



HAL
open science

**Prévalence et caractéristiques du tremblement déclaré
dans les neuropathies de différentes étiologies : étude
npTremor**
Anaïs Grosset

► **To cite this version:**

Anaïs Grosset. Prévalence et caractéristiques du tremblement déclaré dans les neuropathies de différentes étiologies : étude npTremor. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805956

HAL Id: hal-03805956

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805956v1>

Submitted on 7 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2020

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Neurologie

par

Anaïs GROSSET

le 22 septembre 2020

Prévalence et caractéristiques du tremblement déclaré dans les neuropathies de différentes étiologies : étude npTremor

Membres du jury :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE	Président
Mme le Professeur Christine TRANCHANT	Juge
Mme le Professeur Emmanuelle APARTIS-BOURDIEU	Juge
Mme le Docteur Solène KRYLOFF-FRISMAND	Directrice de thèse
Mme le Docteur Maud MICHAUD	Directrice de thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –
Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND –
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY –
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE -
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –
Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (Médecine générale)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur et chef du Service de Neurologie du CHRU de Nancy

Merci de me faire l'honneur de juger et présider le jury de ce travail.

Merci pour vos enseignements, votre disponibilité et votre bienveillance tout au long de mon internat. Merci de me faire confiance pour les 2 ans à venir.

Soyez assuré du profond respect que je vous porte.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Christine TRANCHANT

Professeur et chef du service de Pathologies du mouvement du CHRU de Strasbourg

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour vos enseignements au cours de nos formations de l'inter-région et pour ce livre « Pathologies du Mouvement » publié récemment, que j'attendais avec impatience.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Emmanuelle APARTIS-BOURDIEU

Professeur et chef du Service de Neurophysiologie de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Vos écrits sur l'enregistrement électrophysiologique des mouvements anormaux m'ont permis d'acquérir quelques compétences très utiles à ce travail de thèse.

A notre Maître et Directrice de Thèse

Madame le Docteur Solène KRYLOFF-FRISMAND

Praticien Hospitalier dans le service de Neurologie du CHRU de Nancy

Merci de m'avoir enseigné la neurologie générale et plus particulièrement de m'avoir fait découvrir le monde passionnant des mouvements anormaux, de m'avoir permis de participer à une session du Club des Mouvements Anormaux, et de m'avoir proposé ce travail de thèse.

Merci pour tous ces EMA faits lorsque j'étais absente, qui m'ont permis d'avancer plus facilement sur ce projet.

Merci également pour ta disponibilité, ta bienveillance et ta patience.

C'était un plaisir de travailler avec toi.

A notre Maître et Directrice de Thèse

Madame le Docteur Maud MICHAUD

Praticien Hospitalier dans le service de Neurologie du CHRU de Nancy

Merci de m'avoir transmis la fibre de l'EMG. Le Nerf Périphérique est à présent un domaine que j'affectionne tout particulièrement.

Merci pour tes conseils et ton soutien tout au long de ce travail.

Merci pour ta pédagogie, ta sympathie, et ta disponibilité.

C'était un plaisir de travailler avec toi.

A ma famille

A mes parents. Vous m'avez toujours soutenue et avez supporté les moments de panique et les coups durs. Vous avez été une force pour moi. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises. Merci Papa d'être présent pour nous en toute circonstance. Merci Maman d'être cette femme si forte et si sensible à la fois.

A ma petite sœur, Emilie. Tu as veillé sur moi comme une grande sœur pendant toutes ces années d'étude. Merci pour ton si grand cœur, ta bonne humeur et ton humour !

A mon petit frère, Maxime. Mes révisions ont été partagées entre les fous rires de décompression et l'exaspération d'entendre les basses de ta sono à toute heure. Merci d'être devenu cet homme juste et idéaliste.

A mes grands-parents. Merci pour tous ces moments précieux passés à vos côtés, j'ai une chance inouïe de vous avoir.

A ma marraine Florence, mon parrain Thierry, à Renaud et à Christine. Merci pour votre soutien et pour toutes ces si bonnes soirées.

A tous mes oncles et tantes, tous mes cousins et cousines. Merci pour tous ces chaleureux moments en votre compagnie.

A ma cousine, Manon. Du ski à la Slovénie en passant par quelques salles de concert, une complice depuis toujours. Merci d'avoir toujours été là au bon moment.

A Évie, ma copine ou ma cousine, peu importe, depuis si longtemps. Les moments à tes côtés sont toujours remplis de rires (ou de danses).

A mon beau-frère, Pierre. Merci d'avoir accepté de te doucher face à mes fiches de révision. Plus sérieusement, merci pour ta générosité.

A ma belle-sœur, Lorena, si vite embauchée en tant que designeuse de la famille.

A ma belle-famille. Elise, Jean-François, Ségolène et son Maxence. Merci pour votre accueil et votre gentillesse.

A Sylvain.

Une rencontre inattendue, devenue mon soleil au quotidien, mon complice et mon pilier. Merci pour ta joie de vivre communicative, ton grain de folie et tes petites attentions. Merci d'avoir rendu ces 4 années si belles.

Je nous souhaite encore beaucoup de bonheur et d'amour.

A mes amis

A mes amis KKL. Pour toutes ces heures de révisions à vos côtés, toutes ces soirées déjantées ou dans le village de Thiercelieu, le Jean-Claude Bus, et toutes ces belles vacances. Votre amitié est précieuse.

Anna, dite Beauty, pour ce lien si fort qui se maintient à des centaines de kilomètres, pour tous ces souvenirs brésiliens, pour tout ce que tu m'as apporté.

Manon, dite Flét, ma première rencontre en médecine et un pilier tout au long de ces années.

Sylvie, dite Sysy, pour des soirées mémorables et pour tous nos moments de complicité.

Anaïs, dite Pinoof, pour ta spontanéité, et pour cette si belle amitié que nous avons créée.

Anaïs, dite Fossette, pour ton optimisme, et pour cette passion commune qu'est la neurologie.

Pauline, dite Hotbibibi, pour ta bonne humeur et tes talents de danseuse.

Camille, dit Camcam, pour tes limaces ensoleillées mais aussi pour ton oreille attentive.

Marie, dite Glagla, pour ton humour et tes câlins de fin de soirée.

Pierre-Alexandre, dit Pinou, pour tes talents de conteur marseillais.

Matthieu, dit Alberto, pour avoir ambiancé toutes nos soirées.

Vincent, dit VinceClaude, pour tes talents d'animateur/organisateur.

Pierre, dit Bichette, pour ton humour et tes bichettades.

Jordan, dit Jojo, pour ta gentillesse.

Bicou, NicoDell, NicoCucco, Matthieu de Toul, Bribri, Cricri, Lucie, Tiff, Léa et les futurs, qui ont agrandi le cercle avec tant de sympathie et de bonne humeur !

A Myriam et Alicia, mes fidèles amies Ouchterlony, depuis plus de 10 ans. A tous ces rires qui ne s'arrêtent jamais avec vous, à Nancy, Paris ou Grenoble. Vous êtes géniales !

A mes amis découverts et adoptés à Thionville alors que je n'étais encore qu'une bébé interne. Pauline, Claire S, Marine B, Anissa, Christopher, Sorci, Marine D, Gabriel, Martin, Xavier, Rémi, Laura, Claire P, Hélène, Camille... Merci pour votre folie ! Merci Jack !

Aux amis de Sylvain, devenus aussi les miens. Alex, Delphine, Simon, Elodie, Arnaud, Gaëlle, Julie, Alizée, Jonathan, Cécile (et Marin). Merci pour votre accueil, dès le début, dès Barcelone (merci Lisette)...

Aux amis anesthésistes-réanimateurs. Pauline, Pierre, Caroline, Bérangère (Laurent et Arthur), Laura, Thomas, Cécile (*tu es up-gradée*)... Grâce à vous, je connais les mots Dexdor, ECMO et Maastricht 3. Merci d'avoir accepté une neurologue dans votre clan !

Aux amis grenoblois. Nicolas, Cécile, Paul, Mélina et maintenant Agathe, dite Mirabelle. Merci pour ce fabuleux été 2019, et pour la suite.

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai croisées au cours de mon internat

A mes seniors du CHU qui m'ont enseigné la neurologie avec passion dans tous les domaines : Pr Louise TYVAERT, Pr Louis MAILLARD, Pr Luc TAILLANDIER, Pr Sébastien RICHARD, Dr Solène KRYLOFF-FRISMAND, Dr Maud MICHAUD, Dr Lucie HOPES, Dr Sophie PITTION, Dr Guillaume MATHEY, Dr Jean-Christophe LACOUR, Dr Lisa HUMBERTJEAN, Dr Gioia MIONE, Dr Marie BLONSKI, Dr Jean-Pierre VIGNAL, Dr Jacques JONAS, Dr Olivier ARON, Dr Jean-Luc SCHAFF et Dr Irina KLEMINA (*particulièrement merci pour ta gentillesse et ton infaillible soutien*).

A toutes les équipes paramédicales : infirmier(e)s, aide-soignant(e)s, techniciennes d'EEG et d'EMG, kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, secrétaires et cadres, qui font un travail remarquable. Particulièrement merci à Viviane, Nathalie, Gaëlle, Katia, Béatrice et Nicole.

A l'équipe de neurologie d'Epinal : Dr Bernard HUTTIN, Dr Nicolas CARPENTIER, Dr Sébastien DELASSAUX, Dr Alexandrine LARUE, Emeline et Valentin (co-internes de passage), et toute l'équipe paramédicale. Merci de m'avoir appris les bases de la neurologie générale pendant mon 2^e semestre.

A l'équipe de neurologie A de Grenoble qui m'a plongée dans l'univers des Mouvements Anormaux : Pr Elena MORO, Dr Valérie FRAIX (*merci pour ta gentillesse, ta patience et tout ce que tu m'as appris*), Dr Marie FOURNIER, Dr Anna CASTRIOTO, Dr Sara MEONI, toutes les infirmières notamment Marine, Julie, Birgul, et Imane, les aides-soignantes, la cadre hyperactive (Muriel), les kinésithérapeutes (Éric et Justine) et neuropsychologues (Emmanuelle). Plus généralement, merci à l'ensemble des neurologues et co-internes grenoblois qui m'ont accueillie avec beaucoup de bienveillance ! Particulièrement merci à Hélène, Loïc et Lucie, des co-internes de choc ; j'ai adoré travailler avec vous.

A toute l'équipe de neuroradiologie, médecins et manipulateurs radio, en particulier à Dr Emmanuelle SCHMITT (*notre maman à tous*). Merci pour vos enseignements en neuroradiologie, et pour votre gentillesse lorsque je viens à présent vous solliciter en tant que neurologue.

Aux neurologues du cabinet Neurostan : Dr Aurélie SIRI, Dr Nicolaie GOSPODARU, Dr Éric VADIAT, Dr Véronique BRAUN. Merci pour votre accueil, pour votre transmission de savoirs, pour ces longues discussions à propos de patients ou de pêche à la truite ! J'ai beaucoup apprécié ces derniers mois d'internat à vos côtés.

Aux assistants actuels ou partis : Dr Matthieu BONNEROT, Dr Jennifer ROUDIL, Dr Claire CHAGOT, Dr Anne-Laure KAMINSKY. Merci pour votre compagnonnage d'internes à assistants, pour votre sympathie et pour les soirées mojitos !

A tous les internes qui m'ont appris durant l'externat, en particulier Agathe.

A tous les externes qui m'ont aidé au cours de l'internat.

A mes co-internes et amis

A mes amies de promo : Lysiane et Salomé, toujours présentes, en stage ou en soirée. Merci pour votre soutien, vous avez illuminé mon internat ! Chloé, ma future collègue mais surtout my best partner in dance ! Inès, toujours présente pour rire. Pauline, pour tous ces moments à refaire le monde en épiléptologie ou dans un champ de coquelicots... Et Sarah, qui fait presque partie de la promo, merci pour ta zenitude et ton sourire. Nous avons fait régner un girl power sur la neurologie nancéenne et nos journées de DU migraines et céphalées (mais surtout les soirées !) restent un excellent souvenir. Que l'aventure continue ensemble !

A tous mes autres co-internes de neurologie, actuels ou anciens (*je vous aime aussi*) : Mickaël (*merci d'avoir rendu mon premier semestre chantant – Lalaland, rempli de bonne humeur et d'avoir été un confident parfois*), Emmanuelle (*tu as été d'une grande aide lors de mon 1^e semestre*), Arnaud, Marion, Morgan, Hélène, Gabriel, Mathilde, Thomas, Nolwenn, Nicolas, Amory (*notre savant fou préféré*), Jason, Armand, Marian, Pauline D, Guillemette, Clélia, Louisa, Justine, Hajar (*girl power bis*), Sarah L, Auriane, Cécile, Paul et Raphaël. Et aux co-internes de passage chez nous : Carole, Anne-Sophie, Siiri, Rodrigue et Justine.

Merci de rendre chaque journée plus sympathique ! Merci pour tous ces cafés qui ont rendu le relai H milliardaire, pour ces soirées au Phoenix, dans les Vosges, à Strasbourg, Besançon, Dijon et surtout Reims (meilleure soirée Karaoké ever).

A mes co-internes de neuroradiologie : Zhu (*j'ai débuté et fini l'internat à tes côtés, toujours un plaisir !*), Hélène, Dylan, Adrien (*papa Bedri !*), Andréa, Romain, Emeline, Mélissa et Benjamin. Un semestre perturbé mais qui a fait durer le plaisir d'être avec vous !

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	23
INTRODUCTION	24
1. Neuropathies périphériques	24
1.1. Etiologies des neuropathies (Figure 1)	24
1.1.1. Polyneuropathies	24
1.1.2. Mononeuropathies	24
1.1.3. Mononeuropathies multiples	25
1.1.4. Polyradiculoneuropathies	25
1.1.5. Neuronopathies	25
2. Tremblement	27
3. Neuropathies et tremblement	29
3.1. Historique	29
3.2. Prévalence du tremblement dans les neuropathies	30
3.2.1. Neuropathies héréditaires	30
3.2.2. Neuropathies inflammatoires	30
3.2.3. Neuropathies de diverses étiologies	31
3.3. Sémiologie du tremblement neuropathique	32
3.4. Marqueurs associés au tremblement neuropathique	33
3.4.1. Cliniques	33
3.4.2. Électroneuromyographiques	34
3.5. Physiopathologie	35
3.5.1. Physiopathologie du tremblement	35
3.5.2. Hypothèses physiopathologiques du tremblement neuropathique	36
3.6. Traitement du tremblement neuropathique	37
4. Justification de l'étude	39

ARTICLE	40
1. Introduction	40
2. Material and methods	41
2.1. Patient selection	41
2.2. Collected data	42
2.3. Tremor Assessment	43
2.4. Statistical analysis	43
3. Results	44
3.1. Prevalence of tremor in neuropathies	44
3.2. Characteristics of tremulous patients	45
3.2.1. Focus on CIDP	47
3.2.2. Focus on anti-MAG neuropathies	47
3.2.3. Focus on hereditary neuropathies	47
3.2.4. Other neuropathies	48
3.3. Tremor assessment	48
3.4. Correlations with tremor severity assessed by Fahn-Tolosa-Marin Tremor scale	51
3.5. Characteristics of tremor by etiology of neuropathy	54
4. Discussion	55
5. References	59
DISCUSSION	63
1. Apports de l'étude	63
2. Limites de l'étude	68
3. Eléments de physiopathologie	68
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71
ANNEXE : Vidéos	78

LISTE DES ABREVIATIONS

CHQ : Child Health Questionnaire

CIDP : Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

CMT : Charcot-Marie-Tooth

CNS : Central Nervous System

DADS : Distal Acquired Demyelinating Sensory neuropathy

ENMG : Electroneuromyogramme

ET : Essential Tremor

FTM : Fahn-Tolosa-Marin

HNPP : Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies

IGIV : Immunoglobulines intraveineuses

IgM : Immunoglobuline M

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

IVIG : Intravenous Immunoglobulins

MAG : Myelin-Associated Glycoprotein

MMN : Multifocal Motor Neuropathie

MRC : Medical Research Council

MRI : Magnetic Resonance Imaging

NCS : Nerve Conduction Studies

NIS : Neuropathy Impairment Score

NMMBC : Neuropathie Motrice Multifocale à Blocs de Conduction

ONLS : Overall Neuropathy Limitations Scale

PIDC : Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique

POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes

SF36 : The Short Form (36) Health Survey

TE : Tremblement Essentiel

TETRAS : The Essential Tremor Rating Assessment Scale

TPE : Tremblement Physiologique Exagéré

VIM : Ventral Intermediate nucleus

INTRODUCTION

1. Neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques sont des maladies communes dont la prévalence augmente avec l'âge. Il existe peu d'études déterminant leur prévalence exacte, elle a récemment été estimée à 2-3% (1).

Elles sont définies par une atteinte des nerfs périphériques pouvant toucher différentes localisations et selon plusieurs mécanismes. Elles sont en général classées selon 5 grands tableaux cliniques : mononeuropathie, mononeuropathie multiple, polyneuropathie, polyradiculoneuropathie et neuronopathie. Au sein de ces différents tableaux, les mécanismes sous-jacents et donc les étiologies sont multiples.

1.1. Etiologies des neuropathies (Figure 1)

1.1.1. Polyneuropathies

Au sein des polyneuropathies, on distingue les polyneuropathies sensitivomotrices axonales longueur-dépendantes dont les étiologies principales sont idiopathique (essentiellement chez le sujet âgé), métabolique (insuffisance rénale, diabète), toxique (alcool, iatrogénie) et l'amylose. Par ailleurs, on retrouve les polyneuropathies démyélinisantes à prédominance sensitive dont les étiologies principales regroupent les neuropathies à immunoglobuline M (IgM) anti-Myelin-Associated Glycoprotein (MAG) et les neuropathies héréditaires de Charcot-Marie-Tooth (CMT), notamment type 1a.

1.1.2. Mononeuropathies

On retrouve parmi leurs étiologies les mononeuropathies post-traumatiques par compression ou extension d'un tronc nerveux. Très fréquemment, elles sont liées à un syndrome canalaire (compression du nerf médian au carpe, compression du nerf ulnaire au coude...). Elles peuvent être favorisées par certaines affections comme le diabète, les dysthyroïdies ou l'insuffisance rénale chronique. Plus rarement, une mononeuropathie peut être le signe d'une vascularite débutante.

1.1.3. Mononeuropathies multiples

Avec une atteinte principalement axonale, on retrouve le diabète et les vascularites comme premières étiologies des mononeuropathies multiples, appelées également multinévrites. D'autres pathologies, d'origine dysimmunitaire, peuvent donner un tableau de mononeuropathie multiple : la neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction (NMMBC) et le syndrome de Lewis et Sumner.

1.1.4. Polyradiculoneuropathies

Une polyradiculoneuropathie aiguë correspond au syndrome de Guillain-Barré.

Une évolution de plus de 8 semaines définit une polyradiculoneuropathie chronique, de mécanisme dysimmunitaire, ou plus rarement associée à un syndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes), ou secondaire à une maladie systémique tel qu'un lupus érythémateux disséminé. La polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) est la neuropathie dysimmune chronique la plus fréquente, atteignant une prévalence de 2,81/100000 dans la population générale (2). Certaines PIDC, en général sévères et ataxiantes, peuvent être en lien avec des anticorps (anti-contactine-1, anti-neurofascine-155 et anti-neurofascine-186) atteignant les nœuds de Ranvier ou les régions paranodales, définissant les nodo- et paranodopathies.

1.1.5. Neuronopathies

On distingue

- les neuronopathies sensibles, touchant le ganglion rachidien sensitif, dont les étiologies peuvent être paranéoplasiques (notamment à anticorps anti-Hu), associées au syndrome de Gougerot-Sjögren ou bien idiopathiques ;

- des neuronopathies motrices, atteignant le deuxième motoneurone, pouvant principalement résulter d'une intoxication au plomb, d'une infiltration (notamment sur syndrome lymphoprolifératif), ou d'une sclérose latérale amyotrophique.

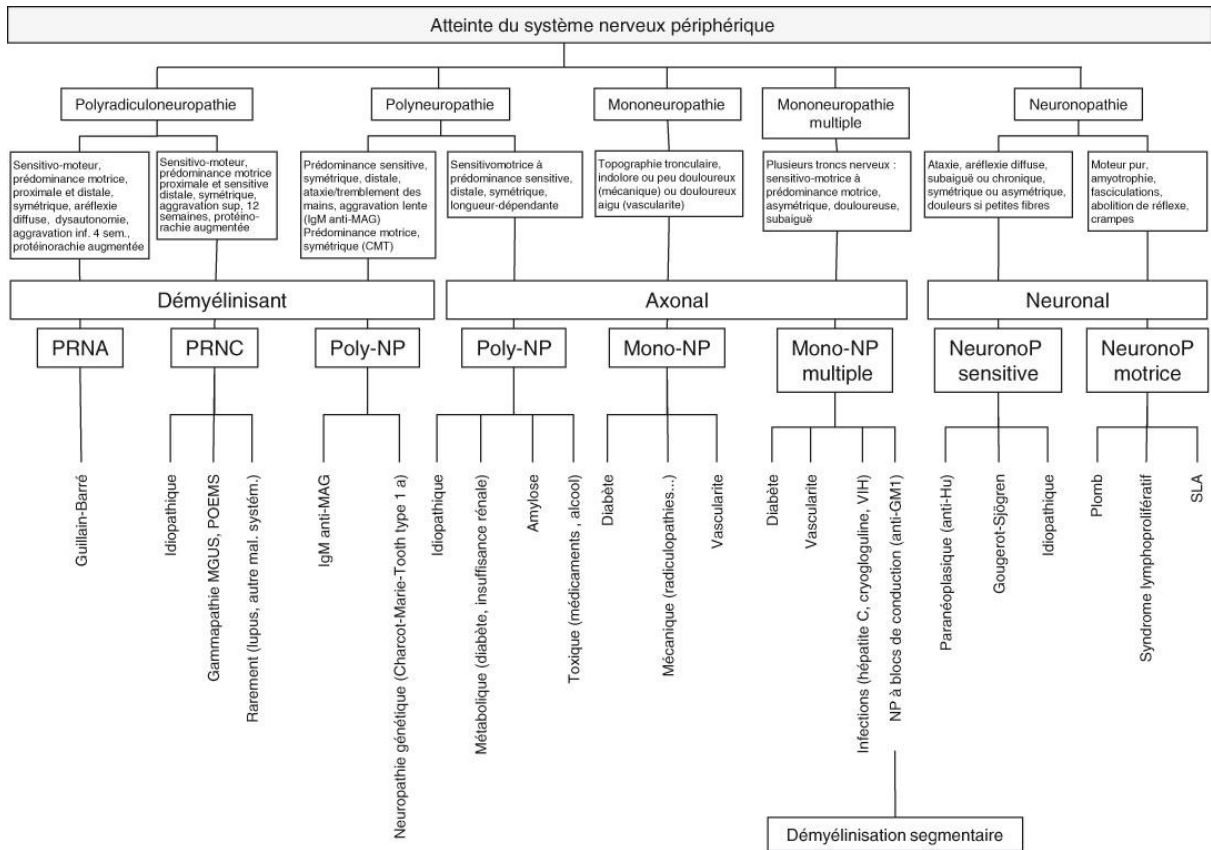


Figure 1. Arbre décisionnel pour le diagnostic des neuropathies périphériques. (Source : CEN, 2019.)

2. Tremblement

Le tremblement est défini par une oscillation rythmique régulière involontaire d'une partie du corps autour d'un point d'équilibre en lien avec une contraction alternative de muscles agonistes et antagonistes (3).

Il peut être classé selon sa topographie, sa fréquence (en Hertz), son mode d'activation (au repos, lors de la posture, à l'action) (4) (Figure 2), la région cérébrale impliquée, la pathologie associée ou les signes neurologiques associés. La dernière conférence de consensus à propos du tremblement, faite en 2018, conseille une approche selon deux axes : les caractéristiques cliniques du tremblement (comprenant les données de l'examen clinique et de l'interrogatoire), et la recherche d'une étiologie sous-jacente (5) (Figure 3). Il est précisé qu'un syndrome selon l'axe 1 peut résulter de différentes étiologies et qu'une étiologie peut donner différents syndromes.

Le tremblement essentiel (TE) est la principale étiologie des tremblements, si nous excluons le Tremblement Physiologique Exagéré (TPE) dont la prévalence est difficile à estimer. La prévalence mondiale du TE est de 0,9%, et peut atteindre environ 5% dans la population âgée de plus de 65 ans (6). Il s'agit d'un tremblement posturo-cinétique dont la fréquence se situe classiquement entre 6 et 12 Hz, touchant les membres supérieurs de manière bilatérale et parfois la tête, la voix ou la mâchoire (5,7,8). L'ingestion d'une petite quantité d'alcool peut améliorer le tremblement de manière transitoire. Quelques facteurs de risque ont été identifiés : l'âge, l'ethnie, un antécédent familial de tremblement essentiel suggérant une composante génétique et probablement certains agents environnementaux tels que les alcaloïdes β -carbolines, le plomb, ou une surconsommation chronique d'alcool (8). Les traitements ayant montré une certaine efficacité sur ce tremblement sont le Propranolol, la Primidone, le Topiramate, les Benzodiazépines, la Gabapentine, les injections de toxines botuliques, la thalamotomie par radiofréquence, Gamma-knife ou ultrasons et la stimulation cérébrale profonde du noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM) (9,10).

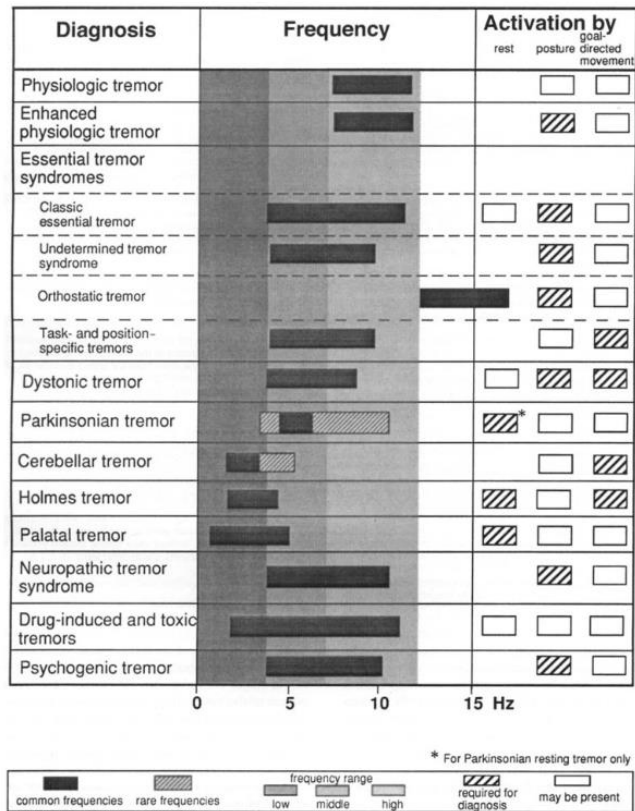


Figure 2. Classification du tremblement d'après Deuschl et al. (4)

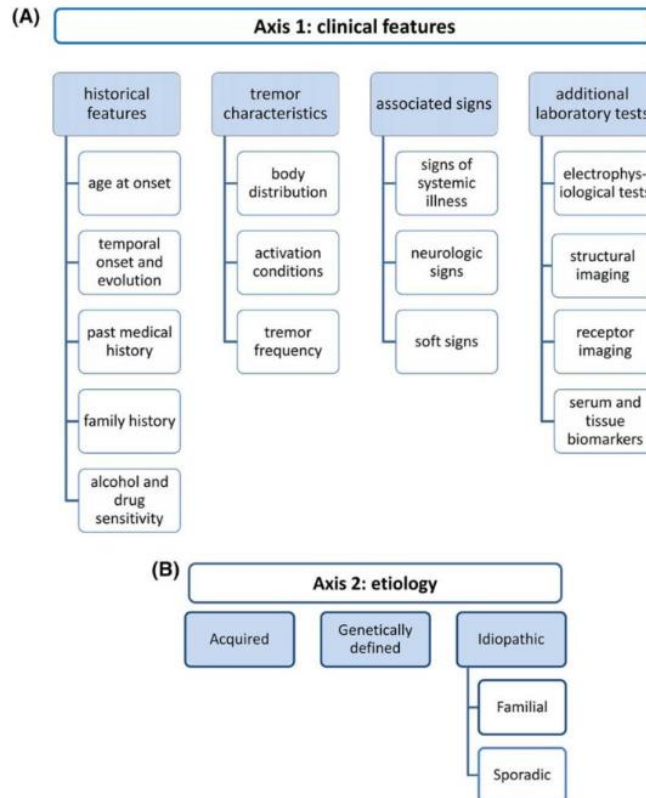


Figure 3. Les deux axes de réflexion : clinique (Axe 1) et étiologique (Axe 2) pour l'évaluation du tremblement, selon Bhatia et al. 2018 (5).

3. Neuropathies et tremblement

3.1. Historique

A la fin du 19^{ème} siècle, les premières descriptions de maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT), nommées initialement « atrophies musculaires progressives distales » puis « neuropathie familiale hypertrophique ou non-hypertrophique », émergeaient. L'association d'un tremblement des membres supérieurs et d'une neuropathie était mentionnée pour la première fois en 1906 par Pierre Marie, chez 2 frères porteurs d'une « névrite hypertrophique progressive de l'enfance ». Le diagnostic histologique avait ensuite été fait en 1910 par Boveri qui retrouvait un aspect en « bulbes d'oignons » sur les biopsies nerveuses (11). En 1926, apparaissait le « syndrome de Roussy Levy », associant des troubles de la marche, des pieds bots, une aréflexie tendineuse généralisée, une légère maladresse des mains et un tremblement chez 2 patients sur 7, avec un début dans l'enfance et un caractère héréditaire dominant (12). Par la suite ce syndrome a pu être identifié comme appartenant au groupe des maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A) (12,13). Mais de nombreux auteurs ont retenu le terme de « syndrome de Roussy Levy » pour désigner les maladies de CMT de type hypertrophique (démýélinisantes) lorsqu'elles sont associées à un tremblement essentiel (14).

Salisachs décrivait, en 1976, sept cas de maladies de CMT « hypertrophiques » (démýélinisantes) associées à un tremblement essentiel, et se posait la question de l'association de ces deux phénotypes. Sont-ils l'expression de deux pathologies génétiques co-existantes ? Sont-ils l'expression de deux phénotypes liés à un même gène muté pouvant s'exprimer indépendamment (tremblement essentiel isolé, CMT isolé) ou conjointement ? Ou le tremblement est-il une conséquence de la neuropathie comme l'avait suggéré Adams *et al.* ? (14)

L'association d'un tremblement intentionnel avec une maladie de CMT de type « non hypertrophique » (axonale), a également été rapportée par Delwaide et Schoenen (15).

Par la suite, la survenue d'un tremblement a été décrite dans les neuropathies inflammatoires (16–19).

3.2. Prévalence du tremblement dans les neuropathies

La prévalence du tremblement chez les patients porteurs d'une neuropathie périphérique varie de 9% (20) à 83% (18) selon les séries, et selon les étiologies.

3.2.1. Neuropathies héréditaires

En 1980, Harding et Thomas retrouvaient, sur une importante cohorte de maladies de CMT, une prévalence du tremblement et/ou ataxie de 39% aux membres supérieurs. Cette prévalence était plus importante parmi les types I que parmi les types II. Cependant l'absence de distinction entre tremblement et ataxie rendait le résultat difficilement interprétable (21). Dans la cohorte de Francisco *et al.* en 1993, 40% des 201 patients porteurs d'une maladie de CMT, et ayant répondu à un auto-questionnaire envoyé par voie postale, rapportaient un tremblement. Ce tremblement prédominait aux mains. 18,5% des patients avaient une amélioration du tremblement avec alcool (10).

Plus récemment, la prévalence du tremblement dans les neuropathies de CMT a été estimée à 48% sur auto-questionnaire, dans l'étude menée en 2015 par Saifee *et al.* (22).

3.2.2. Neuropathies inflammatoires

En 1981, Dalakas décrivait la présence d'un tremblement chez 6 patients sur 25 atteints d'une PIDC. Le tremblement apparaissait dans le même temps que des poussées de la maladie (16). Par la suite, les études trouvaient une prévalence du tremblement dans les PIDC allant de 50 à 80% (23–25). Par ailleurs, les patients séropositifs aux anticorps responsables des nodo-paranodopathies, tels qu'anti-contactine-1, anti-neurofascine-155 et anti-neurofascine-186, ont un surrisque de développer un tremblement (26). Ceux porteurs d'anticorps anti-neurofascine-155 développent 6,71 fois plus de tremblement comparativement aux PIDC séronégatives (27).

De nombreuses études se sont intéressées au tremblement dans les neuropathies associées aux gammopathies monoclonales à IgM, par la suite apparentées aux neuropathies à anticorps anti-MAG. Le tremblement d'intention était présent dans une importante proportion dans les différentes études : chez 10 patients sur 12 dans la série décrite par

Smith *et al.* en 1983, chez 16/33 dans la cohorte de Ellie *et al.* en 1995 et chez 8/13 dans l'étude de Pedersen *et al.* en 1997 (18,19,28). En 2012, Ahlskog *et al.* mettaient en évidence une prévalence de tremblement clinique significativement plus importante chez les patients porteurs d'une polyneuropathie avec IgM liée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (29%) que chez les patients porteurs d'une neuropathie d'étiologie différente (9,2%) (20). Les récentes cohortes de patients porteurs d'une polyneuropathie à anti-MAG trouvent une prévalence de tremblement située entre 15,3% et 76,7% (29–31).

Concernant les neuropathies inflammatoires en général, le tremblement était présent chez 72,2% des patients de l'étude de Pedersen *et al.* (28). En 2013, Saifee *et al.* décrivaient la présence d'un tremblement clinique chez 63% de leurs 43 patients porteurs d'une neuropathie inflammatoire traitée par immunoglobulines intraveineuses (IGIV). L'étude regroupait des patients PIDC, des patients NMMBC et des patients avec polyneuropathie associée à une IgM monoclonale, avec une prédominance de trembleurs dans ce dernier groupe (88% des 7 patients). Pour la seconde fois, un tremblement dans les NMMBC était décrit chez 4/9 patients (56%) (23). Le Forestier *et al.* avaient signalé, en 1997, la présence d'un tremblement de repos des mains chez 3/39 patients porteurs d'une NMMBC (soit 7,7%), sans description très précise de ce symptôme (32).

3.2.3. Neuropathies de diverses étiologies

La seule cohorte étudiant la présence d'un tremblement, chez 89 patients porteurs de différents types de neuropathies, trouvait une prévalence du tremblement de 59,5% lors de l'examen clinique et elle s'élevait à 74% lors de la réalisation d'un enregistrement avec accéléromètre, contre 12% de trembleurs chez les 50 individus contrôles. Cette étude, menée par Wasielewska, rassemblait des polyneuropathies diabétiques, polyneuropathies avec IgM monoclonale, polyneuropathie toxique à l'alcool, neuropathie héréditaire de type CMT1 et des PIDC. Étonnement il n'y avait pas de trembleur dans le groupe des polyneuropathies associées à une IgM monoclonale (25).

3.3. Sémiologie du tremblement neuropathique

Dans les premières études rapportant un tremblement chez des patients porteurs d'une neuropathie héréditaire, le tremblement était décrit comme posturo-cinétique, touchant les membres supérieurs, parfois la voix, ayant des caractéristiques semblables à celles du tremblement essentiel (14,15).

Le tremblement neuropathique est décrit plus précisément par Dalakas *et al.* en 1981 puis en 1984 à propos de patients porteurs d'une PIDC ou d'une neuropathie à IgM monoclonale. Il atteint les membres supérieurs, plutôt en distalité, est symétrique, irrégulier, d'amplitude variable. Sa fréquence est située entre 4 et 11 Hz. C'est un tremblement postural et/ou intentionnel (16,17). La plupart des études réalisées par la suite retrouvent des caractéristiques cliniques et électrophysiologiques similaires, avec notamment une fréquence moyenne du tremblement entre 5 et 6,6 Hz (14,23–25,33).

Le tremblement est parfois présent au repos : 5/16 patients trembleurs avec polyneuropathie à IgM pour Smith *et al.*, 11/27 des neuropathies inflammatoires avec tremblement pour Saifee *et al.*, 64% des neuropathies avec tremblement pour Wasielewska *et al.* (23,25,34). Cette composante au repos est cependant anecdotique dans d'autres études (22,24,28).

Il existe un gradient de fréquence proximo-distal, la fréquence du tremblement des mains étant plus faible que celle des muscles proximaux (33).

Il n'y a pas de variation significative concernant la fréquence ou l'amplitude du tremblement neuropathique lors de l'ajout d'un poids (23,28).

En 1997, l'étude conduite par Pedersen *et al.* étudiait la prévalence et la sémiologie du tremblement à propos de 18 patients ayant une neuropathie inflammatoire. Treize patients avaient des taux d'anticorps anti-MAG très élevés dont 8 étaient trembleurs. Les 5 autres patients présentaient un syndrome de Guillain Barré ou une polyneuropathie démyélinisante d'étiologie inconnue. L'analyse du tremblement montrait chez les patients porteurs d'une neuropathie à anticorps anti-MAG un tremblement de plus grande amplitude, de fréquence significativement plus basse (2,0 à 7,5 Hz), irrégulier, et souvent

asymétrique avec une prédominance de co-contractions des muscles antagonistes sur les données EMG, comparativement au tremblement des autres neuropathies démyélinisantes. La mise en évidence de ces différences interrogeait déjà les auteurs quant à des mécanismes physiopathologiques du tremblement différents en fonction de l'étiologie de la neuropathie. Ils proposaient alors une étude comparant la sémiologie du tremblement sur différents types de neuropathies axonales et démyélinisantes (28).

3.4. Marqueurs associés au tremblement neuropathique

3.4.1. Cliniques

L'étude conduite par Ellie *et al.* en 1995, sur des polyneuropathies associées à une IgM monoclonale, montrait une prévalence de tremblement plus importante lorsque l'atteinte motrice était sévère (5/6) ou modérée (7/16) que lorsque la neuropathie était purement sensitive (4/11 patients) (19).

Cette association entre déficit moteur et tremblement n'était pas retrouvée dans les études suivantes. Au contraire, le score MRC (Medical Research Council) était significativement plus élevé, révélant donc un déficit moteur moins important, chez les trembleurs versus les non-trembleurs dans l'étude de Saifee *et al.* portant sur des patients porteurs de neuropathies inflammatoires (PIDC, polyneuropathie à IgM, NMMBC) (23). Il n'y avait pas de différence significative concernant le déficit moteur dans la cohorte de PIDC de Cao *et al.* En revanche, cette étude montrait une corrélation positive entre sévérité de l'atteinte sensitive (évaluée par le score de sensibilité INCAT – Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) et sévérité du tremblement (évaluée par les échelles de Fahn-Tolosa-Marin (FTM) et TETRAS – The Essential Tremor Rating Assessment Scale) (24).

L'étude de Ahlskog *et al.*, en 2012, trouvait un score NIS (Neuropathy Impairment Score) significativement plus élevé chez les patients porteurs d'une neuropathie avec gammopathie monoclonale à IgM trembleurs que chez les non trembleurs, ce qui suggérait une association entre sévérité de la neuropathie et présence d'un tremblement (20).

Il existe peu de données sur l'impact du tremblement sur la qualité de vie. Il existait une corrélation significative entre le tremblement et les différents domaines du CHQ (Child

Health Questionnaire) chez des enfants avec maladie de CMT (35). Plus récemment, Delmont *et al.* montraient, dans leur étude sur les facteurs impactant la qualité de vie des patients ayant une neuropathie à anti-MAG, une corrélation positive entre le score résumé physique de la SF36 (The Short Form (36) Health Survey) et la sévérité de différents symptômes, notamment le tremblement. Cependant, cette association n'était pas significative en analyse multivariée (31).

3.4.2. Électroneuromyographiques

Certaines associations entre paramètres à l'électroneuromyogramme (ENMG) et tremblement ont été mises en évidence.

Les premières études évoquaient la survenue d'un tremblement plus fréquente lorsque les vitesses de conduction étaient plus lentes (14,36,37). Ce qui expliquerait que le tremblement semble prédominer dans les neuropathies démyélinisantes (38,39). Cependant, il n'a pas été prouvé de corrélation significative entre type de neuropathie (axonale, démyélinisante, mixte) et survenue du tremblement (25).

Smith *et al.* avaient également constaté que les pics de fréquence du tremblement étaient plus bas lorsque les vitesses de conduction étaient plus basses. (18,34)

En 2013, Saifee *et al.* trouvaient une atteinte plus sévère des potentiels d'action motrice et de la vitesse de conduction sensitive du nerf médian chez les trembleurs ayant une neuropathie inflammatoire, comparativement aux patients non trembleurs. Il n'y avait pas de différence significative pour la vitesse de conduction motrice et la latence distale motrice du nerf médian ni pour les latences des ondes F du nerf médian et du nerf ulnaire entre les deux groupes. Cependant, lorsque le tremblement était présent, il existait une corrélation positive entre ondes F des nerfs ulnaire et médian et sévérité du tremblement (évaluée par le score des spirales) (23).

3.5. Physiopathologie

3.5.1. Physiopathologie du tremblement

Le tremblement, selon Deuschl, est lié à la mise en jeu de 4 principes de base : les oscillations mécaniques, les oscillations réflexes, les oscillations centrales et les oscillations liées au dysfonctionnement des systèmes de rétrocontrôle. Ces mécanismes peuvent s'associer selon le type de tremblement, mais en général, l'un d'eux prédomine (39,40).

Les oscillations mécaniques résultent de la contraction de muscles luttant contre la gravité. La fréquence de résonance mécanique d'une articulation est déterminée par l'équation : $\text{Fréquence} = \sqrt{K/\text{Inertie}}$ où K représente le tonus musculaire. Plus la contraction est intense, plus la fréquence est élevée ; plus il y a de poids sur l'articulation, plus la fréquence diminue. Ce principe est à la base du tremblement physiologique exagéré.

Les oscillations réflexes sont liées à la mise en jeu de la boucle spinale du réflexe myotatique. Lors de la réalisation d'un mouvement dans un sens, comme une flexion, il existe un étirement des muscles antagonistes, tels que les extenseurs, générant un stimulus afférent jusqu'aux motoneurones alpha de la moelle épinière, ce qui entraîne une flexion réflexe. Ceci expliquerait que la fréquence du tremblement soit plus faible lorsque la distance de conduction est plus longue (34,39).

Les oscillations centrales pourraient être la conséquence d'une activité rythmique d'un groupe de neurones au sein d'un noyau, comme l'olive inférieure ou le thalamus. La seconde hypothèse serait la production d'oscillations centrales par des boucles, constituées de populations neuronales ou de différents noyaux et de leurs connexions axonales. Ce mécanisme est prédominant dans la genèse du tremblement parkinsonien (41).

Enfin, les oscillations liées au dysfonctionnement des systèmes de rétrocontrôle résulteraient d'une atteinte des centres de contrôle du mouvement, notamment le cervelet, et seraient donc à l'origine d'un tremblement intentionnel. C'est le modèle du tremblement cérébelleux. Lors d'un mouvement volontaire ayant un but, il existe une action d'un muscle agoniste, freiné par le muscle antagoniste, lui-même de nouveau freiné par le muscle agoniste afin d'atteindre précisément la cible. Lorsqu'il existe une lésion cérébelleuse, le

rétrocontrôle des muscles antagonistes est altéré. Mais il semblerait également que ce rétrocontrôle soit en réalité une commande anticipée suite à la détection de l'activité du cortex moteur par le cervelet (39,40).

Les récentes études concernant la physiopathologie du TE sont en faveur d'une atteinte dégénérative des cellules de Purkinje, neurones GABAergiques du cortex cérébelleux. Les oscillations liées au dysfonctionnement des systèmes de rétrocontrôle du cervelet semblent donc être le principal mécanisme responsable du TE (8).

3.5.2. Hypothèses physiopathologiques du tremblement neuropathique

La physiopathologie du tremblement neuropathique reste actuellement incertaine.

L'altération des réflexes spino-myotatiques pourrait être en jeu notamment via l'allongement des vitesses de conduction. Ce qui pourrait expliquer que la fréquence du tremblement est plus faible dans les mains que dans les muscles proximaux chez des patients porteurs d'une polyneuropathie à IgM (23,33,39,40).

Par ailleurs, l'atteinte sensitive liée à la neuropathie est responsable d'informations afférentes erronées qui entraîneraient un dysfonctionnement de la boucle de rétrocontrôle spino-cérébello-thalamo-cortico-spinale (24,37,39,40,42).

De plus, l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde du VIM est nettement en faveur de l'implication de structures cérébrales dans la genèse du tremblement neuropathique (42–48).

Une hyperactivité cérébelleuse bilatérale, à l'action mais également au repos, a été mise en évidence par imagerie fonctionnelle (49). Cette hyperactivité du cervelet est retrouvée dans presque tous les types de tremblement. Il est actuellement difficile de définir si cette hyperactivité précède le tremblement ou bien si elle en est une des conséquences (39). Il a d'ailleurs été montré qu'il existait une dysfonction cérébelleuse chez des patients trembleurs ayant une neuropathie inflammatoire ; cette dysfonction n'était pas retrouvée chez les sujets sains (50). Cependant, ceci n'a pas été confirmé dans une population de patients CMT trembleurs (22). La physiopathologie du tremblement neuropathique pourrait dépendre du type de neuropathie.

Quelques auteurs ont suggéré, dans le cadre des polyneuropathies à IgM/anti-MAG, que l'anticorps pourrait lui-même être responsable du tremblement. Ahlskog, notamment, avait émis cette hypothèse en constatant qu'un tremblement pouvait également survenir chez des patients ayant une polyneuropathie à IgM de profil axonal (18% des trembleurs). Cependant cette étude n'avait pas vérifié le statut immunitaire vis-à-vis des anticorps anti-MAG des patients, certaines polyneuropathies axonales pouvaient être d'association fortuite avec une gammopathie monoclonale à IgM (20). Doneddu *et al.* ont rapporté une aggravation du tremblement à la suite d'une administration de Rituximab chez deux patients porteurs d'une neuropathie à anti-MAG. Ils supposaient alors que le Rituximab avait pu être responsable d'une augmentation de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique favorisant l'activité de l'anticorps directement sur le système nerveux central (SNC) (51).

Enfin, plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité que la neuropathie puisse révéler un tremblement essentiel sous-jacent (14,20).

3.6. Traitement du tremblement neuropathique

Il n'existe en 2020 aucune recommandation sur le traitement du tremblement neuropathique du fait de l'absence d'essai clinique dans ce domaine. Plusieurs traitements ont été essayés de manière empirique, en se basant sur l'efficacité des traitements utilisés dans le tremblement essentiel.

Quelques traitements du tremblement essentiel ont été efficaces sur le tremblement neuropathique pour un nombre limité de patients : Propranolol à la dose de 80 à 120mg, Clonazépam (0,75mg), Primidone ou encore Gabapentine à la dose de 1200 mg (15,17,33,52,53).

La Prégabaline à une dose de 150 à 450mg s'est également montrée efficace pour deux patients : l'un porteur d'une PIDC ayant préalablement essayé la plupart des thérapeutiques recommandées dans le traitement du tremblement essentiel sans succès, le second ayant développé un tremblement dans les suites d'un syndrome de Guillain-Barré qui n'avait pas essayé d'autre thérapeutique (54,55).

Cependant, ces traitements peuvent aussi être totalement inefficaces (23,51,56).

Dans la cohorte de neuropathies inflammatoires de Saifee *et al.*, quelques patients ont reçu Propranolol, Aténolol, Lévodopa, Clonazépam, Trihéxyphénidyl, Topiramate, Gabapentine, Prégabaline, ou Primidone sans ressentir de bénéfice sur le tremblement. Dans cette même étude cependant, 5 patients rapportaient une amélioration du tremblement à la suite du traitement de la neuropathie (par immunoglobulines intraveineuses, chimiothérapie R-CHOP ou rituximab). Le type de neuropathie inflammatoire de ces 5 patients n'était pas précisé (23).

Selon les cas rapportés, l'effet du traitement de la neuropathie (immunomodulateur ou immunosuppresseur) sur le tremblement peut être bénéfique ou aggravant. Busby *et al.* ont constaté une amélioration du tremblement de leur patient porteur d'une polyneuropathie démyélinisante acquise (DADS – Distal Acquired Demyelinating Sensory neuropathy) dans le même temps que l'amélioration des signes cliniques et électroneuromyographiques de la neuropathie, suite à un traitement par corticoïdes per os, échanges plasmatiques puis IGIV (37). Par la suite, Demichelis *et al.* ont rapporté le cas d'une patiente porteuse d'une PIDC à anticorps anti-neurofascine-155 ayant eu une nette amélioration de l'ensemble de ses symptômes, y compris du tremblement, suite à un traitement par Rituximab (57). Au contraire, Doneddu *et al.* ont décrit, en 2017, une aggravation du tremblement suite au traitement par Rituximab chez deux patients porteurs d'une neuropathie à anti-MAG ; l'un a présenté une aggravation de l'ensemble de ses symptômes y compris du tremblement, l'autre a présenté une aggravation du tremblement malgré une amélioration des signes de neuropathie périphérique (51). Cette aggravation sous Rituximab avait déjà été décrite d'après un autre cas de neuropathie à anti-MAG en 2006 (58). Dalakas avait déjà rapporté des effets bénéfiques du traitement immunosuppresseur dans les PIDC alors que son efficacité sur le tremblement semblait bien moins bonne dans les neuropathies liées à une IgM monoclonale (17).

L'utilisation d'injections de toxines botuliques peut également être envisagée pour améliorer le tremblement (56).

Enfin, plusieurs cas de stimulation cérébrale profonde du VIM ont montré une bonne efficacité avec une amélioration de 30 à 70% sur les scores de sévérité du tremblement (42–48).

4. Justification de l'étude

Nous avons constaté au cours de notre pratique clinique, et plusieurs études le confirment, la survenue relativement fréquente d'un tremblement au cours de différents types de neuropathies. La littérature reste peu fournie. Une seule étude rapporte une prévalence de tremblement de 59,5% dans des neuropathies ayant différentes étiologies (25), les autres études ayant centré leurs investigations sur un seul type ou quelques types de neuropathies.

Par ailleurs, il existe peu d'études comparant la sémiologie clinico-électrophysiologique du tremblement neuropathique en fonction du type de neuropathie sous-jacente (28).

Cette étude a donc pour but d'évaluer la prévalence du tremblement déclaré dans les neuropathies chroniques, et dans un second temps sa prévalence au sein des différentes étiologies de neuropathies. Par ailleurs, nous souhaitons rechercher des marqueurs associés au tremblement et décrire les caractéristiques du tremblement neuropathique.

ARTICLE

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF REPORTED TREMOR IN VARIOUS ETIOLOGIES OF NEUROPATHIES: NPTREMOR STUDY.

1. Introduction

Peripheral neuropathies are common (1). Various mechanisms may be involved, and they have many etiologies.

Tremor is also a frequent symptom, with a prevalence of Essential Tremor (ET) around 0,9% in general population (2).

Tremor occurrence in some peripheral neuropathies has been described for more than 100 years. In the first descriptions of Charcot-Marie-Tooth (CMT) diseases, the association with a tremor mimicking essential tremor was reported in some patients and confirmed by several studies finding a prevalence of 35 to 48% (3–7). CMT1A patients were more affected (6,8).

Tremor has been described in other types of neuropathies, especially dysimmune neuropathies, with varying frequency : 50 to 80% for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (9,10), 15 to 80% for neuropathies associated with anti-MAG antibodies (11,12) and 56% for multifocal motor neuropathies with conduction block (MMN) (9).

Most studies focused on a specific population limited to one or a few types of neuropathies to investigate neuropathic tremor. At best, Wasielewska *et al.* studied a population of neuropathies of various etiologies (CIDP, CMT, monoclonal IgM polyneuropathy, diabetic polyneuropathy, and alcoholic polyneuropathy). They showed a prevalence of tremor of 59.5% at clinical examination and 74% at accelerometer recording (13).

Thus, tremor seems to be frequent in neuropathies course but is not sufficiently considered in the follow-up of these patients in current practice whereas it can have a significant impact on quality of life (14). Its physiopathology, risk factors and therapeutic options are still poorly understood.

The objective of this study was to define the prevalence of reported tremor in patients with chronic peripheral neuropathy of known etiology, and secondly tremors' prevalence in the different etiologies of neuropathy.

The secondary objective was to identify factors associated with tremor occurrence in patients with neuropathy and the characteristics of neuropathic tremor.

2. Material and methods

We conducted a descriptive monocentric study in the CHRU of Nancy from December 2018 to March 2020 and prospectively collected various data.

2.1. Patient selection

We included patients over 18 years old, followed in the department of Neurology, with chronic peripheral neuropathy of known causes. These etiologies could be acquired: metabolic, alcoholic, iatrogenic, vitamin deficiency, CIDP or related disorders, MMN, paraneoplastic, infiltrative, idiopathic, or vasculitis; or of hereditary origin, essentially comprising CMT disease and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies (HNPP).

Diagnosis of these neuropathies was made by the neurologist in charge of the patient according to current recommendations after exclusion of differential diagnoses.

Criteria for non-inclusion included age less than 18 years, patients under legal protection, refusal of consent, patients with anterior horn involvement or single radicular, plexic or truncular involvement, Guillain Barré syndromes, and patients with another obvious etiology of tremor.

Consent was collected on a standardized form. Patients agree that their medical data and videos be used for scientific research purposes and education.

2.2. Collected data

Each patient with a proven neuropathy was asked about the presence of a tremor. Only the patient's complain was considered for inclusion as a tremulous or non-tremulous patient. We collected retrospectively data such as age, sex, date of first neuropathic symptoms, date of diagnosis of neuropathy, etiology of the neuropathy, data from the last clinical examination including pallesthesia, sensitivity to the prick allowing us to calculate a modified INCAT sensory score, motor strength via the global MRC score and MRC score in the upper limbs, and functional data via ONLS (15) and mRankin scores.

The INCAT sensory score (16) has been modified by removing the sub-section assessing discriminatory sensitivity, as this data is not available in standardized reports. We calculated the scores out of 16 by adding the vibration sensitivity score (out of 8 - 4 for upper limb and 4 for lower limb) and the prick sensitivity score (out of 8 - 4 for upper limb and 4 for lower limb).

The upper limbs MRC score out of 60 was calculated by adding motor strength scores (from 0 to 5 according to the Medical Research Council) of dorsal interosseous muscles, fingers common extensors, wrist extensors, biceps, triceps, deltoids bilaterally.

The overall MRC score out of 100 was calculated by adding the upper limbs MRC score and motor strength scores of psoas, hamstrings, anterior tibialis, sural triceps bilaterally.

We also collected treatments already received for neuropathy (corticosteroids, intravenous immunoglobulins (IVIG), plasma exchanges, immunosuppressant), results of the last electroneuromyogram performed. We considered upper limb nerve conduction studies (NCS) to be impaired in case of one abnormal NCS except for carpal tunnel syndrome.

2.3. Tremor Assessment

For patients who did report tremor, a routine evaluation of tremor was performed.

This assessment included an in-depth interview which retrospectively collected any family history of tremor, date of onset, location, mode of onset, aggravating factors, ameliorating factors, treatments received for neuropathy, and their possible effect on the tremor, the possible treatments received for tremor and their effectiveness, and other treatments (especially those that may cause iatrogenic tremor).

A clinical examination of tremor, filmed for some patients, was carried out, looking for the location of the tremor, its mode of occurrence with evaluation of resting, postural and kinetic tremor via the finger-nose test and through the Archimedes' spiral test and the test of pouring water into a glass.

The Fahn-Tolosa-Marin (FTM) scale was completed for each patient allowing the collection of functional data in addition to clinical examination data (17).

Finally, patients had an electrophysiological recording of tremor in the upper limbs. It was performed with a triaxial accelerometer transducer attached on the tremoriest finger (defined by clinical examination). Superficial electromyographic electrodes were placed on the carpal flexors and extensors of the wrist. Recording was made during rest, posture and with a weight in the hand. Amplitude was determined by clinical assessment and frequency by visual count of the number of oscillations in one second.

2.4. Statistical analysis

As the groups did not follow a distribution according to the normal distribution, we compared the means via a non-parametric Wilcoxon test and the proportions via a Fischer test when there was two groups, and a non-parametric Kruskal-Wallis test when there was more than two groups. A statistical difference was retained when $p < 0.05$. We calculated the Spearman's rank correlation coefficient to search correlation between two parameters.

3. Results

3.1. Prevalence of tremor in neuropathies

One hundred and fourteen patients were initially included. We had to exclude 8 patients. Of the 106 patients who were studied, 26.4% reported tremor (Figure 1).

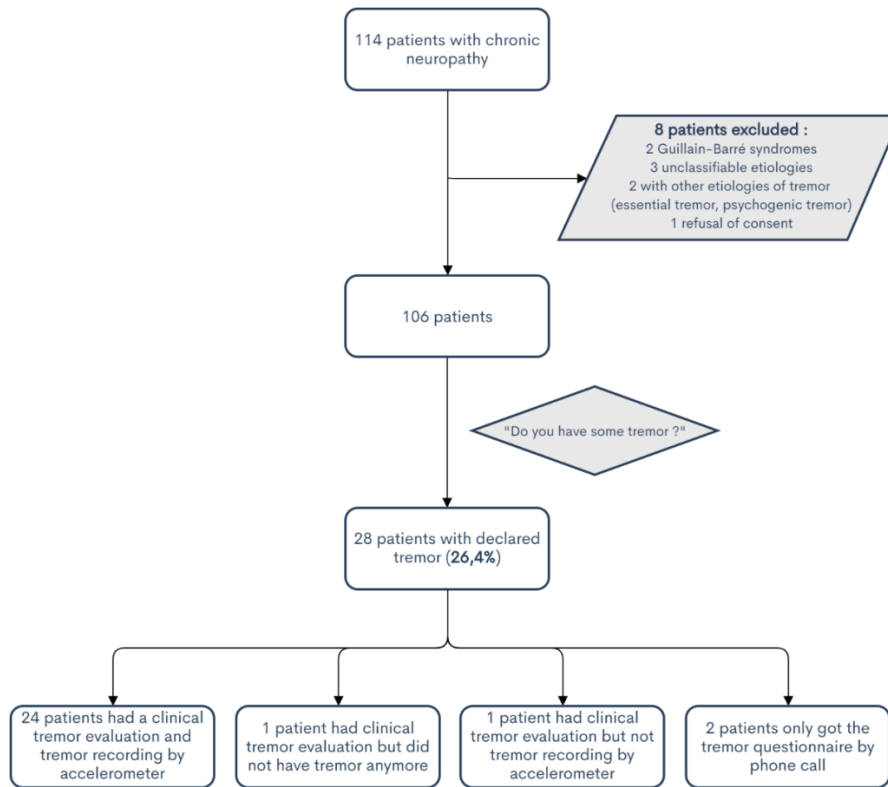


Figure 1. Flow chart

Population was constituted by 31 CIDP or related disorders, 25 hereditary neuropathies, 5 MMN, 9 anti-MAG neuropathies, 3 vasculitis neuropathies, 5 vitamin deficiency neuropathies, 6 metabolic neuropathies, 1 infiltrating neuropathy, 10 idiopathic neuropathies, 5 alcoholic neuropathies, 2 paraneoplastic neuropathies and 3 iatrogenic neuropathies.

Patients reported tremor in 35.5% of CIDP or related disorders, 28% of hereditary neuropathies, 20% of MMN, 55.6% of anti-MAG neuropathies, 33.3% of vasculitis neuropathies, 40% of vitamin deficiency neuropathies, 16.7% of metabolic neuropathies, 100% of infiltrative neuropathy (only 1 patient). Among alcoholic, paraneoplastic, iatrogenic, and idiopathic neuropathies, no patient reported tremor.

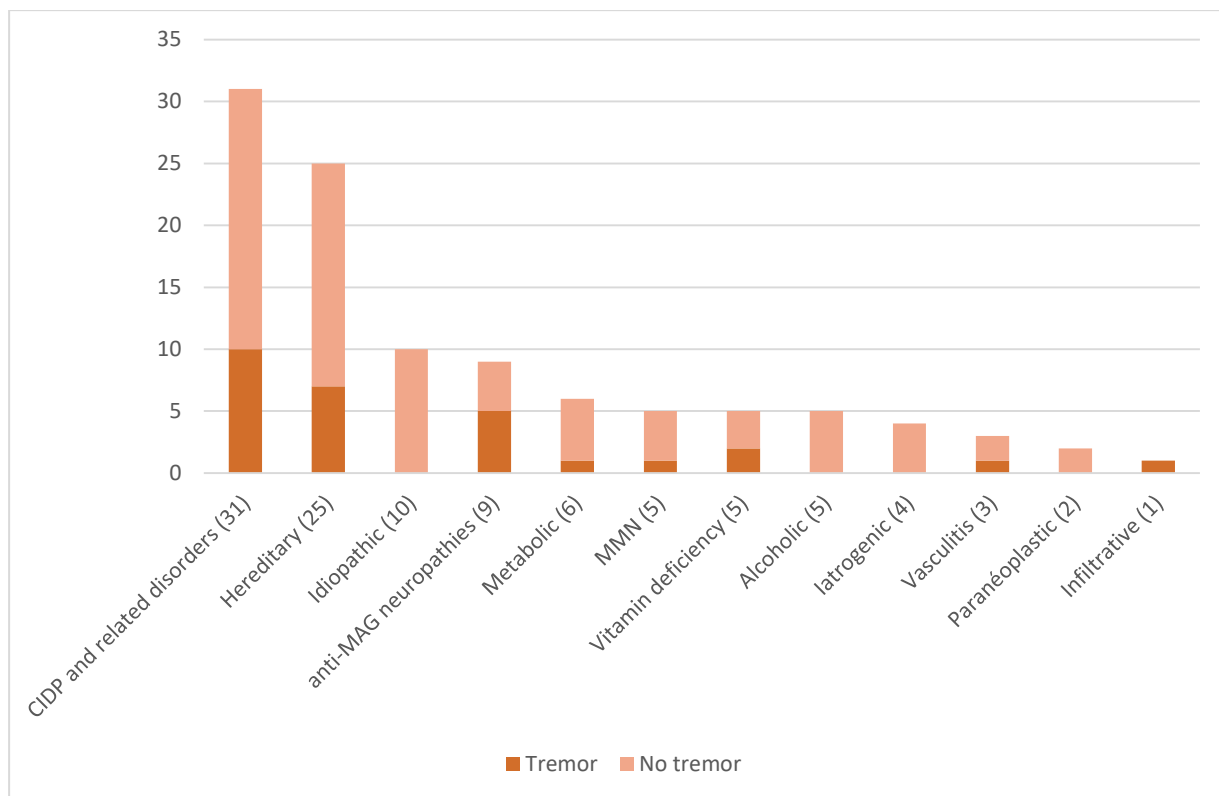


Figure 2. Proportion of tremulous patients by etiology of neuropathy (number of patients for each etiology).

3.2. Characteristics of tremulous patients

Tremulous patients had a significantly longer duration of neuropathy progression of 16.4 years on mean against 10.1 years for non-tremulous patient. The mean modified INCAT sensory score and its subpart assessing pallesthesia was significantly higher for tremulous patient (respectively 5.5/16 and 3.6/8) than for non-tremulous patients (respectively 4.03/16 and 2.8/8). There was no significant difference for pinprick sensibility score between the two groups. The ONLS score was also significantly higher for tremulous patients (3.93/12) than for non tremulous patients (2.6/12). There was a significantly higher proportion of impaired upper limb sensitive NCS in the tremor group (96%) than in the non-tremor group (72%). There was no significant difference between the two groups for sex, mean age at inclusion, mean overall MRC score, mean upper limb MRC score, mean mRankin score and proportion of impaired upper limb motor NCS. (Table 1).

Table 1. Comparison of characteristics between tremulous and non-tremulous patients.

	No tremor (n= 78)	Tremor (n= 28)	<i>p</i>
Sex			0.66
Men	46 (59%)	18 (64%)	
Women	32 (41%)	10 (36%)	
Mean age at inclusion (years)	59.5	65	0.1
Mean duration of neuropathy progression (years)	10.1	16.4	0.047
Mean overall MRC score (/100)	94.78	93.8	0.8
Mean upper limb MRC score (/60)	57.7	57.7	0.74
Mean modified INCAT sensory score (/16)	4.03	5.5	0.037
<i>Mean pallesthesia score (/8)</i>	2.8	3.6	0.028
<i>Mean pinprick sensibility score (/8)</i>	1.2	1.9	0.2
Mean ONLS score (/12)	2.6	3.93	0.005
Mean mRankin score (/5)	1.69	1.93	0.24
Impaired upper limb motor NCS (%)	46 (59%)	22 (79%)	0.07
Impaired upper limb sensitive NCS (%)	56 (72%)	27 (96%)	0.006

3/28 (CIDP) no longer had tremor between inclusion and tremor specific examination; one of them had only interrogatory by phone call. One CIDP patient had only clinical evaluation but not recording accelerometry. One CIDP patient could not have her clinical and electrophysiological evaluation of tremor because of COVID epidemic but she had an interrogatory by phone call. Finally, 24 patients had the recording accelerometry (Figure 1).

Tremor appeared on average after 10.3 years of neuropathy progression. The mean FTM scale score was 29.7/156 with an important variability from 8/156 for a CIDP patient to 66/156 for a patient with hereditary neuropathy.

Fifteen patients (54%) described an increased tremor with stress, emotion, or fatigue. Five patients reported an improvement of their tremor with alcohol.

Tremor always reached the upper limbs. For 2 CIDP patients, it reached also lower limbs. Two patients had a face tremor especially reaching the eyebrows. Four patients, including the 2 patients with facial tremor, had a slight tongue tremor. Three patients (one CIDP, one hereditary neuropathy and one vasculitis) described a feeling of inner vibration.

3.2.1. Focus on CIDP

For 3 of the 10 CIDP patients, tremor had regressed since their inclusion. The mean duration of neuropathy progression at onset of tremor was 3.25 years for CIDP patients. Four patients began their tremor at onset of CIDP. One patient developed his tremor when he improved his sensitivity and motor function on plasma exchange, which was started due to a relapse of his CIDP. One patient had a tremor improvement when she switched IVIG to take corticosteroids. Before this switch, she had an impairment of upper limb pallesthesia which disappeared with corticosteroids. Three patients described a tremor improvement with IVIG. One patient had a tremor improvement when IGIV were stopped. Testing for anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies was performed for only one patient due to severe, ataxic CIDP with tremor (ONLS = 6; FTM score = 36) and poor response to IVIG; it was negative.

3.2.2. Focus on anti-MAG neuropathies

Patients with anti-MAG neuropathy developed their tremor 6.2 years after neuropathy onset on average. The mean FTM scale score was 36.8/156. 3 patients were no longer being treated with immunotherapy when tremor occurred. The 2 others did not report any efficacy of treatment for neuropathy (Chloraminophen and Rituximab) on their tremor.

3.2.3. Focus on hereditary neuropathies

Tremulous CMT patients were largely represented by CMT1. Repartition of patients is presented in figure 3.

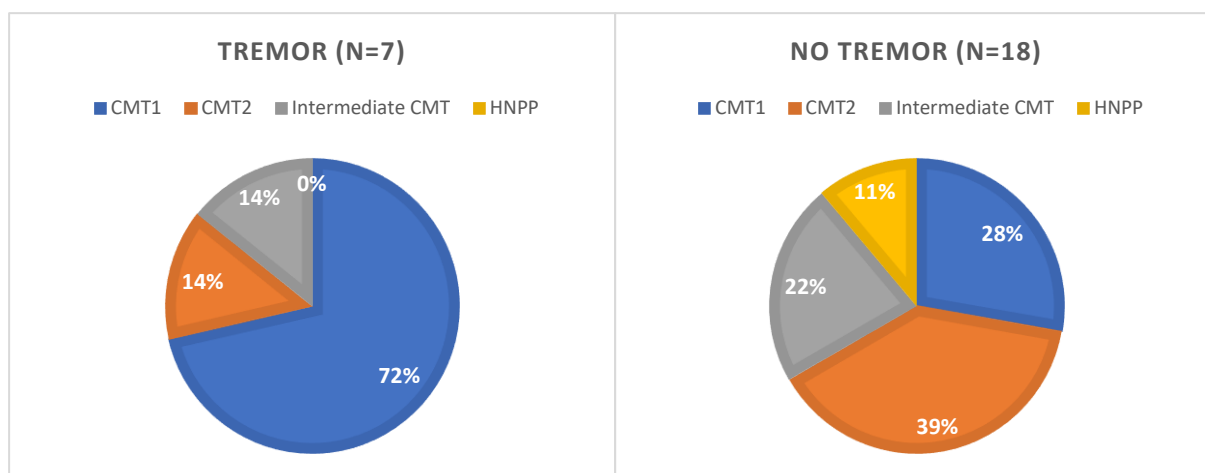


Figure 3. Distribution of hereditary neuropathies.

3.2.4. Other neuropathies

The patient with vasculitis neuropathy described an apparition of her tremor 2 months after beginning of other symptoms (foot paresthesias then hand paresthesias). She observed a slightly improvement with corticosteroid and rituximab treatments.

The MMNBC patient did not report any improvement with IVIG.

3.3. Tremor assessment

Tremor in the upper limbs was asymmetrical for 13 patients (57%). All patients had a posturo-kinetic tremor. Four patients (17.4%) had a rest tremor but relaxation was incomplete for 3 of them.

Oscillations were irregular for 15 patients (62,5%). About anti-MAG neuropathy patients, oscillations appeared regular for 4/5 with outstretched arms (Figure 6; Videos 1-2 – Annex). The fifth had slightly irregular tremor with outstretched arms but more regular tremor in the swordsman's position. One of them had a 5 Hz tremor about 1 centimeter in amplitude, affecting only the thumb-index forceps bilaterally when he wanted to take some little objects; tremor was less important when objects were heavier or when he applied more pressure on the object (Video 3 - Annex).

Oscillations were more irregular for most of the other patients with another cause of neuropathy except for 2 CIDP patients and 2 patients with hereditary neuropathy who have a regular tremor (Figures 7-8; Videos 4-8 - Annex).

Fourteen patients had a distal predominant tremor affecting fingers. Nine patients had an increased amplitude in the swordsman's position.

The addition of weight with arms outstretched produced a variable response on the tremor amplitude: 10 patients maintained the same amplitude of tremor, 7 had an increase in amplitude and 7 had a decrease in amplitude. For half of patients (12/24), there was a decrease of tremor frequency; for 10 patients, it was stable, and for 2 patients, it increased it.

Table 2. Tremor characteristics.

	All neuropathies (28)	Anti-MAG neuropathies (5)	CIDP (10)	MMNBC (1)	Hereditary (7)	Vasculitis (1)	Vitamin deficiency (2)	Infiltrative (1)	Métabolic (1)
Mean duration of neuropathy progression at onset of tremor (years)	9.6	6.2	3.25	29	23.9	0.2	1.75	2	7
Mean duration of tremor progression (years)	6.2	5.6	3	2	15.2	0.5	1.5	1	3
Mean Fahn-Tolosa-Marin scale score /156	29	36.8	23.3 (n=6)	14	32	14	27.5	27	39
Part A /88	8	9	8	5	8.4	2	8	8	9
Part B /36	12.6	17.6	10.3	7	12.7	8	12	11	13
Part C /32	8.3	10.2	5	2	10.9	4	7.5	8	17
Alcohol sensibility	5 (17.9%)	0	2 (20%)	0	3 (42.9%)	0	0	0	0
Accelerometry recording	n=24	n=5	n=6	n=1	n=7	n=1	n=2	n=1	n=1
Mean tremor frequency (Hz)	6.25	5.24	6.56 (n=6)	7.5	6.51	5,9	6.76	6.2	5.8
Number of patients with rest tremor	4 (17.4%)	0	0	0	2 (28.6%)	0	1 (50%)	1 (100%)	0
Number of patients with postural tremor	24 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	7 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Number of patients with kinetic tremor	24 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	7 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Effect of weight loading on tremor amplitude									
- Stability	10	2	2	1	3	1	1	1	
- Increase	7	2	2		1		1		
- Decrease	7	1	2		3				1
Effect of weight loading on tremor frequency									
- Stability	10	1	5		3		1		
- Increase	2	1	0		1		0		
- Decrease	12	3	1	1	3	1	1	1	1

3.4. Correlations with tremor severity assessed by Fahn-Tolosa-Marin

Tremor scale

We found a significant positive correlation between modified INCAT sensory score and FTM scale score (Spearman's rank correlation coefficient = 0.52) (figure 4). There was no correlation between overall or upper limb MRC scores and FTM scale score.

There was also a significant positive correlation between ONLS score and FTM scale score (Spearman's rank correlation coefficient = 0.55) (figure 5). We found a higher correlation coefficient between each subparts score of FTM scale and ONLS score: 0.69 between subpart A score and ONLS score; 0.74 between subpart B score and ONLS score; 0.82 between subpart C and ONLS score.

There was no significant correlation between duration of neuropathy progression and FTM scale score.

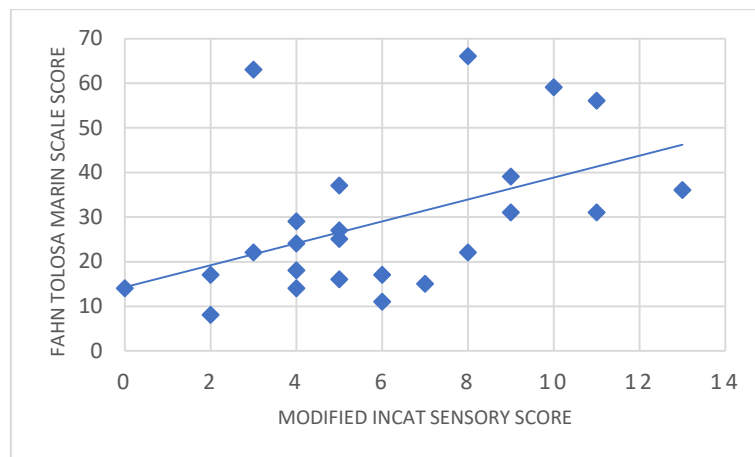


Figure 4. Correlation between modified INCAT sensory score and Fahn-Tolosa-Marin scale score (Spearman's rank correlation coefficient = 0.52; $p < 0.05$).

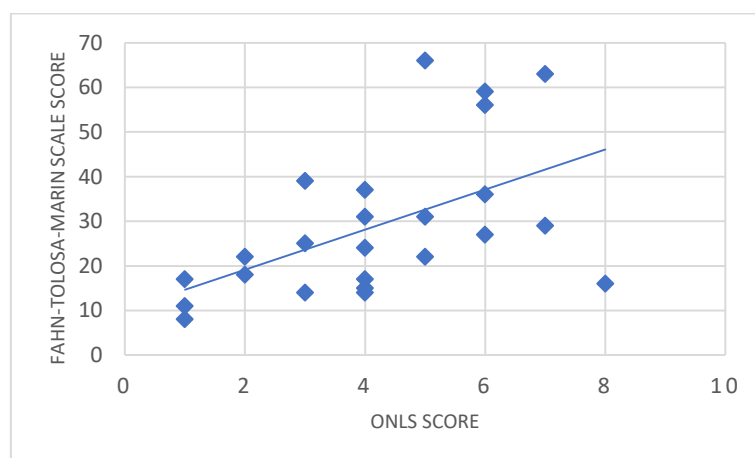


Figure 5. Correlation between ONLS score and Fahn-Tolosa-Marin scale score (Spearman's rank correlation coefficient = 0.55; $p < 0.05$).

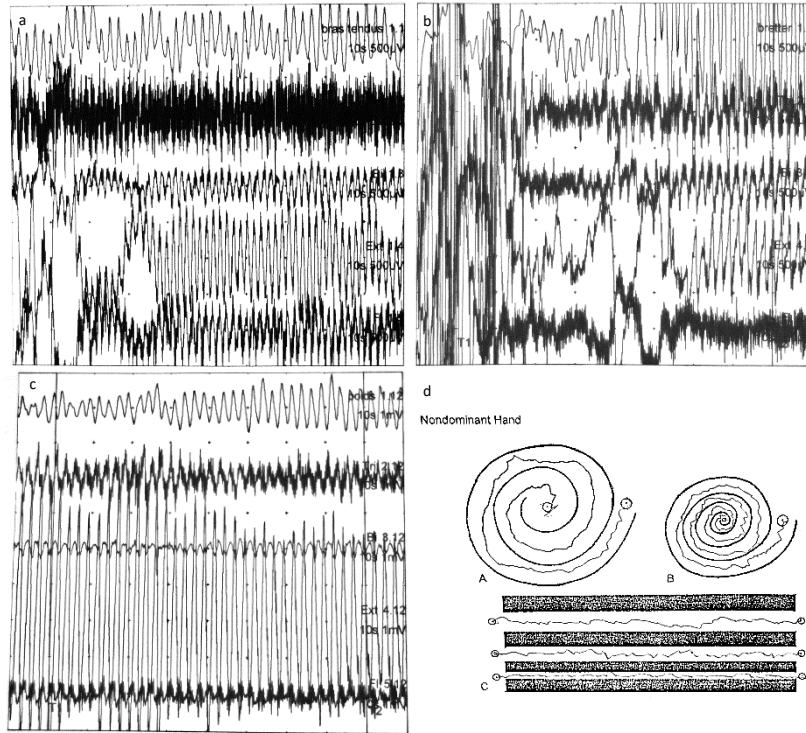


Figure 6. Patient with anti-MAG neuropathy (Video 1 – Annex). Predominant tremor on the left upper limb.

Accelerometry recording on the left index finger:

- (a) With outstretched arms: regular sinusoidal tremor at 5 Hz for an amplitude around 2 cm.
- (b) In the swordsman's position: increased amplitude, same frequency.
- (c) Weight loading: same amplitude, decreased frequency at 4 Hz.
- (d) Spirals with non-dominant hand (left hand).

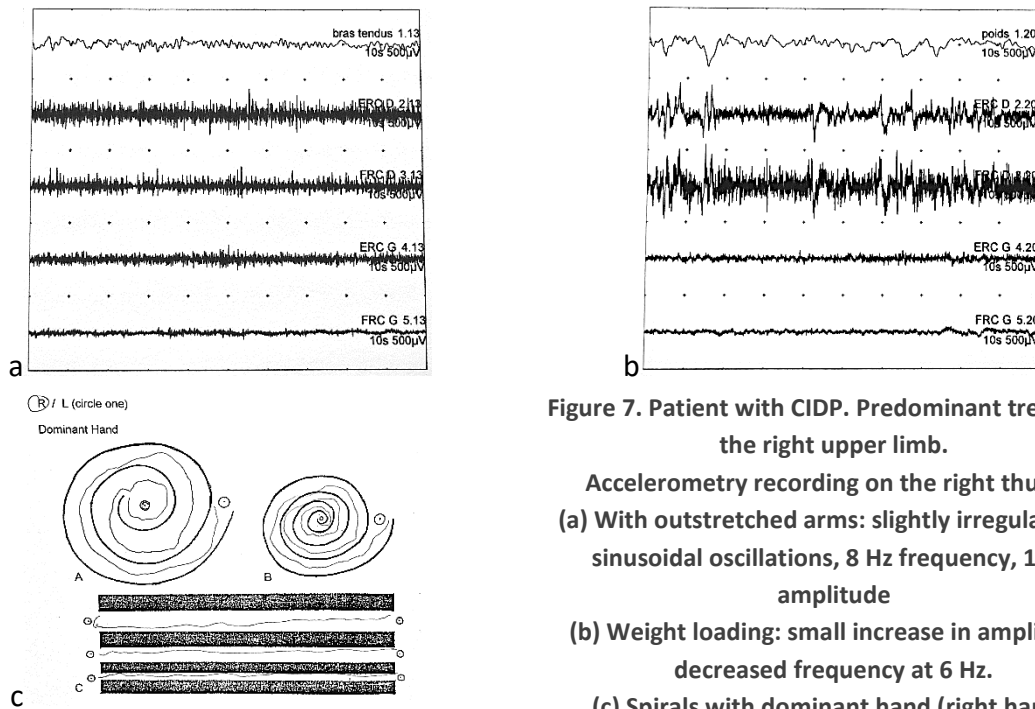


Figure 7. Patient with CIDP. Predominant tremor on the right upper limb.

Accelerometry recording on the right thumb:

- (a) With outstretched arms: slightly irregular non-sinusoidal oscillations, 8 Hz frequency, 1 cm amplitude
- (b) Weight loading: small increase in amplitude, decreased frequency at 6 Hz.
- (c) Spirals with dominant hand (right hand).

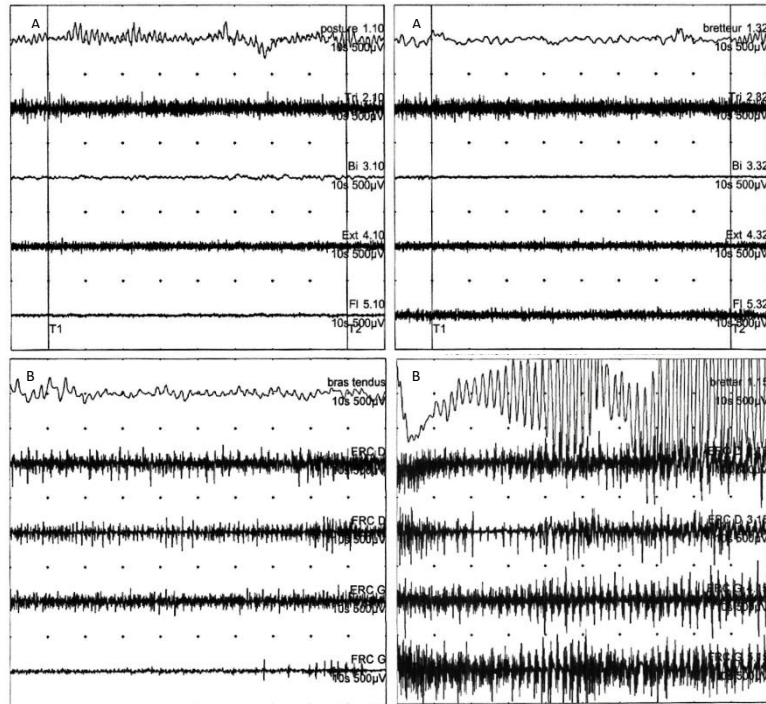


Figure 8. Two patients with CMT neuropathy. Different characteristics of tremor.

Patient A (Video 6 – Annex): Predominant tremor on the left thumb. Accelerometry recording on the left thumb:

On the left: with outstretched arms, slightly irregular sinusoidal tremor at 7 Hz for an amplitude around 0,5 cm. On the right: in the swordsman’s position, hand tremor initially around 0.5-1 cm in amplitude, then resurgence of left thumb tremor of 1 cm in amplitude, at 7 Hz. Not shown: weight loading in the left hand results in a decrease in hand tremor but an increase in left thumb tremor, with a decrease in frequency around 5-6Hz.

Patient B (Video 7 – Annex): Predominant tremor on the left hand. Accelerometry recording on the left index finger:

On the left: with outstretched arms, relatively irregular tremor, between 4 and 5Hz. On the right: in the swordsman’s position, clear increase in tremor amplitude, more regular, at 5Hz. Not shown: weight loading leads to a decrease in amplitude, but same frequency.

3.5. Characteristics of tremor by etiology of neuropathy

We compared some characteristics of the 3 bigger tremulous groups: anti-MAG neuropathies, CIDP and hereditary neuropathies.

Duration of neuropathy progression at onset of tremor was significantly longer for hereditary neuropathies (23.9 years on mean) compared to anti-MAG neuropathies (15.8 years on mean) and CIDP (3.25 years on mean) (Table 2; Figure 9). There was no statistical difference in the total FTM scale score or in the subparts A, B and C (Table 2; Figure 10).

Tremor frequency was significantly lower in anti-MAG neuropathies (5.24 Hz on mean) compared to CIDP (6.56 Hz on mean). There was no significant difference between anti-MAG neuropathies and hereditary neuropathies, and between CIDP and hereditary neuropathies (Table 2; Figure 11).

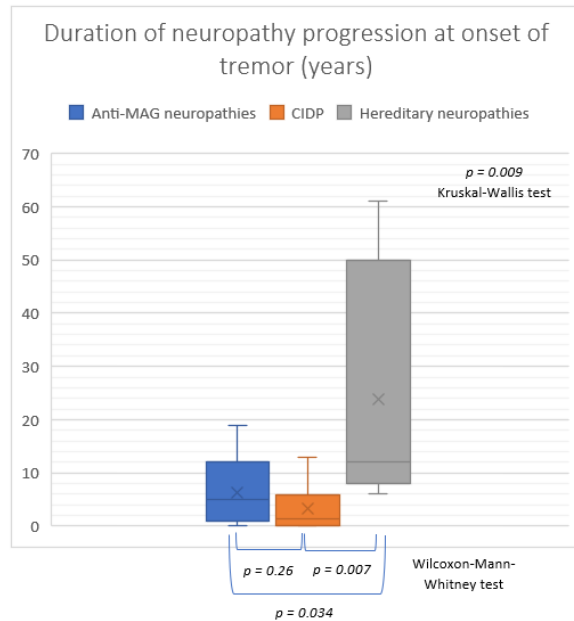


Figure 9. Comparison of duration of neuropathy

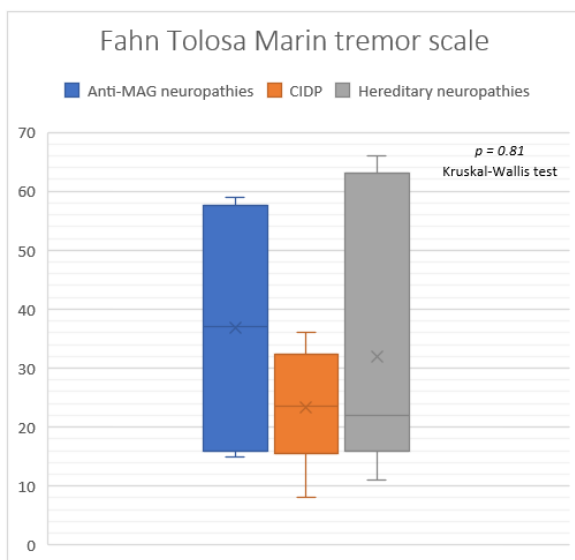


Figure 10. Comparison of total Fahn-Tolosa-

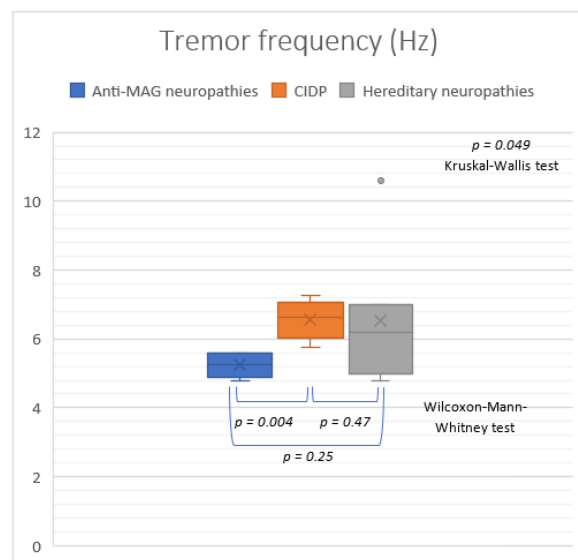


Figure 11. Comparison of tremor frequency

4. Discussion

This study is only the second one to consider presence of tremor in such a wide range of neuropathy etiologies. The first one directed by Wasielewska *et al.* found a neuropathic tremor prevalence of 59.5% (by clinical examination) among 89 patients but only included CIDP, monoclonal IgM polyneuropathy, diabetic polyneuropathy, alcoholic polyneuropathy and CMT1 patients (13). We found a lower neuropathic tremor prevalence of 26.4%. Our choice to consider only the patient's complain rather than recording the entire population may explain partially this difference in results.

About one-third of CIDP patients (35,5%) had tremor, it is less than in precedent studies (9,10,13). This is a prevalence data, but we have seen a variability of tremor presence in the course of disease in some CIDP patients. This can be modulated by CIDP relapse and immunomodulatory therapy. This phenomenon was already described by Dalakas *et al.* and Saifee *et al.* (9,18).

Anti-MAG neuropathies had the highest prevalence of tremor (55.6%), which is consistent with literature data as we have long known that tremor is one of their clinical features (9,18–21).

More than a quarter of hereditary neuropathies presented tremor. This is less than in previous studies that found a prevalence from 40% to 75% in CMT patients, based on postal questionnaires, which could lead to a participation bias (5,7,13). We found a higher prevalence of tremor in CMT1 than in CMT2 patients, like in Harding's study (8).

It is only the third publication about tremor in MMN, with a prevalence of 20% (1/5) against 56% in Saifee's study (9). Le Forestier *et al.* noted 3/ 39 patients with rest tremor only in 1997 (22). It could be interesting to confirm these results through a study on a greater number of MMN.

We have included a small proportion of metabolic, alcoholic, iatrogenic, and idiopathic polyneuropathies although these are the most common causes of neuropathy. This can be explained by our recruitment as an Expert Center for Peripheral Neuropathies, by the collaboration between attending physicians and private neurologists and also because the recommendations of the French High Authority of Health made in 2007 do not

recommend an electroneuromyogram or specialized consultation in front of a typical clinical presentation. Among these etiologies, only one patient with metabolic (diabetic) neuropathy reported tremor evolving for 3 years, and he had an impaired upper limb NCS with distal upper limb hypopallesthesia. It suggests that tremor is more frequent in demyelinating neuropathies. However, we did not examine if tremulous patients had more axonal loss than non-tremulous patients. This question could be the subject of another study.

Furthermore, among vitamin deficiency neuropathies, 40% (2/5 patients) had tremor whereas these are axonal neuropathies. Both had B12 deficiency and one had also B9 deficiency. Two hypotheses could explain these. First, these neuropathies frequently and rapidly reach the upper limbs early in their course, and upper limb sensitive NCS are almost always affected in tremulous patients (97%), which was significantly higher than in non-tremulous patients. Furthermore, B12 vitamin deficiency could affect central nervous system (CNS) (23) and tremor could be favored by this impairment. By the way, one of these two tremulous patients had a brain MRI which found a vermian cerebellar atrophy. The other one did not have brain imaging. However, characteristics of their tremor (frequency= 6.76Hz; low amplitude) are not those of a typical cerebellar tremor (24).

The significantly longer duration of neuropathy progression and the higher ONLS score in tremor group are in favor of more severe neuropathy in the tremor group. The tremor severity might be related to the severity of neuropathy, as suggested by the positive correlation between ONLS score and FTM scale score, but the assessment of tremor-related disability is difficult to dissociate from the assessment of disability related to other symptoms of neuropathy.

We found a significant difference for modified sensory INCAT score, and particularly for pallesthesia subpart, and percentage of impaired upper limb sensitive NCS, which were higher for tremor group. These suggest an implication of pallesthesia impairment in tremor generation. We also showed an association between severity of sensitive impairment and tremor severity through positive correlation between modified INCAT sensory score and FTM scale score. This correlation was also reported for tremulous CIDP patients by Cao *et al.* in 2017 (10). This supports the pathophysiological hypothesis that neuropathic tremor is

related to distorted peripheral inputs that disrupts the cerebello-thalamo-cortical motor loop considered as the generator of central oscillations (10,20,25,26).

The mean frequency of tremor for all the 24 patients who had recording accelerometry was 6.25Hz. This is consistent with previous studies (9,10,13,18). Characteristics of neuropathic tremor have much in common with those of ET as it was already noted (12) but it is more irregular in amplitude and in frequency, and the tremor frequency tends to be lower. It can neither be considered as a variant of Enhanced Physiological Tremor because of the lower frequency of tremor. The motor deficit could individually play a role in the irregularity of the tremor due to muscle fatigability, according to the equation: $\text{frequency} = \sqrt{K/\text{inertia}}$ where K represents muscular tonus (25).

Our series found a significant difference in tremor frequency between anti-MAG neuropathies (5.24 Hz on mean) and CIDP (6.56 Hz on mean), which confirms Pedersen's results in 1997 (21). The existence of a specific tremor pattern in anti-MAG neuropathies could result from a different pathophysiology. We could think that the anti-MAG antibody would have a direct action on the CNS, notably the cerebellum, as suggested by Zis *et al.* when they described 5 cases of cerebellar ataxia linked to a high level of anti-MAG antibodies with a good response to Rituximab (27). However, the absence of other cerebellar symptoms in our patients is not in favour of an overall cerebellar involvement, but possibly of a more specific area. Some studies have already shown that MAG antibodies can recognize some epitopes in the CNS but with no clinical correlation currently (28,29). Similarly, antibodies to neurofascin-155 may act on the CNS, including Purkinje cells, based on studies in mouse brains (30,31). We need more studies with in vivo testing, spectroscopy, or functional imaging in anti-MAG tremulous patients to understand this pathophysiology better.

The tremor frequency spectrum was wider, from 4.8 Hz to 10.6 Hz, in hereditary neuropathies. Moreover, two patients with CMT1A had voice tremor and for one, also eyebrows, tongue, and head tremor. For both, there was a sensitivity to alcohol. We could think that presence of voice or head tremor is an argument to a diagnosis of ET. But we could also think that CMT patients have a more important risk to develop ET as described by Cardoso *et al* (5). However, presence of head and voice tremor was already noted in an anti-neurofascin-155 positive CIDP patient with improvement after immunotherapy treatment

(32,33). One of our CIDP patient had also an eyebrow tremor in addition to his upper limb tremor (Video 5 – Annex). So, it is still complicated to differentiate an ET from a neuropathic tremor in patients with neuropathy. Neuropathy maybe could aggravate an associated ET in these patients.

Finally, we observed that tremor could be associated with a major handicap, with scores on the FTM scale sometimes higher than 60/156. We should look for tremor in any patient with neuropathy. This symptom could be considered in therapeutic decisions, especially in inflammatory neuropathies, although the efficacy of immunomodulating treatments is not always found (9,34–36). Furthermore, research into effective symptomatic treatments would be necessary and clinical trials could be carried out, for example by testing effective treatments in ET in the first instance.

5. References

1. Horlings CGC, Rath J, Finsterer J, Wanschitz JV, Löscher WN. Laboratory Tests for Neuropathies: What to do and to Avoid. *JND*. 2 juin 2020;7(3):279-86.
2. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 15 avr 2010;25(5):534-41.
3. Plante-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Lacroix C, Lapresle J, Said G. The Roussy-Lévy family: From the original description to the gene. :29.
4. Barbieri F, Filla A, Ragno M, Crisci C, Santoro L, Corona M, et al. Evidence that Charcot-Marie-Tooth disease with tremor coincides with the Roussy-Levy syndrome. *Can J Neurol Sci*. nov 1984;11(S4):534-40.
5. Cardoso FEC, Jankovic J. Hereditary motor-sensory neuropathy and movement disorders. *Muscle Nerve*. sept 1993;16(9):904-10.
6. Lousa M, Vázquez-Huarte-Mendicoa C, Gutiérrez AJ, Saavedra P, Navarro B, Tugores A. Genetic epidemiology, demographic, and clinical characteristics of Charcot-Marie-tooth disease in the island of Gran Canaria (Spain). *J Peripher Nerv Syst*. mars 2019;24(1):131-8.
7. Saifee TA, Pareés I, Kassavetis P, Kaski D, Bronstein AM, Rothwell JC, et al. Tremor in Charcot-Marie-Tooth disease: No evidence of cerebellar dysfunction. *Clinical Neurophysiology*. sept 2015;126(9):1817-24.
8. Harding AE, Thomas PK. THE CLINICAL FEATURES OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY TYPES I AND II. *Brain*. 1980;103(2):259-80.
9. Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MPT, Katschnig P, Kassavetis P, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2013;84(11):1282-7.

10. Cao Y, Menon P, Ching-Fen Chang F, Mahant N, Geevasinga N, Fung VSC, et al. Postural tremor and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Qualification of Tremor in CIDP. *Muscle Nerve*. mars 2017;55(3):338-43.
11. Svahn J, Petiot P, Antoine J-C, Vial C, Delmont E, Viala K, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2018;89(5):499-505.
12. Smith IS, Kahn SN, Lacey BW, King RHM, Eames RA, Whybrew DJ, et al. CHRONIC DEMYELINATING NEUROPATHY ASSOCIATED WITH BENIGN IGM PARAPROTEINAEMIA. *Brain*. 1983;106(1):169-95.
13. Wasielewska A, Rudzińska M, Tomaszewski T, Banaszkiwicz K, Wójcik-Pędzwiatr M, Dec-Cwiek M, et al. Tremor in neuropathies of different origin. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2013;47(6):525-33.
14. Burns J, Ramchandren S, Ryan MM, Shy M, Ouvrier RA. Determinants of reduced health-related quality of life in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*. 24 août 2010;75(8):726-31.
15. Graham RC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 18 mai 2006;77(8):973-6.
16. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meche FGA, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology*. 22 févr 2000;54(4):943-9.
17. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu S-C, Hulihan J, TRS Study Group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord*. 30 avr 2007;22(6):833-8.
18. Dalakas MC. Tremor as a Feature of Chronic Relapsing and Dysgammaglobulinemic Polyneuropathies: Incidence and Management. *Arch Neurol*. 1 juill 1984;41(7):711.
19. Ahlskog MC, Kumar N, Mauermann ML, Klein CJ. IgM-monoclonal gammopathy neuropathy and tremor: A first epidemiologic case control study. *Parkinsonism & Related Disorders*. juill 2012;18(6):748-52.

20. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, Thompson PD, Rothwell JC, Thomas PK, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain*. 1996;119(3):789-99.
21. Pedersen S et al. Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. 1997;7.
22. Forestier NL, Chassande B, Moulonguet A, Maisonobe T, Schaeffer S, Birouk N, et al. Neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction. 2020;9.
23. Souza A de, Moloï MW. Involuntary movements due to vitamin B₁₂ deficiency. *Neurological Research*. déc 2014;36(12):1121-8.
24. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society: IPMDS Task Force on Tremor Consensus Statement. *Mov Disord*. janv 2018;33(1):75-87.
25. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. juin 2001;24(6):716-35.
26. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord*. mars 2002;17(S3):S41-8.
27. Zis P, Rao DG, Hoggard N, Sarrigiannis PG, Hadjivassiliou M. Anti-MAG associated cerebellar ataxia and response to rituximab. *J Neurol*. janv 2018;265(1):115-8.
28. Matà S, Ambrosini S, Mello T, Lolli F, Minciacchi D. Anti-myelin associated glycoprotein antibodies recognize HNK-1 epitope on CNS. *Journal of Neuroimmunology*. juill 2011;236(1-2):99-105.
29. Morise J, Takematsu H, Oka S. The role of human natural killer-1 (HNK-1) carbohydrate in neuronal plasticity and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. oct 2017;1861(10):2455-61.
30. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1 mars 2016;86(9):800-7.

31. Garcia J, Tchikviladze M, Evrard S, Wang A, Lapergue B, Auliac S, et al. Paranodopathie à anticorps anti-neurofascine 155 : atteinte conjointe du système nerveux central et périphérique. À propos d'un cas et revue de la littérature. *Pratique Neurologique - FMC*. sept 2017;8(3):156-60.
32. Briani C, Salvalaggio A, Ruiz M, Cacciavillani M, Rinaldi F, Callegari I, et al. Tongue tremor in neurofascin-155 IgG4 seropositive chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Journal of Neuroimmunology*. mai 2019;330:178-80.
33. Painous C, López-Pérez MÁ, Illa I, Querol L. Head and voice tremor improving with immunotherapy in an anti-NF155 positive CIDP patient. *Ann Clin Transl Neurol*. avr 2018;5(4):499-501.
34. Busby M, Nithi K, Mills K, Donaghy M. The tremor associated with non-paraproteinaemic acquired demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neurology*. 1 avr 2003;250(4):486-7.
35. Demichelis C, Franciotta D, Cortese A, Callegari I, Serrati C, Mancardi GL, et al. Remarkable Rituximab Response on Tremor Related to Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in an Antineurofascin155 Immunoglobulin G4-Seropositive Patient: Rituximab response in anti-NF155 IgG4 CIDP. *Mov Disord Clin Pract*. sept 2018;5(5):559-60.
36. Doneddu PE, Kazmi M, Samuel M, Mahdi-Rogers M, Hadden RDM. Deterioration of tremor after treatment with rituximab in anti-MAG neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*. févr 2017;373:344-5.

DISCUSSION

1. Apports de l'étude

Notre étude n'est que la deuxième à évaluer la présence d'un tremblement dans un éventail aussi large d'étiologies de neuropathies. La première, dirigée par Wasielewska *et al.*, avait trouvé une prévalence de tremblement neuropathique de 59,5% (à l'examen clinique), parmi 89 patients, mais n'incluait que des patients atteints de PIDC, de polyneuropathies liées à une IgM monoclonale, de polyneuropathies diabétiques, de polyneuropathies alcooliques et de CMT1 (25). Nous avons constaté une prévalence du tremblement neuropathique plus faible, de l'ordre de 26,4 %. Notre choix de ne considérer que la plainte du patient, plutôt que d'enregistrer la totalité des patients porteurs d'une neuropathie, peut expliquer en partie cette différence de résultats.

Parmi les PIDC, 35,5 % des patients présentaient un tremblement. Ce qui est également plus faible que dans les études précédentes (23–25). Il s'agit d'une donnée de prévalence, mais nous avons constaté que la présence du tremblement pouvait varier au cours de la maladie. En effet, certains patients avaient constaté une amélioration voire une disparition de leur tremblement entre la date d'inclusion et la consultation dédiée à l'analyse du tremblement. Cette variabilité peut être liée à une rechute de la PIDC et/ou à l'administration des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, comme l'avaient déjà décrit Dalakas et Saifee (17,23). Le risque de développer un tremblement est probablement plus élevé en considérant toute la durée d'évolution de la PIDC.

Les neuropathies à anti-MAG avaient la plus grande prévalence de tremblements (55,6 %), ce qui est conforme aux données de la littérature, considérant que le tremblement est l'une de leurs caractéristiques cliniques (17,20,23,28,33).

Plus d'un quart des neuropathies héréditaires rapportaient un tremblement. C'est moins que dans les précédentes études qui avaient trouvé une prévalence de 40 à 75% chez les patients atteints de CMT. Deux de ces études avaient été réalisées sur la base de questionnaires envoyés par voie postale, ce qui pourrait conduire à un biais de participation (22,25,59). Par ailleurs, nous avons trouvé une prévalence de tremblement plus élevée chez

les patients CMT1 que chez les patients CMT2, comme dans l'étude de Harding (21). Ceci conforte l'idée que le tremblement est plus fréquent dans les neuropathies démyélinisantes.

Il s'agit seulement de la troisième publication rapportant un tremblement dans les NMMBC, avec une prévalence de 20% (1/5) contre 56% dans l'étude de Saifee (23). Le Forestier *et al.* avaient noté en 1997 que 3/39 patients avaient un tremblement de repos, sans description précise de ce symptôme (32). Il pourrait être intéressant de confirmer ces résultats par une étude portant sur un plus grand nombre de NMMBC.

Nous avons inclus une petite proportion de polyneuropathies métaboliques, alcooliques, iatrogènes et idiopathiques, bien qu'elles soient les causes les plus courantes de neuropathie. Cela s'explique par notre recrutement en tant que Centre Expert de Neuropathies Périphériques, par la collaboration entre médecins traitants et neurologues libéraux et également en raison des recommandations de la Haute Autorité de Santé française faites en 2007, qui ne recommandent pas la réalisation d'un électroneuromyogramme ou d'une consultation spécialisée devant une présentation clinique typique. Parmi ces étiologies, un seul patient atteint de neuropathie métabolique (diabétique) a déclaré avoir un tremblement évoluant depuis 3 ans dans notre étude. Il présentait une atteinte des conceptions nerveuses sensibles aux membres supérieurs avec hypopallesthésie distale des membres supérieurs, ce qui est un marqueur associé au tremblement neuropathique. Cette si faible proportion de patients trembleurs parmi les neuropathies axonales suggère que le tremblement est plus fréquent dans les neuropathies démyélinisantes, comme cela a déjà été précisé par plusieurs auteurs (21,38,39). Cependant, nous n'avons pas regardé si les patients souffrant de tremblement présentaient une perte axonale plus importante que les autres. Cette question pourrait faire l'objet d'une autre étude.

Par ailleurs, parmi les neuropathies carencielles, 40% (2/5 patients) avaient des tremblements alors qu'il s'agit de neuropathies axonales. Tous deux présentaient une carence en vitamine B12 et l'un d'entre eux présentait également une carence en vitamine B9. Deux hypothèses pourraient expliquer l'apparition d'un tremblement. Premièrement, les neuropathies par carence en vitamine B12 atteignent fréquemment et rapidement les membres supérieurs au début de leur évolution. Notre étude a montré que les conceptions nerveuses sensibles aux membres supérieurs sont presque toujours affectées chez les

patients souffrant de tremblements (97%), ce qui était significativement plus élevé que chez les patients ne souffrant pas de tremblements, de même que l'atteinte sensitive clinique qui était significativement plus importante chez les trembleurs. Nous pouvons donc imaginer que l'atteinte sensitive aux membres supérieurs est un des facteurs expliquant le tremblement dans les neuropathies par carence en vitamine B12. De plus, une carence en vitamine B12 pourrait affecter le système nerveux central, notamment le cervelet, et le tremblement pourrait être favorisé par cette atteinte (60). D'ailleurs, un des deux patients atteints de tremblement avait eu une IRM cérébrale qui avait révélé une atrophie cérébelleuse vermienne. L'autre n'avait jamais eu d'imagerie cérébrale. Cependant, les caractéristiques de leur tremblement (fréquence = 6,76 Hz ; faible amplitude) ne sont pas celles d'un tremblement cérébelleux typique (5,38).

La durée significativement plus longue de la progression de la neuropathie et le score ONLS plus élevé dans le groupe des trembleurs sont en faveur d'une neuropathie plus sévère chez les trembleurs. La sévérité du tremblement pourrait être liée à la sévérité de la neuropathie, comme le suggère la corrélation positive entre le score ONLS et le score de l'échelle de FTM. Le retentissement est parfois majeur, avec des scores parfois supérieurs à 60/156 sur l'échelle Fahn-Tolosa-Marin. Cependant, l'évaluation de l'impact fonctionnel du tremblement reste difficile à distinguer de l'impact fonctionnel lié aux autres symptômes de la neuropathie. Il pourrait donc être intéressant de créer une nouvelle échelle d'évaluation clinique et fonctionnelle des neuropathies, en incluant des items relatifs au tremblement.

Nos résultats concernant les atteintes sensibles cliniques (via le score INCAT sensitif modifié) et ENMG, significativement plus importantes chez les trembleurs, suggèrent une implication de l'altération des paramètres sensitifs, notamment de la pallesthésie, dans la génération du tremblement. Nous avons également montré une association entre la sévérité de l'atteinte sensitive et la sévérité du tremblement grâce à une corrélation positive entre le score sensitif INCAT modifié et le score de l'échelle de FTM. Cette corrélation avait déjà été démontrée par Cao *et al.* en 2017 pour les patients trembleurs atteints de PIDC (24). La mise en évidence d'un lien de causalité entre la dégradation des paramètres sensitifs et l'apparition du tremblement nécessiterait la réalisation d'une étude longitudinale

prospective sur des patients porteurs d'une neuropathie. Nous pourrions évaluer l'évolution des paramètres sensitifs, qui peuvent s'améliorer sous traitement dans les neuropathies périphériques, en parallèle de l'évolution du tremblement.

Le seul patient trembleur qui ne présentait pas d'atteinte sensitive clinique ni ENMG était le patient porteur d'une NMMBC. Il existe donc probablement d'autres mécanismes pour expliquer ce tremblement, dont les caractéristiques étaient tout de même compatibles avec un tremblement neuropathique (posturo-cinétique, irrégulier à une fréquence de 7,5 Hz).

La fréquence moyenne du tremblement pour l'ensemble des 24 patients ayant eu un enregistrement avec accéléromètre était de 6,25 Hz. Cette moyenne correspond aux valeurs rapportées dans les études précédentes (17,23–25).

Notre série a trouvé une différence significative concernant la fréquence du tremblement entre les neuropathies à anti-MAG (5,24 Hz en moyenne) et les PIDC (6,56 Hz en moyenne), ce qui confirme les résultats de Pedersen en 1997 (28). Il semble donc exister un pattern de tremblement spécifique aux neuropathies à anti-MAG.

Le spectre de fréquences du tremblement était plus large, de 4,8 Hz à 10,6 Hz, dans les neuropathies héréditaires. De plus, deux patients atteints de CMT1A présentaient un tremblement de la voix et, pour l'un d'eux, également des tremblements des sourcils, de la langue et de la tête. Dans les deux cas, il y avait une sensibilité à l'alcool. Nous pourrions penser que la présence d'un tremblement de la voix ou de la tête est un argument en faveur d'un diagnostic de TE. Mais nous pourrions également penser que les patients atteints de CMT ont un risque plus important de développer un TE, comme le suggéraient Cardoso *et al.* (59). Cependant, la présence de tremblements de la tête et de la voix a déjà été constatée chez un patient atteint de PIDC séropositive à anti-neurofascine-155, avec une amélioration après le traitement par immunothérapie (61,62). Un de nos patients PIDC avait également un tremblement des sourcils en plus du tremblement des membres supérieurs. Il est donc encore compliqué de différencier un TE d'un tremblement neuropathique chez les patients atteints de neuropathie. La neuropathie pourrait aggraver un TE sous-jacent chez ces patients.

Nous avons noté, chez 4 patients, une composante de tremblement au repos. Pour 3 d'entre eux, le relâchement musculaire était incomplet, rendant l'évaluation de repos difficile. Le quatrième patient correspond à l'un des deux patients suscités atteint de CMT1A et d'un tremblement de la voix. Son relâchement musculaire semblait correct. La présence d'un tremblement de repos pourrait s'expliquer par une durée d'évolution ancienne (7 ans), comme on peut le voir chez les patients présentant un TE (7). Cette donnée renforce l'idée que ce patient avait peut-être un TE potentiellement aggravé par sa maladie de CMT. Cependant, la présence d'un tremblement de repos avait été retrouvée chez plusieurs patients dans les précédentes études (23,25,34). Il était notamment présent chez 64% des trembleurs dans l'étude de Wasiewleska *et al.* ; ce chiffre semble tout de même élevé (25).

Nous avons observé, pour quelques patients, une influence du traitement de la neuropathie sur l'amélioration ou l'aggravation du tremblement, ce qui avait déjà été constaté par d'autres auteurs (23,37,51,57).

Quelques traitements symptomatiques du TE avaient été essayés chez quelques-uns de nos patients trembleurs. Trois patients (2 PIDC, 1 CMT) ont constaté une amélioration du tremblement sous Propranolol 40 mg. Un patient PIDC contrôlait son tremblement grâce à l'autohypnose. Un patient a présenté une aggravation du tremblement sous Rivotril. Trois patients ont reçu du Neurontin à des doses non précisées, sans efficacité. La Primidone a été essayée chez une seule patiente CMT, avec une mauvaise tolérance imposant son arrêt. Ces données sont compatibles avec celles de la littérature (15,23,33). Elles soulignent l'importance de rechercher des traitements symptomatiques efficaces dans le tremblement neuropathique et donc de réaliser des essais thérapeutiques.

2. Limites de l'étude

Bien que notre étude soit une des plus grosses cohortes évaluant la prévalence du tremblement, le nombre de patients inclus reste encore insuffisant, notamment pour les analyses en sous-groupe.

Certaines étiologies de neuropathies, telles que les neuropathies infiltratives, les neuropathies paranéoplasiques, les vascularites, ou encore les neuropathies axonales, ne sont pas suffisamment représentées. Il est donc difficile d'interpréter les résultats de prévalence dans ces sous-groupes, et de déterminer d'éventuels patterns de tremblements spécifiques.

La prévalence du tremblement est probablement sous-estimée du fait de l'inclusion des patients en ne prenant en compte que la déclaration d'un tremblement par le patient lui-même, comme nous l'avons déjà évoqué.

Nous n'avons pas pu réaliser d'analyse multivariée pour l'étude des marqueurs associés au tremblement en raison des effectifs faibles.

3. Eléments de physiopathologie

Les caractéristiques du tremblement neuropathique ressemblent à celles du TE, comme cela a déjà été noté (14,15,34), mais il est plus irrégulier en amplitude et en fréquence, et la fréquence du tremblement tend à être plus faible que celle du TE. Il ne peut pas non plus être considéré comme une variante du Tremblement Physiologique Exagéré (TPE) en raison de la fréquence plus faible du tremblement.

L'atteinte sensitive, significativement plus importante chez les trembleurs, et corrélée à la sévérité du tremblement, semble avoir un rôle dans la survenue du tremblement. Cela soutient l'hypothèse physiopathologique selon laquelle le tremblement neuropathique est en partie lié à des afférences périphériques erronées qui perturbent la boucle réflexe cérébello-thalamo-corticale motrice (5,24,33,40).

Par ailleurs, le déficit moteur pourrait individuellement jouer un rôle dans l'irrégularité du tremblement. En effet, si le patient présente une fatigabilité musculaire, une diminution du tonus musculaire pourrait entraîner une diminution de la fréquence transitoirement, selon l'équation : fréquence = $\sqrt{K/\text{inertie}}$ où K représente le tonus musculaire (40).

L'existence d'un pattern de tremblement spécifique dans les neuropathies à anti-MAG pourrait résulter d'une physiopathologie différente. Nous pourrions imaginer que l'anticorps anti-MAG ait une action directe sur le SNC, notamment sur le cervelet, comme le suggèrent Zis *et al.* lorsqu'ils décrivaient 5 cas d'ataxie cérébelleuse associée à un niveau élevé d'anticorps anti-MAG avec une bonne réponse au Rituximab (63). Cependant, l'absence d'autre symptôme cérébelleux chez nos patients n'est pas en faveur d'une implication cérébelleuse globale, mais éventuellement d'une zone plus spécifique. Certaines études ont déjà montré que les anticorps anti-MAG pouvaient reconnaître certains épitopes dans le SNC, mais sans aucune corrélation clinique actuellement (64,65). De même, les anticorps anti-neurofascine-155 peuvent agir sur le SNC, notamment sur les cellules de Purkinje, sur la base d'études menées sur des cerveaux de souris (66,67). D'autres études sont nécessaires, avec de nouveaux tests *in vivo*, de la spectroscopie ou de l'imagerie fonctionnelle chez les patients atteints de tremblements avec neuropathie à anti-MAG pour mieux comprendre cette physiopathologie.

CONCLUSION

Nous avons montré que le tremblement est un symptôme fréquent dans les neuropathies. Il peut survenir dans différents types de neuropathies, avec une prédominance pour les neuropathies à anti-MAG. Il peut avoir un impact fonctionnel important, c'est pourquoi nous devrions rechercher ce symptôme chez tout patient atteint de neuropathie. Il pourrait même être pris en compte dans les décisions thérapeutiques, en particulier dans les neuropathies inflammatoires, bien que l'efficacité des traitements immunomodulateurs ne soit pas toujours évidente. Il serait surtout intéressant de réaliser des essais cliniques à la recherche de traitements symptomatiques efficaces, en testant par exemple les traitements efficaces contre le TE dans un premier temps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Horlings CGC, Rath J, Finsterer J, Wanschitz JV, Löscher WN. Laboratory Tests for Neuropathies: What to do and to Avoid. *J Neuromuscul Dis.* 2 juin 2020;7(3):279-86.
2. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;52(3-4):161-72.
3. Apartis DE. Approche neurophysiologique du tremblement. 2009;20.
4. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord.* 20 oct 2008;13(S3):2-23.
5. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society: IPMDS Task Force on Tremor Consensus Statement. *Mov Disord.* janv 2018;33(1):75-87.
6. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 15 avr 2010;25(5):534-41.
7. Reich SG. Essential Tremor. *Med Clin North Am.* mars 2019;103(2):351-6.
8. Louis ED. Essential tremor and the cerebellum. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 17 juill 2020]. p. 245-58. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641892000160>
9. Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J.* févr 2020;96(1132):84-93.
10. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan E, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord.* juill 2019;34(7):950-8.
11. Bouche P. Histoire des neuropathies périphériques : deuxième partie. *MISE AU POINT.* :7.

12. Plante-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Lacroix C, Lapresle J, Said G. The Roussy-Lévy family: From the original description to the gene. :29.
13. Barbieri F, Filla A, Ragno M, Crisci C, Santoro L, Corona M, et al. Evidence that Charcot-Marie-Tooth disease with tremor coincides with the Roussy-Levy syndrome. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. nov 1984;11(S4):534-40.
14. Salisachs P. Charcot-Marie-Tooth disease associated with "essential tremor". *J Neurol Sci*. mai 1976;28(1):17-40.
15. Delwaide PJ, Schoenen J. Non-hypertrophic familial neuropathy associated with intention tremor. *J Neurol Sci*. janv 1976;27(1):59-69.
16. Dalakas MC, Engel WK. Chronic relapsing (Dysimmune) polyneuropathy: Pathogenesis and treatment. *Ann Neurol*. 1981;9(S1):134-45.
17. Dalakas MC. Tremor as a Feature of Chronic Relapsing and Dysgammaglobulinemic Polyneuropathies: Incidence and Management. *Arch Neurol*. 1 juill 1984;41(7):711.
18. Smith IS, Kahn SN, Lacey BW, King RHM, Eames RA, Whybrew DJ, et al. CHRONIC DEMYELINATING NEUROPATHY ASSOCIATED WITH BENIGN IGM PARAPROTEINAEMIA. *Brain*. 1983;106(1):169-95.
19. Ellie E, Vital A, Steck A, Boiron J-M, Vital C, Julien J. Neuropathy associated with ?benign? anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: Clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol*. 1995;243(1):34-43.
20. Ahlskog MC, Kumar N, Mauermann ML, Klein CJ. IgM-monoclonal gammopathy neuropathy and tremor: A first epidemiologic case control study. *Parkinsonism Relat Disord*. juill 2012;18(6):748-52.
21. Harding AE, Thomas PK. THE CLINICAL FEATURES OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY TYPES I AND II. *Brain*. 1980;103(2):259-80.
22. Saiffee TA, Pareés I, Kassavetis P, Kaski D, Bronstein AM, Rothwell JC, et al. Tremor in Charcot-Marie-Tooth disease: No evidence of cerebellar dysfunction. *Clin Neurophysiol*. sept 2015;126(9):1817-24.

23. Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MPT, Katschnig P, Kassavetis P, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2013;84(11):1282-7.
24. Cao Y, Menon P, Ching-Fen Chang F, Mahant N, Geevasinga N, Fung VSC, et al. Postural tremor and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Qualification of Tremor in CIDP. *Muscle Nerve*. mars 2017;55(3):338-43.
25. Wasielewska A, Rudzińska M, Tomaszewski T, Banaszkiwicz K, Wójcik-Pędziwiatr M, Dec-Cwiek M, et al. Tremor in neuropathies of different origin. *Neurol Neurochir Pol*. 2013;47(6):525-33.
26. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 11 mars 2014;82(10):879-86.
27. Hu W, Xin Y, He Z, Zhao Y. Association of neurofascin IgG4 and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. oct 2018;8(10):e01115.
28. Pedersen S et al. Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. 1997;7.
29. Svahn J, Petiot P, Antoine J-C, Vial C, Delmont E, Viala K, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2018;89(5):499-505.
30. Galassi G, Tondelli M, Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P, Valzania F. Long-term disability and prognostic factors in polyneuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) antibodies. *Int J Neurosci*. 4 mai 2017;127(5):439-47.
31. Delmont E, Hiew FL, Cassereau J, Aubé-Nathier A-C, Grapperon A-M, Attarian S, et al. Determinants of health-related quality of life in anti-MAG neuropathy: a cross-sectional multicentre European study. *J Peripher Nerv Syst*. mars 2017;22(1):27-33.
32. Forestier NL, Chassande B, Moulonguet A, Maisonobe T, Schaeffer S, Birouk N, et al. Neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction. 2020;9.

33. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, Thompson PD, Rothwell JC, Thomas PK, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain*. 1996;119(3):789-99.
34. Smith IS. The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia: A clinical and neurophysiological study. *Brain*. 1994;117(5):949-57.
35. Burns J, Ramchandren S, Ryan MM, Shy M, Ouvrier RA. Determinants of reduced health-related quality of life in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*. 24 août 2010;75(8):726-31.
36. Young RR, Hagbarth KE. Physiological tremor enhanced by manoeuvres affecting the segmental stretch reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mars 1980;43(3):248-56.
37. Busby M, Nithi K, Mills K, Donaghy M. The tremor associated with non-paraproteinaemic acquired demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 1 avr 2003;250(4):486-7.
38. Saifee TA. Tremor. *Br Med Bull*. 19 juin 2019;130(1):51-63.
39. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord*. mars 2002;17(S3):S41-8.
40. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. juin 2001;24(6):716-35.
41. Hallett M. Tremor: Pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2014;20:S118-22.
42. Růžička E, Jech R, Zárubová K, Roth J, Urgošík D. VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy: Clinical/Scientific Note. *Mov Disord*. oct 2003;18(10):1192-5.
43. Breit S, Wachter T, Schols L, Gasser T, Nagele T, Freudenstein D, et al. Effective thalamic deep brain stimulation for neuropathic tremor in a patient with severe demyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 févr 2009;80(2):235-6.
44. Ramirez-Zamora A, Okun MS. Deep brain stimulation for the treatment of uncommon tremor syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2 août 2016;16(8):983-97.

45. Artusi CA, Farooqi A, Romagnolo A, Marsili L, Balestrino R, Sokol LL, et al. Deep brain stimulation in uncommon tremor disorders: indications, targets, and programming. *J Neurol*. nov 2018;265(11):2473-93.
46. Bayreuther C, Delmont E, Borg M, Fontaine D. Deep brain stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus for severe tremor in anti-MAG neuropathy. *Mov Disord*. 30 oct 2009;24(14):2157-8.
47. Shields DC, Flaherty AW, Eskandar EN, Williams ZM. Ventral Intermediate Thalamic Stimulation for Monoclonal Gammopathy-Associated Tremor: Case Report. *Neurosurgery*. 1 mai 2011;68(5):E1464-7.
48. Blomstedt P, Fytagoridis A, Tisch S. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. *Acta Neurochir (Wien)*. janv 2009;151(1):31-6.
49. Boecker H, Brooks DJ. Functional Imaging of Tremor. *Mov Disord*. 20 oct 2008;13(S3):64-72.
50. Schwingenschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, Reilly MM, Lunn MP, Manji H, et al. Cerebellar learning distinguishes inflammatory neuropathy with and without tremor. *Neurology*. 14 mai 2013;80(20):1867-73.
51. Doneddu PE, Kazmi M, Samuel M, Mahdi-Rogers M, Hadden RDM. Deterioration of tremor after treatment with rituximab in anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci*. févr 2017;373:344-5.
52. Budak F, Alemdar M, Kamaci S, Selekler M. Tremor in idiopathic distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Mov Disord*. nov 2005;20(11):1529-30.
53. Saverino A, Solaro C, Capello E, Trompetto C, Abbruzzese G, Schenone A. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy successfully treated with gabapentin: Clinical/Scientific Notes. *Mov Disord*. sept 2001;16(5):967-8.
54. Alonso-Navarro H, Fernández-Díaz A, Martín-Prieto M, Ruiz-Ezquerro JJ, López-Alburquerque T, Jiménez-Jiménez FJ. Tremor Associated With Chronic Inflammatory Demyelinating Peripheral Neuropathy: Treatment With Pregabalin. *Clin Neuropharmacol*. juill 2008;31(4):241-4.

55. Coltamai L, Magezi DA, Croquelois A. Pregabalin in the treatment of neuropathic tremor following a motor axonal form of Guillain-Barré syndrome. *Mov Disord.* 15 mars 2010;25(4):517-9.
56. Latino P, Pellicano C, Pontieri FE, Giovannelli M. Treatment with botulinum toxin for anti-MAG neuropathy-related arm tremor. *Neurol Sci.* févr 2015;36(2):333-4.
57. Demichelis C, Franciotta D, Cortese A, Callegari I, Serrati C, Mancardi GL, et al. Remarkable Rituximab Response on Tremor Related to Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in an Antineurofascin155 Immunoglobulin G4-Seropositive Patient: Rituximab response in anti-NF155 IgG4 CIDP. *Mov Disord Clin Pract.* sept 2018;5(5):559-60.
58. Gironi - 2006 - Clinical and immunological worsening in a patient affected with Waldenstrom macroglobulinemia and anti-mag neuropathy after treatment with rituximab.
59. Cardoso FEC, Jankovic J. Hereditary motor-sensory neuropathy and movement disorders. *Muscle Nerve.* sept 1993;16(9):904-10.
60. Souza A de, Moloi MW. Involuntary movements due to vitamin B₁₂ deficiency. *Neurol Res.* déc 2014;36(12):1121-8.
61. Briani C, Salvalaggio A, Ruiz M, Cacciavillani M, Rinaldi F, Callegari I, et al. Tongue tremor in neurofascin-155 IgG4 seropositive chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol.* mai 2019;330:178-80.
62. Painous C, López-Pérez MÁ, Illa I, Querol L. Head and voice tremor improving with immunotherapy in an anti-NF155 positive CIDP patient. *Ann Clin Transl Neurol.* avr 2018;5(4):499-501.
63. Zis P, Rao DG, Hoggard N, Sarrigiannis PG, Hadjivassiliou M. Anti-MAG associated cerebellar ataxia and response to rituximab. *J Neurol.* janv 2018;265(1):115-8.
64. Morise J, Takematsu H, Oka S. The role of human natural killer-1 (HNK-1) carbohydrate in neuronal plasticity and disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* oct 2017;1861(10):2455-61.

65. Matà S, Ambrosini S, Mello T, Lolli F, Minciacchi D. Anti-myelin associated glycoprotein antibodies recognize HNK-1 epitope on CNS. *J Neuroimmunol.* juill 2011;236(1-2):99-105.
66. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 1 mars 2016;86(9):800-7.
67. Garcia J, Tchikviladze M, Evrard S, Wang A, Lapergue B, Auliac S, et al. Paranodopathie à anticorps anti-neurofascine 155 : atteinte conjointe du système nerveux central et périphérique. À propos d'un cas et revue de la littérature. *Prat Neurol - FMC.* sept 2017;8(3):156-60.

ANNEXE : VIDEOS

Veillez suivre le lien envoyé par mail pour accéder aux différentes vidéos.

Vidéo 1 – Patient présentant une neuropathie à anti-MAG avec un tremblement posturo-cinétique de grande amplitude.

Vidéo 2 – Patient présentant une neuropathie à anti-MAG avec un tremblement posturo-cinétique de faible amplitude.

Vidéo 3 – Patient présentant une neuropathie à anti-MAG avec un tremblement de la pince pouce-index modulé par la pression exercée sur un objet.

Vidéo 4 – Patiente présentant une PIDC avec un tremblement posturo-cinétique de faible amplitude.

Vidéo 5 – Patient présentant une PIDC avec un tremblement posturo-cinétique de grande amplitude et un tremblement des sourcils.

Vidéo 6 – Patiente A présentant une maladie de Charcot-Marie-Tooth avec un tremblement posturo-cinétique de faible amplitude, irrégulier, prédominant sur le pouce gauche.

Vidéo 7 – Patiente B présentant une maladie de Charcot-Marie-Tooth avec un tremblement posturo-cinétique de grande amplitude, régulier.

Vidéo 8 – Patient présentant une NMMBC avec un tremblement posturo-cinétique, irrégulier, de faible amplitude prédominant sur la main gauche, la plus déficitaire.

VU

NANCY, le **09 juillet 2020**

Le Président de Thèse

NANCY, le **10 juillet 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11214C**

NANCY, le **20 juillet 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le tremblement neuropathique est décrit depuis le début du vingtième siècle mais reste peu considéré en pratique courante. Une seule étude rapportait une prévalence de tremblement de 59,5% dans des neuropathies ayant différentes étiologies. Notre étude avait pour but d'évaluer la prévalence du tremblement déclaré dans les neuropathies chroniques, sa prévalence au sein des différentes étiologies de neuropathies, de rechercher des marqueurs associés au tremblement et de décrire les caractéristiques du tremblement neuropathique.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive monocentrique incluant les patients ayant une neuropathie chronique d'étiologie connue de Décembre 2018 à Mars 2020 au CHRU de Nancy. Les données épidémiologiques, cliniques, électrophysiologiques et thérapeutiques concernant la neuropathie étaient recueillies pour tous les patients. Si les patients rapportaient un tremblement, une consultation pour évaluation clinique et électrophysiologique du tremblement était réalisée.

Résultats : La prévalence du tremblement déclaré chez les patients ayant une neuropathie était de 26,4%. On retrouvait un tremblement chez plus de 50% des neuropathies à anti-MAG, un tiers des PIDC et plus d'un quart des neuropathies héréditaires. Les marqueurs associés au tremblement étaient une durée d'évolution de la neuropathie plus longue, un score ONLS plus élevé, un score de sensibilité INCAT modifié plus élevé, une atteinte des conductions sensibles. Il existait une corrélation positive entre sévérité de l'atteinte sensitive et sévérité du tremblement. Le score de sévérité du tremblement de Fahn-Tolosa-Marin pouvait être élevé (maximum 66/156). Le tremblement était posturo-cinétique, principalement distal, discrètement irrégulier, avec une fréquence moyenne de 6,25Hz. Les neuropathies à anti-MAG avaient une fréquence de tremblement plus faible (5,24Hz).

Discussion : Le tremblement neuropathique est fréquent, notamment dans les neuropathies à anti-MAG, les PIDC, les neuropathies héréditaires, mais peut aussi être présent dans d'autres étiologies de neuropathies. Il peut avoir un impact fonctionnel majeur. Ce symptôme devrait être plus fréquemment recherché dans le suivi des neuropathies chroniques et pourrait être un facteur à prendre en compte dans le choix des traitements de la neuropathie. Une étude interventionnelle à la recherche d'un traitement symptomatique efficace serait nécessaire.

TITRE EN ANGLAIS : Prevalence and characteristics of reported tremor in various etiologies of neuropathies: npTremor study.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – NEUROLOGIE - ANNÉE 2020

MOTS CLEFS : neuropathie, tremblement, prévalence

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
