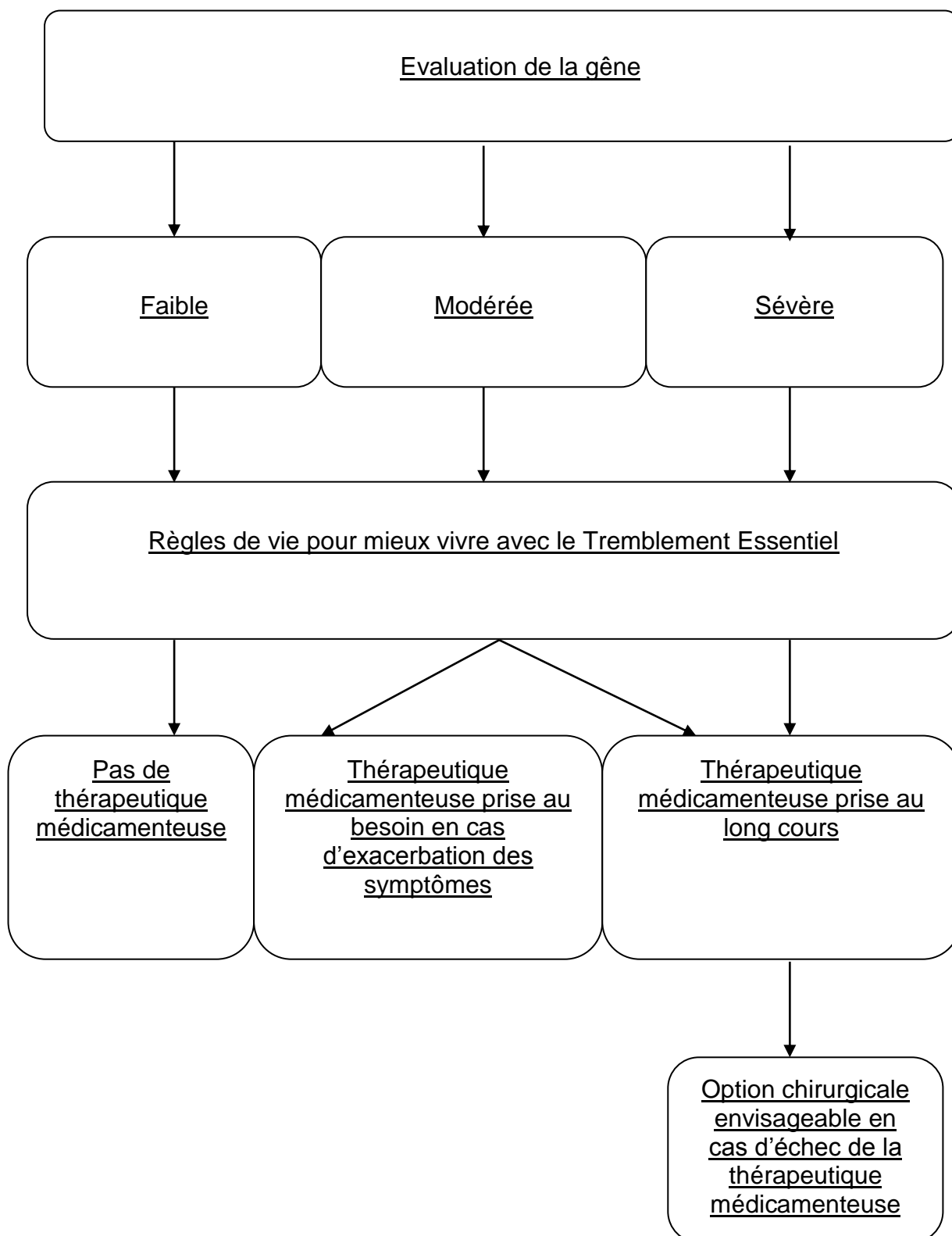


Figure 12 : Schéma général de mise en place de la thérapeutique du Tremblement Essentiel

2.2 Thérapeutique médicamenteuse

Comme vu précédemment, le Tremblement Essentiel est une affection qui évolue dans le temps et qui se manifeste donc avec différents degrés de sévérité.

Pour les formes légères de Tremblement Essentiel débutant et lorsque ce dernier ne gêne que faiblement la qualité de vie du patient, aucun traitement n'est nécessaire. Le patient devra plutôt apprendre à vivre avec son tremblement. Par exemple, il devra effectuer les gestes fins avec une attention particulière afin de minimiser les difficultés éventuelles.

Le praticien décidera de la mise en place d'une thérapie médicamenteuse s'il juge qu'elle apporte un bénéfice sur la qualité de vie du patient supérieur aux effets indésirables potentiels.

Il faut savoir que l'arsenal médicamenteux du traitement du Tremblement Essentiel ne comporte que des molécules qui n'ont pas été développées initialement pour lutter contre le Tremblement Essentiel. Il s'agit en fait de molécules dont on a découvert après leurs commercialisations un effet dans la réduction du tremblement. Il n'existe donc aucune molécule thérapeutique spécifique du traitement du Tremblement Essentiel.

Enfin, la thérapie médicamenteuse du Tremblement Essentiel est purement symptomatique. En effet, elle vise à réduire le tremblement sans toutefois s'attaquer à la cause de la maladie. Les symptômes reprennent donc à l'arrêt du traitement.

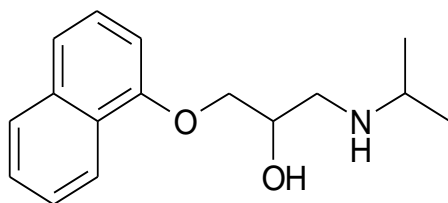
L'AAN ou « American Academy of Neurology » distingue des thérapeutiques de :

- grade A: Efficacité thérapeutique établie.
- grade B: Efficacité thérapeutique probable.
- grade C: Faible niveau de preuve de l'efficacité thérapeutique.
- grade U: implication thérapeutique insuffisamment documentée.

La description des molécules utilisées s'appuie principalement sur les monographies Dorosz [31] et Vidal [32] tandis que les recommandations de thérapeutiques médicamenteuses proviennent de parutions de l'AAN éditées en 2005 [33] [34] [35] et mises à jour en 2011 [36] [37] [38].

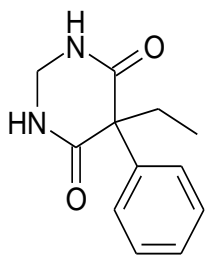
2.2.1 Thérapeutique médicamenteuse de grade A

2.2.1.1 Propranolol- Avlocardyl®



- Conditions de délivrance : Liste 1- Base de remboursement 65%.
- Classe thérapeutique : β bloquant non cardiosélectif.
- Mécanisme d'action : blocage des récepteurs β adrénergiques au niveau des vaisseaux, des bronches et du cœur.
- Indications habituelles : Hypertension artérielle, manifestations cardio- vasculaires de l'hyperthyroïdie, tachycardie, traitement de fond de la migraine.
- Effets indésirables fréquents : Hypotension, bradycardie, extrémités froides, dysfonction érectile, cauchemars car le Propranolol est lipophile et donc passe facilement la barrière hémato-encéphalique, symptômes de l'hypoglycémie masqués (palpitation, tremblement, sudation) par blocage du système sympathique activé en cas d'hypoglycémie.

2.2.1.2 Primidone-Mysoline®



- Conditions de délivrance : Liste 2- Base de remboursement 15%.
- Classe thérapeutique : anticonvulsivant barbiturique.
- Mécanisme d'action : agissant sur l'épilepsie par l'intermédiaire de son métabolite : le Phénobarbital.
- Indication habituelle : traitement des épilepsies partielles et des épilepsies généralisées.
- Effets indésirables fréquents : Sédation, fatigue, confusion, augmentation des γ GT à cause de son effet inducteur enzymatique.

2.2.1.3 Recommandations relatives à la thérapeutique médicamenteuse de grade A

Le Propranolol et la Primidone sont les deux médicaments de première intention utilisés dans la thérapeutique du Tremblement Essentiel.

Leurs actions s'exercent sur la réduction des tremblements au niveau des membres.

Le Propranolol est le seul traitement officiellement approuvé par l'US Food and Drug Administration et à avoir officiellement une AMM en France dans le traitement du Tremblement Essentiel.

Tous les autres médicaments cités par la suite dans la thérapeutique sont donc hors AMM.

La Primidone est un antiépileptique qui n'est quasiment plus utilisé dans le traitement de l'épilepsie mais qui reste un traitement de première ligne du Tremblement Essentiel.

Si elle est adaptée au patient, la thérapeutique médicamenteuse devra être prise de manière chronique.

Toutefois, devant un tremblement faiblement gênant, le patient peut prendre une faible dose de Propranolol de l'ordre de 20 mg afin de l'aider devant une activité fine.

La prise de Primidone de manière intermittente semble moins prescrite.

Propranolol et Primidone ont une efficacité identique sur les tremblements au niveau des membres...

Mais dans la pratique, Le Propranolol est plus utilisé en première intention. En effet, contrairement à la Primidone, il agit en plus sur les tremblements de tête.

De plus, le Propranolol ne présente pas d'effet inducteur enzymatique comme la Primidone, il présente donc moins de risques d'interactions médicamenteuses en particulier chez les personnes âgées qui sont souvent polymédicamentées et chez qui le tremblement est le plus avancé.

Il présente également l'avantage d'exister sous des formes à libération prolongée ce qui facilite l'observance.

La Primidone sera à manipuler avec plus de précautions à cause de son action inductrice enzymatique puissante en particulier avec les contraceptifs oraux.

L'utilisation d'une méthode contraceptive mécanique sera à conseiller.

Afin de choisir entre les deux molécules, le praticien doit prendre en compte les éventuelles autres pathologies du patient et les effets indésirables propres aux médicaments.

Une association de Propranolol et de Primidone sera éventuellement mise en place si une monothérapie est insuffisante pour diminuer les tremblements au niveau des membres.

Une diminution des tremblements devant une prise de Propranolol est un argument favorable au diagnostic de Tremblement Essentiel mais doit également laisser le praticien penser à l'hyperthyroïdie car le Propranolol diminue les tremblements et la tachycardie constatés lors de cas d'hyperthyroïdie.

Au cours de la première année de traitement, le praticien peut être amené à réévaluer régulièrement l'effet des médicaments sur l'organisme afin de procéder éventuellement à des adaptations posologiques.

Les traitements seront initiés avec les doses les plus faibles jusqu'à obtention de la réponse clinique favorable avec le moins d'effets indésirables :

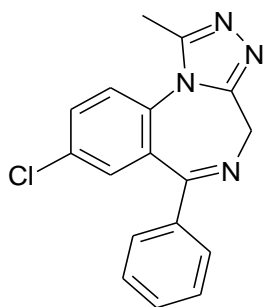
-pour le Propranolol : jusque 320mg/jour (avec contrôle ECG régulier) en une à trois prises, voir une seule ou deux prises dans le cas de formes à libération prolongée.

-pour la Primidone : jusque 750 mg/j.

Chez 30 à 50% des patients traités, ces thérapeutiques ne sont pas efficaces d'où l'utilisation d'autres molécules dans certains cas.

2.2.2 Thérapeutique médicamenteuse de grade B

2.2.2.1 Alprazolam-Xanax®



•Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement : 65%.

Prescription limitée à 12 semaines maximum.

•Classe thérapeutique : benzodiazépine anxiolytique.

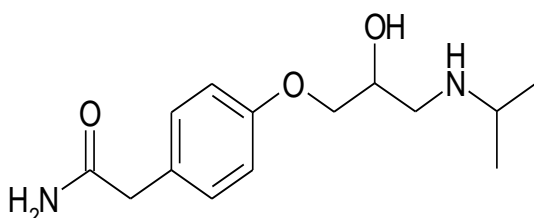
•Mécanisme d'action : agit en se fixant au récepteur au GABA_A afin de faciliter la neurotransmission gabaergique ce qui provoque des effets inhibiteurs.

•Indications habituelles : anxiété, insomnie, sevrage alcoolique.

•Effets indésirables fréquents : amnésie, dépendance, confusion.

•Dose effective : 0, 125 à 3 mg/j.

2.2.2.2 Aténolol-Ténormine®



•Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement : 65%.

•Classe thérapeutique : β bloquant cardiosélectif.

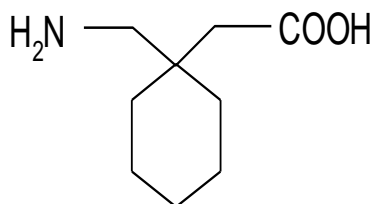
•Mécanisme d'action : blocage des récepteurs β adrénergiques au niveau cardiaque.

•Indications habituelles : hypertension, angor, arythmie.

•Effets indésirables fréquents : Hypotension, bradycardie.

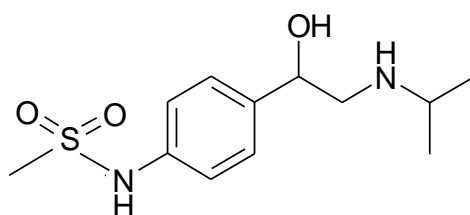
• Dose effective : 50 à 150 mg/j.

2.2.2.3 Gabapentine-Neurontin®



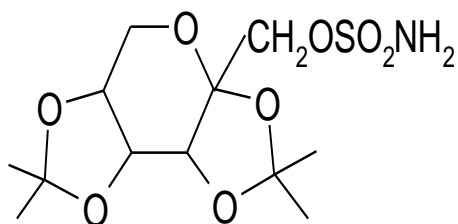
- Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement : 65%.
- Classe thérapeutique : antiépileptique.
- Mécanisme d'action : molécule de structure proche du GABA dont le mécanisme d'action est mal connu.
- Indications habituelles : utilisation dans les épilepsies partielles et de manière fréquente dans les douleurs neuropathiques périphériques.
- Effets indésirables fréquents : somnolence, asthénie, prise de poids.
- Dose effective : 1200 à 3600 mg/jour.

2.2.2.4 Sotalol-Sotalex®



- Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement : 65%.
- Classe thérapeutique : β bloquant non cardiosélectif qui possède des propriétés anti-arythmiques de classe 3 de Vaughan-Williams.
- Mécanisme d'action : blocage des récepteurs β adrénergiques au niveau cardiaque, bronchique et vasculaire.
- Indications habituelles : prévention des récurrences de tachycardie ventriculaires et supra ventriculaires.
- Effets indésirables fréquents : commun aux β bloquant.
- Dose effective : 75 à 200mg/j.

2.2.2.5 Topiramate-Epitomax®



- Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement : 65%.
- Classe thérapeutique : antiépileptique.
- Mécanisme d'action : augmente l'activité du GABA qui a des propriétés inhibitrices ce qui permet une diminution de la survenue du risque d'épilepsie.
- Indications habituelles : épilepsies, traitement de fond des migraines.
- Effets indésirables fréquents : paresthésies, difficultés de concentration, nausées, somnolence, perte de poids, confusion.
- Dose effective : Jusque 400mg/j.

2.2.2.6 Recommandations relatives à la thérapeutique médicamenteuse de grade B

L'Alprazolam est à utiliser avec précautions à cause des abus éventuels et de la dépendance forte induite par les benzodiazépines.

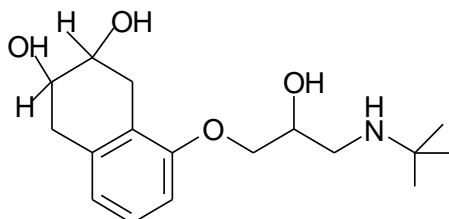
Il est parfois utilisé en molécule adjuvante devant certains cas de Tremblement Essentiel sévère.

A cause de son effet anxiolytique, l'utilisation de l'Alprazolam est intéressante de manière ponctuelle en particulier lorsque les tremblements ont tendance à augmenter voir se déclencher durant des situations stressantes...

Les molécules citées agissent sur les tremblements des membres uniquement.

2.2.3 Thérapeutique médicamenteuse de grade C

2.2.3.1 Nadolol-Corgard®



•Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement : 65%.

•Classe thérapeutique : β bloquant non cardiosélectif.

•Mécanisme d'action : identique au Propranolol.

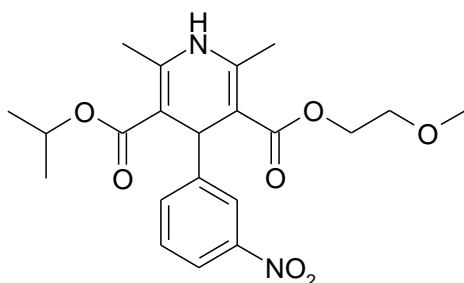
•Indications habituelles : HTA, manifestations cardiovasculaires de l'hyperthyroïdie, troubles du rythme.

•Effets indésirables fréquents :

Hypotension, bradycardie, dysfonction érectile, extrémités froide.

•Dose effective : 120 à 240 mg/j.

2.2.3.2 Nimodipine-Nimotop®



•Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement : 65%.

Médicament soumis à ordonnance hospitalière établie par tous prescripteurs hospitaliers.

•Classe thérapeutique : inhibiteur calcique (dihydropyridines).

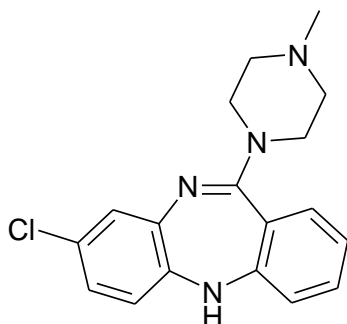
•Mécanisme d'action : inhibition des canaux calciques de manière plus importante au niveau vasculaire provoquant un effet vasodilatateur important.

•Indications habituelles : prévention des déficits neurologiques consécutifs à un vasospasme cérébral.

•Effets indésirables fréquents : Hypotension, œdème, céphalée.

•Dose effective : 30 à 120 mg/j.

2.2.3.3 Clozapine-Leponex®



•Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement 65%.

La délivrance nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie. Le renouvellement se fera également par ces spécialistes.

•Classe thérapeutique : neuroleptique atypique.

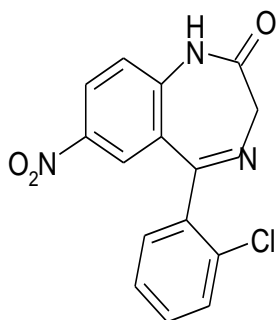
•Mécanisme d'action : agit sur les symptômes productifs et déficitaires de la schizophrénie par action sur le système dopaminergique.

•Indications habituelles : schizophrénie avec résistance aux autres neuroleptiques.

•Effets indésirables fréquents : somnolence, sialorrhée, agranulocytose.

•Dose effective : 6 à 75 mg/j.

2.2.3.4 Clonazépan -Rivotril®



•Conditions de délivrance : Liste 1-Base de remboursement 65%.

La durée de prescription est limitée à 12 semaines.

Une prescription initiale hospitalière rédigée par un pédiatre ou un neurologue sera demandée chaque année. En revanche, les renouvellements ne sont pas restreints aux spécialistes cités précédemment.

Le pharmacien devra conserver une copie de chaque ordonnance de Rivotril® pendant 3 ans.

•Classe thérapeutique : benzodiazépine antiépileptique.

- Mécanisme d'action : facilite la transmission gabaergique en se fixant aux récepteurs aux GABA_A.
- Indications habituelles : épilepsie, douleurs par désafférentation.
- Effets indésirables fréquents : amnésie, dépendance, confusion.
- Dose effective : 0, 5 mg à 6 mg/j.

2.2.3.5 Toxine botulinique de type A-Botox®

Il s'agit d'un médicament inscrit en liste I et réservé à l'usage hospitalier pour les spécialistes en neurologie, ophtalmologie, ORL, chirurgie et dermatologie.

La Toxine Botulinique de type A est une protéine neurotoxique sécrétée par *Clostridium Botulinum*.

Ses utilisations sont diverses mais la plus connue est en chirurgie esthétique pour provoquer des paralysies faciales localisées via des injections. Elle est cependant également utilisée dans le cas de pathologies nécessitant la paralysie de certains muscles (instabilité vésicale).

Elle agit en créant une paralysie irréversible au niveau de la jonction neuromusculaire par blocage de la libération d'acétylcholine. Toutefois, les effets ne sont que temporaires car de nouvelles terminaisons nerveuses sont susceptibles de se créer par la suite.

2.2.3.6 Recommandations relatives à la thérapeutique médicamenteuse de grade C

Le Rivotril® est à éviter tant que possible car il induit un fort risque de dépendance et plusieurs usages détournés ont déjà été constatés.

Clozapine sera choisi dans les cas réfractaire car cette molécule présente un risque d'agranulocytose qui est un effet indésirable pouvant potentiellement être mortel.

Il est donc nécessaire d'avoir un suivi biologique des patients sous Clozapine.

Lors de la délivrance, le pharmacien devra donc viser un carnet de suivi du nombre de leucocytes et s'assurer que les valeurs leucocytaires sont dans les limites des valeurs usuelles.

Les médicaments de grade C ont une action sur la diminution des tremblements des extrémités, toutefois la toxine botulinique peut être utilisée en injection pour diminuer les tremblements du visage ou de la voix.

De nombreux effets indésirables liés à l'utilisation de la toxine botulinique ayant été rapportés (diffusion du produit à une distance trop éloignée du point d'injection entraînant une faiblesse musculaire indésirable) et le manque de recul scientifique vis-à-vis de cette protéine font qu'elle doit être utilisée uniquement dans les cas réfractaires de tremblement du visage en dernière intention après échec du Propranolol par exemple et si les tremblements sont très invalidants.

2.2.4 Thérapeutique médicamenteuse de grade U

Certaines études suggèrent l'utilisation de plusieurs médicaments mais actuellement, il n'y a pas assez de preuves qui permettent de justifier leurs usages.

A titre d'exemple, on peut citer l'Amantadine, la Clonidine, la Nicardipine, l'Olanzapine, le Pindolol, la Nifédipine...

2.2.5 Limite de la thérapeutique médicamenteuse du Tremblement Essentiel

[39]On remarque donc qu'il existe un grand nombre de thérapeutiques médicamenteuses, toutefois aucune thérapeutique n'est complètement efficace.

Un sondage réalisé chez des patients atteints illustre les limitations de la thérapeutique médicamenteuse.

Sur un échantillon de 223 patients suivis pour Tremblement Essentiel par un neurologue, une thérapeutique a été initiée chez 73% des patients.

Parmi les patients traités :

-32% ont pris plus de 4 thérapeutiques différentes au cours de leur parcours de soin.

- 19% plus de cinq médicaments.
- 1.8% ont essayé plus de 10 médicaments.

75% des patients traités ont testés le Propranolol et la Primidone qui sont les traitements de première ligne comme vu précédemment. Parmi ces patients ,56% ont cessé ces thérapeutiques.

L'étude met également en évidence que les neurologues spécialisés dans les mouvements anormaux ont tendance à utiliser plus de molécules thérapeutiques que les neurologues non spécialisés.

Medication	Proportion of 260 ET patients who had taken the medication	Proportion of ET patients who had taken the medication and then discontinued it
Primidone	131 (50.4)	82 (62.6)
Propranolol	127 (48.8)	69 (54.3)
Benzodiazepines	67(25.8)	37 (55.2)
Beta blockers other than propranolol	61 (23.5)	27 (44.3)
Gabapentin	55 (21.2)	44 (80.0)
Topiramate	50 (19.2)	29 (58.0)
Carbonic anhydrase inhibitors	19 (7.3)	15 (78.9)
Sodium oxybate	16 (6.2)	8 (50.0)
Levetiracetam	16 (6.2)	11 (68.7)
Levodopa-carbidopa	13 (5.0)	11 (84.6)
Mirtazapine	9 (3.5)	7 (77.8)
Pregabalin	8 (3.1)	5 (62.5)
Amantadine	8 (3.1)	5 (62.5)
Calcium channel blockers	7 (2.7)	4 (57.1)
Trihexyphenidyl	7 (2.7)	5 (71.4)
Other anticholinergic agents	6 (2.3)	3 (50.0)
Zonisamide	6 (2.3)	2 (33.3)
Dopamine agonists	5 (1.9)	4 (80.0)

Figure 13: tableau illustrant les proportions de patients traités par les différentes molécules et les proportions de patients ayant cessé leurs thérapeutiques. [39]

Ainsi, on peut conclure qu'une importante proportion de patients suivis par des neurologues pour tremblement essentiel ont tendance à arrêter leur traitement. Ceci est à mettre en rapport avec le fait que pour beaucoup de patients, les molécules disponibles n'apportent pas un confort suffisant.

Dans certains cas, une option chirurgicale est donc envisageable.

2.3 Thérapeutique chirurgicale

La thérapie chirurgicale doit être discutée avec le médecin neurologue.

Elle est réservée à certains cas réfractaires à la thérapie médicamenteuse car il s'agit d'actes invasifs. Ces techniques ne concernent qu'un faible nombre de personnes chaque année.

2.3.1 Thérapeutique chirurgicale de grade C

2.3.1.1 Stimulation cérébrale profonde

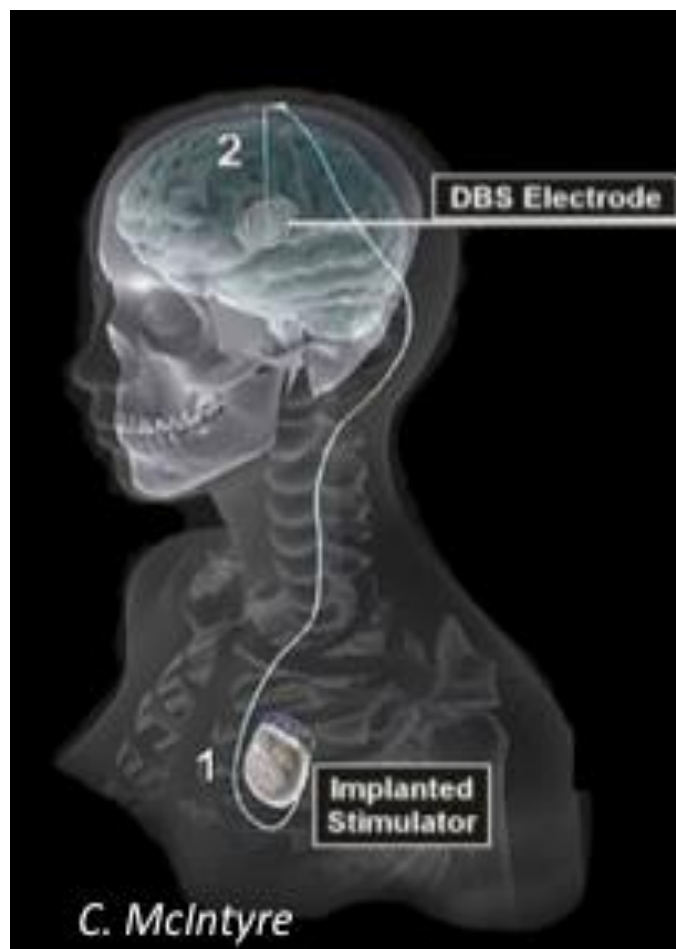


Figure 14 : Schéma d'une stimulation cérébrale profonde [40]

Dans le cas de tremblements difficilement contrôlables, le neurochirurgien devra placer une électrode jusqu'au noyau ventral intermédiaire du thalamus voir la région sous thalamique postérieure. [41]

Cette opération chirurgicale est bien sûr réalisée sous anesthésie générale. Les électrodes seront reliées à un boîtier stimulateur réglable au niveau de la clavicule qui enverra des impulsions électriques vers le noyau ventral intermédiaire.

Cette technique permet une réduction parfois importante des tremblements.

A long terme, les patients semblent supporter bien cette chirurgie car on ne constate pas d'augmentation de la mortalité par rapport au reste de la population. [42]

Cependant, d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer les autres impacts de la chirurgie sur le moral, la qualité de vie, le risque de suicide...

La stimulation thalamique profonde apparaît comme une méthode techniquement fiable mais réservée aux cas réfractaires.

Il arrive que des individus puissent totalement cesser leur traitement après la chirurgie car cette dernière apporte un contrôle suffisant sur la maladie. [43]

2.3.1.2 Thalamotomie

Une petite lésion chirurgicale est effectuée au niveau thalamique. Cette lésion permet de diminuer les tremblements.

Comme précédemment, cette technique n'est utilisée qu'en cas d'échec de la thérapeutique médicamenteuse.

La thalamotomie présente un risque d'effets indésirables graves plus important que la stimulation cérébrale profonde : hémorragies, anomalies cognitives post chirurgicales... [34]

2.3.2 Thérapeutique chirurgicale de grade U

2.3.2.1 Radiochirurgie gamma knife

[44] En cas de contre-indications chirurgicales (traitement anticoagulant, insuffisance respiratoire), une thalamotomie par rayons gamma peut être effectuée.

Ainsi, cette technique présente l'avantage de réduire les risques liés à la chirurgie et peut être effectuée sans anesthésie et sans acte invasif.

Cette thérapeutique donne aussi également des résultats parfois très concluants.

C'est une alternative qui mérite d'être étudié avec le patient avant tout acte invasif.

D'une manière générale, on manque de recul concernant les techniques chirurgicales de traitement du Tremblement Essentiel .En effet, il n'y a pas d'études à long terme montrant une supériorité de la chirurgie par rapport aux traitements médicamenteux.

2.4 Autres thérapeutiques

2.4.1 Alcool

[45] Il a été souvent rapporté par des patients qu'une prise d'alcool calme le Tremblement Essentiel.

Sachant que l'alcool est capable de soulager temporairement l'amplitude des tremblements, une prise ponctuelle pourra être discutée avec le médecin. Cette dernière devra toutefois être occasionnelle en raison :

- des effets rebonds du tremblement à l'arrêt du traitement.
- du risque de dépendance associé à une consommation d'alcool.
- des effets néfastes de l'alcool au niveau physiologique.
- du risque à long terme de voir le Tremblement Essentiel s'aggraver car l'alcool est un toxique cérébelleux potentiel.

Comme vu précédemment, la prise d'alcool ne soulage pas que le Tremblement Essentiel. D'autres tremblements comme celui de la personne en sevrage alcoolique sont soulagés par une prise d'alcool.

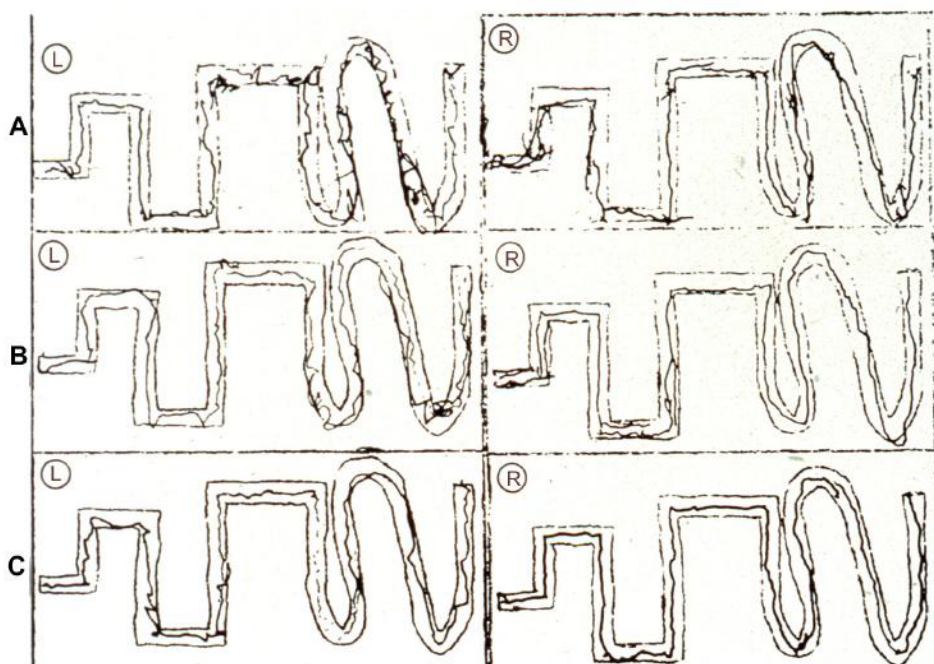


Figure 15 : Chez une femme de 64 ans, évolution du tracé pour les mains gauche (L) et Droite (R). [44]

A : tracé sans thérapeutique.

B : tracé 30 minutes après l'ingestion de 30 ml d'éthanol pur.

C : tracé après la prise de 80mg de Propranolol pendant 4 mois.

On remarque l'amélioration du tracé sous éthanol et sous propranolol.

2.4.2 Homéopathie

Etant donné les difficultés thérapeutiques rencontrées précédemment, on peut imaginer que le pharmacien propose une thérapeutique homéopathique au patient.

Cette thérapeutique n'a pas la prétention de se substituer à la thérapeutique médicamenteuse mais il paraît envisageable de proposer au patient une thérapeutique homéopathique prise comme traitement adjuvant du traitement pharmacologique.

Les souches homéopathiques présentent l'avantage d'être sans danger ni accoutumance.

A titre d'exemple, on peut citer :

- Pour la diminution des tremblements :

- Argentum nitricum.

- Arsenicum album.

- En prévention d'une situation stressante susceptible d'accentuer les tremblements :

- Gelsenium sempervirens.

Si les symptômes sont débutants, on proposera une dilution moyenne

Par contre, en cas de symptômes généralisés, voire de gêne chronique, une haute dilution sera plus adaptée (30 CH par exemple).

2.4.3 Thérapeutique indirecte : le conseil

La prise en charge du Tremblement Essentiel est pluridisciplinaire. Tous les professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin du patient atteint peuvent le conseiller pour qu'il puisse mieux vivre avec sa maladie.

Cependant, même s'il n'intervient pas directement dans le diagnostic, le Pharmacien d'Officine se doit de profiter de la délivrance des médicaments pour conseiller le patient vis-à-vis de sa pathologie.

Après avoir vérifié la recevabilité de l'ordonnance et l'absence de problèmes entre la thérapeutique et le patient, le pharmacien peut évoquer des règles afin de mieux vivre avec la pathologie. Ces conseils ne doivent pas être automatiques et rébarbatifs. Ils seront bien sûr à adapter au patient en fonction de la gravité de son Tremblement Essentiel et du niveau de connaissance du patient sur sa pathologie.

Ces conseils correspondent donc à une thérapeutique indirecte car ils peuvent constituer une aide qui permettra au patient de mieux vivre avec sa maladie.

Voici les principaux conseils à évoquer au comptoir :

2.4.3.1 Vis-à-vis du patient

- Lorsqu'un nouveau cas de Tremblement Essentiel a été diagnostiqué, il faut d'abord d'expliquer au patient qu'il s'agit avant tout d'une pathologie non létale afin de le rassurer.
- Il faudra conseiller au patient l'éviction des facteurs environnementaux susceptibles d'accentuer le tremblement : cigarette, café...
- Des techniques de relaxation, l'activité sportive sont des facteurs qui contribuent à d'augmenter la confiance en soi et donc la maîtrise de ses gestes en particulier lors des situations stressantes.
- Il ne s'agit probablement pas d'un problème uniquement moteur étant donné que des déficits cognitifs ont également été remarqués. En cas de nouveau trouble neurologique ressenti par le patient voir d'exacerbation des symptômes, il ne faut pas hésiter à reconsulter le neurologue.

- Il est également possible pour le patient d'entrer en contact avec l'association des personnes concernées par le Tremblement Essentiel : www.apt.es.org afin d'obtenir des informations sur la pathologie, voir éventuellement des témoignages de malades ou une écoute.

2.4.3.2 Vis-à-vis de l'environnement

- Face à la méconnaissance des gens sur cette pathologie et la possible stigmatisation à connotation négative des tremblements dans la société (alcoolisme, stress...), il est souhaitable que l'entourage du patient professionnel ou scolaire soit averti préalablement.
- L'entourage se doit également de signaler s'il constate une évolution des symptômes.
- Pour les cas les plus graves une aide à domicile peut être conseillée.
- Des aménagements peuvent être réalisés au sein du domicile afin que l'individu malade perçoive moins l'impact que le tremblement peut créer dans son environnement.

2.4.3.3 Vis-à-vis de la thérapeutique médicamenteuse

- Etant donné le grand nombre de thérapeutiques du Tremblement Essentiel comme vu précédemment et que leurs efficacités sont souvent jugées insuffisantes par les malades, il est absolument indispensable que le patient ne se décourage pas en cas d'échec de la thérapeutique et soit invité à reconsulter son médecin.
- Le patient sera également invité à signaler l'évolution de ses symptômes après une thérapeutique nouvellement initiée.
- Le patient doit toujours rester optimiste vis-à-vis de sa maladie car comme on le verra par la suite, il y a de multiples pistes thérapeutiques actuelles.

2.5 Pistes thérapeutiques

On a bien vu que l'arsenal thérapeutique du traitement du Tremblement Essentiel était insuffisant. Cette insuffisance provient de la mauvaise connaissance de la physiopathologie et donc de cibles pharmacologiques potentielles.

2.5.1 Le modèle à l'harmaline

[46] On suspectait précédemment l'harmane d'être un facteur environnemental potentiellement impliqué dans la genèse de la pathologie.

L'harmaline est un alcaloïde de structure proche de l'harmane.

Au niveau expérimental, l'injection d'harmaline à un mammifère provoque un tremblement qui est cliniquement proche du Tremblement Essentiel.

De plus, le tremblement induit par l'harmaline implique le cervelet comme le Tremblement Essentiel.

On peut donc supposer qu'un modèle à l'harmaline peut permettre de tester des molécules potentiellement actives sur le Tremblement Essentiel.

Ce modèle permet de reproduire des conditions d'étude proche du Tremblement Essentiel mais n'est pas parfait. En effet :

- Le tremblement induit par l'harmaline est transitoire mais n'est pas permanent.
- Seul 50% des molécules capables de supprimer un tremblement à l'harmaline peuvent supprimer le Tremblement Essentiel.

Le modèle à l'harmaline peut donc mener à des faux positifs mais il existe quand même un lien fort entre le Tremblement Essentiel et le tremblement induit par l'harmaline.

2.5.2 Acide octanoïque et octanol

[47] Les mécanismes par lesquels l'éthanol contribue à la diminution du Tremblement Essentiel sont mal connus. Il est parfois évoqué l'action agoniste de l'alcool sur les récepteurs au GABA qui provoquerait une diminution des tremblements.

L'octanol est un alcool à longue chaîne qui a montré une efficacité dans la réduction du Tremblement Essentiel.

Il présente comme avantage par rapport à l'éthanol de ne pas provoquer de sédation.

Toutefois, l'utilisation de l'octanol comme modèle direct d'étude est difficile à mettre au point car son utilisation nécessite un gros volume à administrer per os.

Le métabolite de l'octanol est l'acide octanoïque. Des essais thérapeutiques concernant l'utilisation d'acide octanoïque pour réduire le Tremblement Essentiel ont été effectués et semblent indiquer que cette molécule a des propriétés intéressantes pour le développement d'un futur médicament.

2.5.3 Thérapie génique

A l'heure actuelle, les traitements sont purement symptomatiques. L'identification plus précise des zones de l'ADN incriminées et de leur rôle précis dans la pathogénèse pourrait aider à soigner voire à prévenir la pathologie.

[48] Des modèles d'études impliquant des mutations chez des animaux à l'origine de symptômes ressemblant au Tremblement Essentiel existent.

Certaines de ces mutations sont cependant absentes chez l'humain.

2.5.4 Autres pistes potentielles

Pendant longtemps, le tremblement essentiel a été vu comme une maladie monosymptomatique. On a vu précédemment qu'il s'agit en fait d'une maladie plus complexe.

Par conséquent, certaines caractéristiques de la maladie méritent d'être plus étudiées afin de dégager d'éventuelles nouvelles pistes thérapeutiques :

- le caractère potentiellement neurodégénératif.
- les déficits cognitifs associés. [49]
- le rôle de la neuroprotection dans l'apparition et l'évolution de la maladie.
- les changements biochimiques à tenter de mettre en évidence.
- L'impact des changements cellulaires observés.

Conclusion

Le Tremblement Essentiel est une pathologie qui a longtemps été considérée comme bénigne, monosymptomatique et sans gravité.

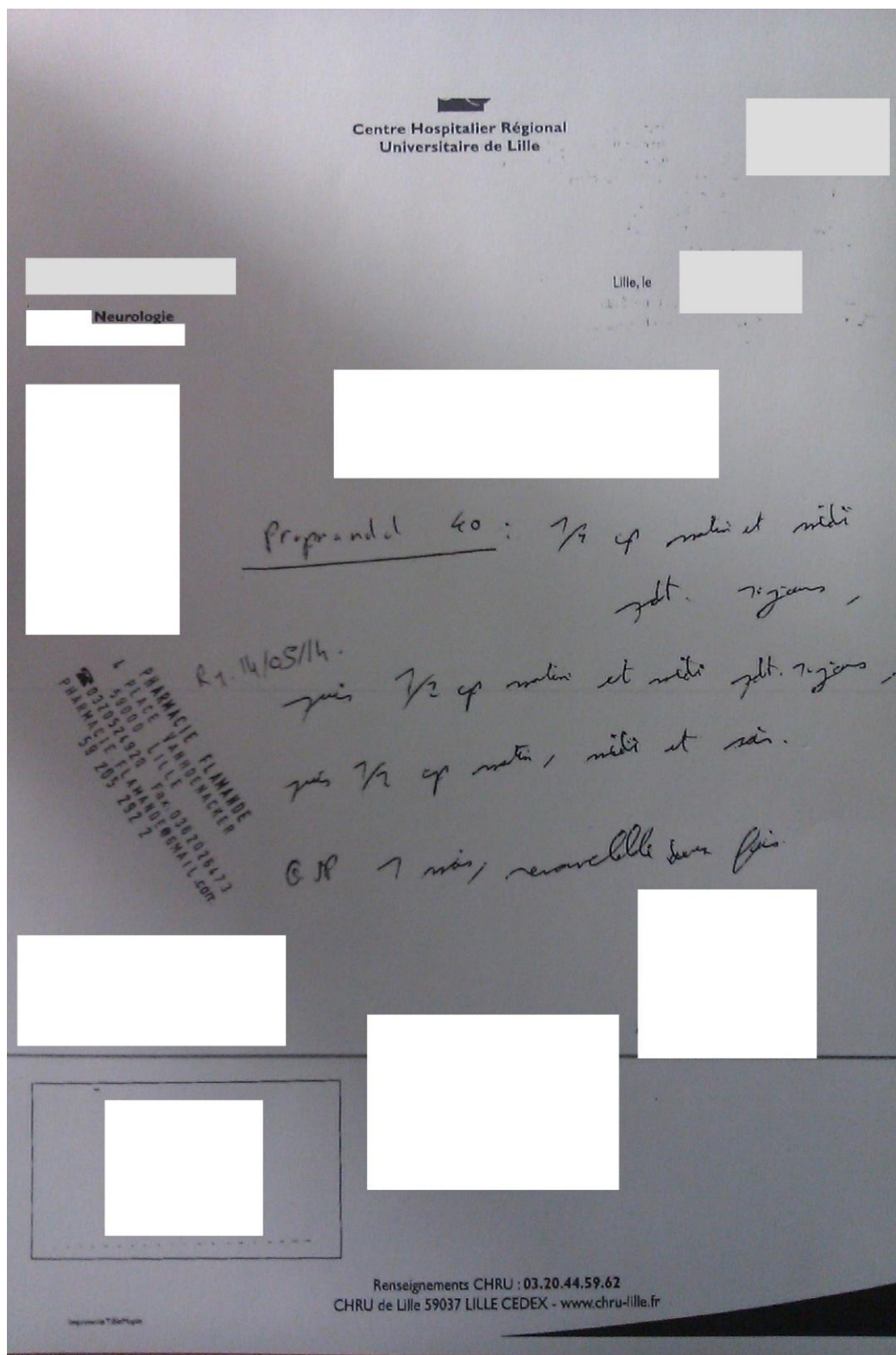
Cependant, les différentes études actuelles tendent à montrer qu'il s'agit d'une pathologie complexe.

Les diverses anomalies constatées ne sont certainement pas le résultat de l'influence de facteurs génétiques ou environnementaux isolés mais ce serait plutôt l'influence combinée de ces facteurs qui contribuerait à l'apparition de la pathologie.

La pathologie reste cependant toujours qualifiée d'essentielle...

A l'avenir, on peut penser qu'une connaissance accrue de la maladie permettra probablement d'améliorer la thérapeutique qui est souvent jugée insuffisamment efficace par les malades.

Annexe



Exemple d'ordonnance d'un patient atteint de Tremblement Essentiel.

La prescription de Propranolol émanant d'un service de Neurologie est un élément en faveur du Tremblement Essentiel.

L'augmentation progressive de posologie laisse penser qu'il s'agit d'une initiation de traitement.

Liste des figures

Figure 1: Prévalence brute du Tremblement Essentiel au sein des vingt-huit échantillons étudiés.

Figure 2: Prévalence brute du Tremblement Essentiel parmi les âges avancés dans les échantillons de population étudiés.

Figure 3 : Prévalence brute du Tremblement Essentiel selon les différentes tranches d'âge.

Figure 4: Coupes corticales de cervelet d'un patient atteint de Tremblement Essentiel.

Figure 5: Exemple d'études ayant utilisé des techniques de neuroimagerie (IRM et TEP) afin de mettre en évidence l'existence d'anomalies dans différentes régions cérébelleuses chez des patients atteints de Tremblement Essentiel.

Figure 6 : mécanisme hypothétique tentant d'expliquer comment un variant génétique de Lingo 1 peut mener à l'apparition du Tremblement Essentiel.

Figure 7 : Structures chimiques de l'harmane et de son métabolite hépatique : l'harmine.

Figure 8 : principaux types de mouvements anormaux et exemples.

Figure 9 : courbe illustrant l'aggravation du tremblement en fonction de l'âge auquel il est apparu.

Figure 10: dessins de spirales effectués afin d'évaluer la sévérité du Tremblement Essentiel.

Figure 11: Scintigraphie cérébrale utilisant le Dat SCAN®.

Figure 12 : Schéma général de mise en place de la thérapeutique du Tremblement Essentiel.

Figure 13: tableau illustrant les proportions de patients traités par les différentes molécules et les proportions de patients ayant cessé leurs thérapeutiques.

Figure 14 : Schéma d'une stimulation cérébrale profonde

Figure 15 : Chez une femme de 64 ans, évolution du tracé pour les mains gauche (L) et Droite (R).

A : tracé sans thérapeutique.

B : tracé 30 minutes après l'ingestion de 30 ml d'éthanol pur.

C : tracé après la prise de 80mg de Propranolol pendant 4 mois.

Bibliographie

[1] Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. Historical underpinnings of the term *essential tremor* in the late 19th century. *Neurology* 2008 Sep 9; 71(11):856-9.

[2] Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorders? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010; 25: 534-41.

[3] Aptes-dossier de presse-Juin 2012.

[4]. Louis, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls *Brain.* 2007 Dec; 130(Pt 12):3297-307.

[5] Passamonti L, Cerasa A, Quattrone A. Neuroimaging of Essential Tremor: What is the Evidence for Cerebellar Involvement? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2012; 2.

[6] Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue LF, Caviness JN, Sabbagh MN, Sue LI, Walker DG. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2012 Jan; 27(1):113-7.

[7] Erickson-Davis CR, Faust PL, Vonsattel JP, Gupta S, Honig LS, Louis ED. "Hairy baskets" associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010 Mar; 69(3):262-71.

[8] Louis ED, Ma K, Babij R, Cortés E, Liem RK, Vonsattel JP, Faust PL. Neurofilament protein levels: quantitative analysis in essential tremor cerebellar cortex. *Neurosci Lett.* 2012 Jun 14; 518(1):49-54.

[9] Rajput A, Hornykiewicz O, Deng Y, et al. Increased noradrenaline levels in essential tremor brain. *Neurology.* 2001; 56:A302.

[10] Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross WG, Eible RJ, Erickson-Davis C, Moskowitz CB, Lawton A. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord*. 2009 Aug 15; 24(11):1600-5.

[11] Testa CM. Key issues in essential tremor genetics research: Where are we now and how can we move forward? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013; 3. pii: tre-03-105-1843-1.

[12] Zhou ZD, Sathiyamoorthy S, Tan EK. LINGO-1 and Neurodegeneration: Pathophysiologic Clues for Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012; 2. pii: tre-02-51-249-1.

[13] Louis ED, Jiang W, Gerbin M, Viner AS, Factor-Litvak P, Zheng W. Blood Harmane (1-methyl-9h-pyrido [3, 4-b] indole) Concentrations in Essential Tremor: Repeat Observation in Cases and Controls in New York. *J Toxicol Environ Health A*. 2012 June 15; 75(12): 673–683.

[14] Louis ED, Benito-León J, Moreno-García S, Vega S, Romero JP, Bermejo-Pareja F, Gerbin M, Viner AS, Factor-Litvak P, Jiang W, Zheng W. Blood harmane (1-methyl-9H-pyrido [3, 4-b] indole) concentration in essential tremor cases in Spain. *Neurotoxicology*. 2013 January; 34: 264–268.

[15] Louis ED, Zheng W. Beta-carboline alkaloids and essential tremor: exploring the environmental determinants of one of the most prevalent neurological diseases. *Scientific World Journal*. 2010 Sep 1; 10:1783-94.

[16] Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Population-Based Study of Baseline Ethanol Consumption and Risk of Incident Essential Tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May; 80(5): 494–497.

[17] Louis ED. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008; 31(3):139-49.

- [18] Collège des enseignants en neurologie « Neurologie 2^{ème} édition ».Masson, 2009.
- [19] J.Dejerine « sémiologie des affections du système nerveux, 1914.p 464.
- [20]J.Cambier, M. Masson, C.Masson, H.Dehen « Neurologie 13^{ème} édition ».Elsevier Masson, 2012.
- [21] <http://www.aptes.org/communaute/recits-de-vie/>
- [22] Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Henchcliffe C, Pahwa R, Lyons KE, Rios E, Erickson-Davis C, Moskowitz CB, Lawton A. Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord.* 2009 Aug 15; 11):1606-12.
- [23]Julián Benito-León and Elan D Louis. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nature Clinical Practice Neurology* (2006) 2, 666-678.
- [24] Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL.Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010 Sep 7; 6:401-8.
- [25] Rao AK, Gillman A, Louis ED. Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age. *Gait Posture.* 2011 May; 34(1):65-70.
- [26] Louis ED, Huey ED, Gerbin M, Viner AS. Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence. *Eur* 2012 Oct; 19(10):1349-54.
- [27] Bermejo-Pareja F, Puertas-Martín V. Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2012; 2.
- [28]HAS.Guide du parcours de soin. Maladie de Parkinson. Février 2012.

- [29] Wu Y, Ding J, Gao Y, Chen S, Li L, Li R. Mini Review: linkages between essential tremor and Parkinson's disease? *Front Cell Neurosci.* 2013 Jul 31;7:118.
- [30] <http://www.parkinson.org/Patients/Patients---On-The-Blog/April-2014/An-Update-on-DAT-Scanning-for-Parkinsons-Disease>.
- [31] Dorosz. Guide pratique des médicaments. Edition 2013.
- [32] Monographie Vidal 2014.
- [33] Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; 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 Jun 28; 64(12):2008-20.
- [34] AAN Summary of Evidence –based Guideline for Clinicians. Practice parameter: therapies for essential tremor.2005.
- [35] AAN Summary of Evidence-based Guideline for patients and their families. Treatments for essential tremor.2005.
- [36] Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011 Nov 8; 77(19):1752-5.
- [37] AAN Summary of Evidence –based Guideline for Clinicians. Update: treatment of essential tremor.2011.
- [38] AAN Summary of Evidence-based Guideline for patients and their families. Treatment of essential tremor.2011.

[39] Diaz NL, Louis ED. Survey of medication usage patterns among essential tremor patients: movement disorder specialists vs. general neurologists. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Nov; 16(9):604-7.

[40]<https://www.cmrr.umn.edu/research/neuro-7.shtml>.

[41]Chopra A, Klassen BT, Stead M. Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1859-65.

[42]Børretzen MN, Bjerknes S, Sæhle T, Skjelland M, Skogseid IM, Toft M, Dietrichs E. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor - patient satisfaction and mortality. *BMC Neurol*. 2014 Jun 5;14:120.

[43]Resnick AS, Okun MS, Malapira T, Smith D, Vale FL, Sullivan K, Miller A, Jahan I, Zesiewicz T. Sustained Medication Reduction Following Unilateral VIM Thalamic Stimulation for Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012; 2.pii: tre-02-38-193-1.

[44]Elaimy AL, Demakas JJ, Arthurs BJ, Cooke BS, Fairbanks RK, Lamoreaux WT, Mackay AR, Greeley DR, Lee CM. Gamma knife radiosurgery for essential tremor: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2010 Mar 22; 8:20.

[45] Rajput AH, Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014 Apr 21; 6:29-39.

[46]Handforth A. Harmaline tremor: underlying mechanisms in a potential animal model of essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012; 2. pii: 02-92-769-1.

[47] Haubenberger D, Nahab FB, Voller B, Hallett M. 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.

[48] Mouvements. Publication officielle du Club des Mouvements Anormaux.2013- Volume 13-Numéro 2.

[49]Janicki SC, Cosentino S, Louis ED. The cognitive side of essential tremor: what are the therapeutic implications? Ther Adv Neurol Disord. 2013 Nov; 6(6):353-68.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ...GARCIA SÉBASTIAN.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23 | 03 | 2015 à ..18..h..15. Amphithéâtre ou salle : ...Cuné.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...DINE..... Prénom : ...Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 30/11/15
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ...DINE..... Prénom : ...Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 30/11/15
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : GARCIA
Prénom : Sébastien

Titre de la thèse :
Le Tremblement Essentiel et sa thérapeutique. Guide pour le Pharmacien d'Officine.

Mots-clés :
Tremblement Essentiel-Génétique-Neurotoxines-Neurodégénération potentielle-Thérapeutique médicamenteuse et chirurgicale

Résumé :

Le Tremblement Essentiel est une pathologie du mouvement évolutive et très fréquente.

De nombreuses études existent à son sujet, toutefois elle semble peu connue au sein des officines. Actuellement, on pense que des étiologies environnementales et génétiques seraient impliquées dans la genèse de la maladie.

Le diagnostic demeure principalement clinique et la thérapeutique s'effectue en fonction de la gêne occasionnée. On dispose d'un grand nombre de molécules dont le Propranolol. Pour les cas invalidant, une chirurgie peut être parfois envisagée. Différentes nouvelles pistes de traitement font l'objet actuellement de recherches car les molécules utilisées ont une efficacité souvent jugée insuffisante.

Membres du jury :

Président :

Monsieur Thierry Dine, Professeur de Pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier-Faculté de Pharmacie de Lille, G.H.Loos-Haubourdin.

Assesseur :

Monsieur Karim Belarbi, Maître de Conférences en Pharmacologie-Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur :

Monsieur Philippe Gaydier, Pharmacien Titulaire d'Officine-Lille.