

■ Trente ans de comptage des unités motrices : qu'en attendre concrètement ?

MUNE in the last 30 years: what can we expect of it in practice?

F.C. Wang, P. Gérard**, O. Bouquiaux**

Depuis l'introduction par McComas en 1971 de la première procédure d'estimation du nombre d'unités motrices, de nombreux travaux furent menés dans ce domaine. Cette mise au point propose une synthèse des résultats acquis par ces techniques et tente de comprendre pourquoi le comptage d'unités motrices ne fait toujours pas partie des méthodes neurophysiologiques de routine.

PRINCIPE

Une dizaine de techniques électrophysiologiques quantitatives ont été développées pour estimer la taille et le nombre d'unités motrices (UM). Toutes ces méthodes reposent sur un même principe en deux étapes. La première phase consiste à estimer la taille moyenne des UM du muscle ou du groupe de muscles étudiés. La taille de l'UM est extrapolée à partir de son équivalent électrique, le potentiel d'unité motrice (PUM), ou mécanique, le *twitch*. Comme il n'est pas possible de mesurer la taille de toutes les UM, c'est un échantillon, en général 10 UM, qui permet d'estimer la taille moyenne de celles-ci. Dans un second temps, une stimulation nerveuse percutanée supramaximale évoque la réponse correspondant au recrutement de l'ensemble des UM, réponse M ou *twitch* supramaximal. Le nombre d'UM se calcule en divisant la taille de cette réponse par la taille moyenne des UM estimée lors de la première étape. C'est la façon de recruter les UM qui distingue les différentes techniques proposées dans la littérature. La méthode du *Spike Triggered Averaging* (1) utilise la contraction musculaire volontaire pour activer les UM et c'est une électrode-aiguille qui sélectionne les PUM. Dans la plupart des autres techniques, le recrutement des UM est assuré par une stimulation électrique axonale percutanée. La technique initiale proposée par

McComas (2), ainsi que certaines de ses variantes, utilise une stimulation nerveuse de courte durée et de faible intensité permettant une activation individuelle et séquentielle des axones moteurs. Dans la méthode des réponses F (3), l'intensité de stimulation est ajustée pour évoquer des réponses F générées par des UM isolées. Enfin, dans la méthode statistique (4), différents niveaux d'intensité de stimulation sont testés. À chaque niveau d'intensité maintenu constant, c'est la variance de la réponse motrice évoquée qui permet d'évaluer la taille des UM.

La place ne nous est pas donnée dans cette mise au point pour détailler ces différentes procédures et débattre de leurs avantages et désavantages respectifs. Aussi, tenons-nous-en aux résultats marquants dérivés par ces techniques quantitatives.

RÉSULTATS

Les techniques d'estimation du nombre d'unités motrices (ENUM) ont été appliquées à l'animal et à l'homme, sain ou dans des conditions pathologiques particulières.

✓ Validation des techniques d'ENUM

Nombre de ces travaux consistent à valider les différentes procédures, notamment en étudiant la reproductibilité des ENUM et en montrant la similitude des ENUM obtenues par ces techniques neurophysiologiques et par les comptages anatomiques (*tableaux I, II*). Remarquons que la reproductibilité de l'ENUM est meilleure chez les patients que chez les sujets sains. Ce résultat s'explique principalement par le fait que l'échantillon de 10 UM, servant à estimer la taille moyenne de celles-ci, représente une fraction d'autant plus grande de la population globale que le pool motoneuronal étudié est réduit.

* CHU de Liège, service de médecine physique, Sart Tilman B35, Liège.

** CHU de Liège, service de neurologie, hôpital de la Citadelle, Liège.

Tableau I. Coefficients de corrélation (r) et de variation (CV) entre deux séries d'ENUM.

Technique	Muscle(s)	r		CV (%)	
		Sujets sains	SLA	Sujets sains	SLA
Incrémentale (Brown et Jaatoul, 1974)	Thénariens et court extenseur des orteils			± 15	
<i>Spike Triggered Averaging</i> (Bromberg, 1993)	Biceps brachial	0,07	0,54	45	33
Stimulation en des points multiples (Felice, 1995)	Thénariens	0,85	0,99	17	10
Méthode Statistique (Olney et al., 2000)	Hypothénariens		0,84		19

ENUM = estimation du nombre d'unités motrices ; SLA = sclérose latérale amyotrophique

Tableau II. Comparaison des estimations du nombre d'unités motrices (ENUM) dérivées par des techniques anatomiques et neurophysiologiques.

Muscle(s)/espèce	Techniques	ENUM
Soléaire/rat (Eisen et al., 1974)	Anatomique	30
	Incrémentale	31
Court extenseur des orteils/singe (Peyronnard et Lamarre, 1977)	Anatomique	153
	Incrémentale	120
Gastrocnémien interne/souris (Arasaki et al., 1997)	Anatomique	103
	Stimulation en des points multiples	93
Thénariens/homme (Lee et al., 1975)	Anatomique	203
	<i>Spike Triggered Averaging</i>	167

✓ Valeurs normatives

Dans la perspective d'une application à des patients, des valeurs normatives ont été établies chez des sujets contrôles, notamment pour le muscle court extenseur des orteils et le groupe des muscles thénariens innervés par le nerf médian. À titre indicatif, la moyenne des différentes valeurs d'ENUM rapportées dans la littérature concernant le muscle court extenseur des orteils (11 études avec 6 méthodes distinctes) est de 154 UM et de 229 UM pour les muscles thénariens (22 études avec 7 méthodes distinctes).

✓ Physiologie de l'unité motrice

Les techniques d'ENUM, en particulier celles qui utilisent une stimulation axonale percutanée de faible intensité pour recruter les UM, constituent un outil précieux sur le plan physiologique. En effet, ces méthodes autorisent l'étude des motoneurons spinaux à l'échelon cellulaire chez l'homme in vivo. Les paramètres de conduction axonale, d'excitabilité motoneuronale spinale,

de transmission neuromusculaire, ainsi que les propriétés contractiles des fibres musculaires sont accessibles à l'échelon d'une seule UM. De nombreuses études, que nous ne détaillerons pas car sortant du cadre précis du comptage d'UM, ont été menées dans ce sens.

Concernant l'effet du vieillissement sur le nombre d'UM, tous les travaux s'accordent à montrer qu'entre 20 et 70 ans la perte d'UM est de l'ordre de 50 %. Néanmoins, une certaine controverse existe quant au début de cette involution physiologique. Pour certains, dont nous sommes, la perte est régulière, uniforme et estimée à 1,4 % par an dès l'âge de 20 ans ; tandis que pour d'autres, la réduction de l'ENUM ne devient sensible qu'à partir de 60 ans.

✓ Applications à la pathologie neurologique

L'ENUM a été appliquée à de nombreux groupes de patients dans des contextes pathologiques variés (**tableau III**, p. 14). Mais, ce sont les pathologies de la corne antérieure, en particulier la sclérose latérale amyotrophique (SLA), qui retiennent toute l'attention puisque ces techniques sont particulièrement adaptées pour évaluer un des mécanismes primaires de ces pathologies, à savoir la perte des motoneurons spinaux. De plus, contrairement aux mesures de la réponse M ou de la force musculaire, l'ENUM reste indépendante des mécanismes de compensation tels que la réinnervation collatérale.

♦ Apport de l'ENUM à la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la SLA

Dès 1971, McComas et al. (5) publient les résultats concernant l'application de leur méthode d'ENUM à un groupe de patients présentant une dénervation motrice dont 18 souffraient d'une SLA. Dans ce travail, les auteurs montrent que la technique est tout à fait sensible pour documenter la perte d'UM. En outre, celle-ci est corrélée à une augmentation de la taille des UM restant fonctionnelles (**figure 1**, p. 14), attribuée à la réinnervation collatérale. Grâce à ce mécanisme de compensation, la tension musculaire globale, mesurée par le *twitch* supramaximal, peut rester normale jusqu'à des situations extrêmes, où 90 % des UM sont perdues (**figure 2**, p. 14). McComas et al. (5) suggèrent également qu'à un stade avancé d'une dénervation musculaire, les UM subissent une involution avec, pour conséquence, une réduction secondaire de leur taille. Les aspects pseudomyopathiques et les troubles

Tableau III. Exemples d'applications des techniques d'ENUM à la pathologie.

Maladie	Technique(s)	Réduction de l'ENUM	Augmentation de la taille des UM
CMT (Lewis et al., 2003)	• <i>Spike Triggered Averaging</i>	• Plus marquée distalement (surtout CMT X) • Corrélée à l'âge dans la forme CMT 1A uniquement	• Plus marquée distalement
Parkinson (Caviness et al., 2002)	• Statistique • Incrémentale • Réponses-F	• Modérée • Soulignant les chevauchements possibles entre les maladies neurodégénératives	• Modérée
AMS (Bromberg et Swoboda, 2002)	• Stimulation en des points multiples	• Sévère, précoce, parfois présymptomatique avec une perte d'UM pouvant débuter in utero	• Type I : faible • Type II : marquée
Postpoliomyélite aiguë (McComas et al., 1997)	• Incrémentale	• Marquée, même dans des territoires supposés épargnés à la phase aiguë • Se poursuit à la phase chronique à un rythme supérieur à la perte liée au vieillissement	• Marquée
Neuropathie liée à l'alcool (Ballantyne et al., 1980)	• Incrémentale	• Sévère • Pouvant expliquer à elle seule le ralentissement des vitesses de conduction par perte des axones à conduction rapide	• Faible • Suggérant un dysfonctionnement axonal diffus
Hyperthyroïdie (McComas et al., 1974)	• Incrémentale	• Parfois marquée et réversible dans les formes sévères • Attribuée à un dysfonctionnement motoneuronal avec jonctions neuromusculaires silencieuses	

ENUM : estimation du nombre d'unités motrices ; UM : unité motrice ; CMT : Charcot-Marie-Tooth ; AMS : atrophie musculaire spinale.

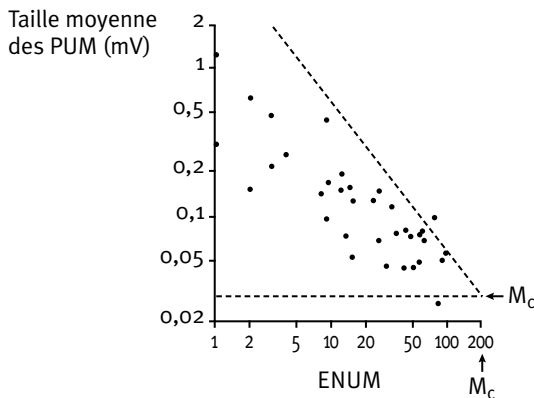


Figure 1. Amplitude moyenne des potentiels d'unité motrice (PUM) en fonction de l'estimation du nombre d'unités motrices (ENUM) au niveau de 35 muscles courts extenseurs des orteils à des degrés divers de dénervation. La ligne interrompue horizontale représente la valeur moyenne (M_c) de l'amplitude des PUM chez les sujets contrôles ; tandis que la ligne interrompue oblique figure l'augmentation de l'amplitude des PUM qui serait nécessaire pour maintenir la réponse M supramaximale constante malgré la diminution de l'ENUM. Remarquons que les valeurs observées (disques noirs) ne s'écartent nettement de cette ligne théorique oblique que pour des réductions très sévères de l'ENUM (5).

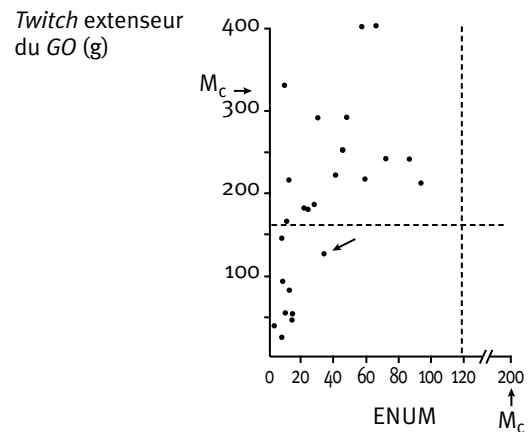


Figure 2. Tension musculaire globale (twitch) du muscle court extenseur du gros orteil en fonction de l'estimation du nombre d'unités motrices (ENUM) au niveau du muscle court extenseur des orteils, chez 25 patients présentant une dénervation motrice d'intensité variable. Les lignes interrompues représentent les limites inférieures de la normale, tandis que les mentions M_c correspondent aux valeurs moyennes mesurées dans un groupe contrôle. À une exception près (flèche), il faut que la perte d'unités motrices soit supérieure à 90 % (par rapport à la valeur moyenne du groupe contrôle) pour que la tension musculaire développée tombe en dessous de la limite inférieure de la normale (5).

de la transmission neuromusculaire rencontrés parfois dans ces situations pourraient résulter de cette décompensation terminale avec "collapsus" des UM.

Ces données seront confirmées ultérieurement par d'autres travaux utilisant les techniques d'ENUM. Carleton et Brown (6) rapportent notamment que certaines UM augmentent leur taille par réinnervation collatérale jusqu'à 50 fois la valeur moyenne (ou 6 fois la taille de la plus grande UM) mesurée chez les sujets sains. Ces auteurs précisent que tant que la capacité de réinnervation reste supérieure au taux de dénervation, il n'y a pas d'amyotrophie et la taille de la réponse M reste dans les limites de la normale, même avec une perte majeure d'UM de l'ordre de 80 à 90 %. En revanche, la capacité de réinnervation se réduit à des stades plus avancés de dénervation, en particulier à la phase terminale des maladies motoneuronales. Dans cette situation, la réduction sévère de l'ENUM, et donc du nombre d'UM dont les territoires se chevauchent, a pour conséquence une augmentation de la distance entre les fibres musculaires appartenant à des UM distinctes limitant les possibilités de réinnervation collatérale efficace. C'est encore à l'équipe de McComas (7) que l'on doit la plus large étude concernant l'application d'une technique d'ENUM à des patients souffrant de SLA. Dans ce travail, 373 muscles font l'objet d'un comptage chez 123 patients dont 74 sont évalués au moins deux fois. Cette approche longitudinale permet aux auteurs de montrer qu'en moyenne, lors de la première année d'évolution de la maladie, la population motoneuronale se réduit de moitié tous les 6 mois ; ensuite, la perte d'UM se ralentit. Sur la base d'une perte exponentielle d'UM et de la capacité de réinnervation au stade initial de la SLA, les auteurs suggèrent que la dégénérescence motoneuronale débiterait en moyenne un an avant l'atrophie et la faiblesse musculaire. L'ENUM apporte également la confirmation que la perte motoneuronale spinale n'est pas d'emblée diffuse. Au début, une ou plusieurs régions du corps sont préférentiellement atteintes. Dans une même région, certains groupes de motoneurons sont plus touchés que d'autres (thénariens > hypothénariens ; court extenseur des orteils > muscles plantaires). Au sein d'un même muscle, des UM en voie de dégénérescence côtoient des UM parfaitement saines capables d'une réinnervation collatérale intense.

À propos d'un suivi sur une période de 7 ans, réalisé chez un patient présentant une forme familiale de SLA, Dantes et McComas (7) montrent des fluctuations, non seulement à la baisse mais également à la hausse, des ENUM des muscles thénariens dépassant très nettement les fluctuations imputables à la variabilité analytique de la technique utilisée. Les auteurs suggèrent que la mort motoneuronale pourrait être précédée par un état de dysfonctionnement cellulaire potentiellement réversible. Cette hypothèse permettrait de rendre compte du résultat rapporté par Gooch en 2002 (8), à savoir l'augmentation de l'ENUM dans un groupe de patients traités pendant 6 mois par riluzole (figure 3).

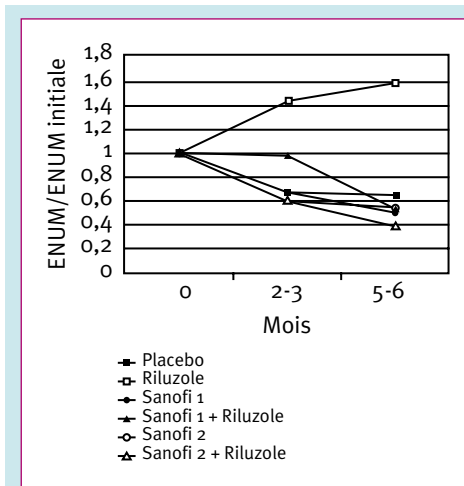


Figure 3. Suivi longitudinal de 6 groupes de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique recevant pendant 6 mois l'un des traitements suivants : placebo, riluzole, traitement étudié à deux dosages (Sanofi 1 ou 2) seul ou en association avec du riluzole. L'estimation du nombre d'unités motrices (ENUM) est évaluée à trois reprises par la technique de stimulation en des points multiples. Dans le groupe traité uniquement par riluzole, une augmentation de l'ENUM est mise en évidence ; tandis que dans les autres groupes, une réduction de l'ENUM de l'ordre de 50 % est enregistrée au terme de l'étude (8).

◆ Apports de l'ENUM au diagnostic et au pronostic de la SLA

Sur le plan diagnostique, la perte d'UM et donc la réduction de l'ENUM restent des événements aspécifiques. Cependant, dans un contexte clinique suggestif, une ENUM diminuée, a fortiori dans un territoire asymptomatique, contribue à

renforcer l'hypothèse diagnostique. Par contre, une ENUM restant dans les limites de la normale, et qui plus est de façon répétée dans le temps, doit induire un doute quant à la certitude diagnostique. Sur le plan pronostique, l'expérience procurée par l'utilisation régulière de ces méthodes quantitatives conduit à la conviction que l'ENUM peut jouer un rôle prédictif. En effet, un nombre élevé d'UM après une durée d'évolution longue témoigne d'une évolution relativement lente ; et, à l'inverse, une ENUM très réduite, après une durée d'évolution courte ou une réduction nette de l'ENUM en l'espace de 3 à 4 mois, constitue des indices d'une évolution particulièrement rapide. Néanmoins, à ce jour, peu de travaux scientifiques sont venus étayer cette conviction. Yuen et Olney (9) montrent, en appliquant la méthode statistique à trois reprises en 6 mois à un groupe de 10 patients atteints de SLA, que plus la réduction de l'ENUM est rapide et plus la survie est courte. Ces auteurs signalent également que la réduction de l'ENUM s'avère plus sensible que les fluctuations de la réponse M ou

de la force musculaire pour évaluer le taux de progression de la maladie. Dans une étude comparable, où la technique adaptée de stimulation en des points multiples est appliquée à 12 patients souffrant de SLA, nous montrons (10) que lorsque la perte d'UM est initialement faible (< 20 % en 4 mois), elle le reste après un an d'évolution, et inversement (*figure 4*).

✓ Raisons de l'insuccès des méthodes d'ENUM

Après 30 ans de comptage des UM, force est de constater que ces méthodes d'exploration n'ont pas su trouver leur place parmi les nombreuses techniques de neurophysiologie clinique. Quelles en sont les raisons ?

Les techniques d'ENUM sont-elles inapplicables dans la pratique neurophysiologique de routine ? Si la réponse est non, il faut cependant admettre un degré de difficulté technique et une nécessité d'écologie qui peuvent constituer un frein à une plus large diffusion. Le niveau de difficulté est de l'ordre de l'exploration de la transmission neuromusculaire en fibre unique. Cette dernière technique a pourtant connu un essor considérable, alors que l'information scientifique et médicale fournie par la fibre unique n'est probablement pas supérieure à celle donnée par l'ENUM (*voir supra*).

Les techniques d'ENUM sont-elles peu fiables et, en particulier, les résultats sont-ils insuffisamment reproductibles ? Le niveau de reproductibilité des méthodes qui sont le plus pratiquées actuellement – la technique de stimulation en des points multiples et la méthode statistique – est comparable à celui de la mesure des vitesses de conduction et reste largement supérieur à celui de l'évaluation de la taille des réponses évoquées sensitives et motrices par les méthodes neurographiques de surface (*tableau I*).

Finalement, l'explication la plus plausible est peut-être la pléthore des méthodes proposées dans la littérature. Pour reprendre la comparaison avec l'exploration en fibre unique, dans ce cas, le choix méthodologique se limite au mode d'activation des UM, soit par une contraction volontaire, soit par une microstimulation axonale. À l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus concernant la méthode d'ENUM de choix. Il est donc légitime d'admettre que le risque d'investir inutilement du temps dans l'apprentissage d'une méthode constitue probablement un handicap majeur dans la diffusion de ces techniques.

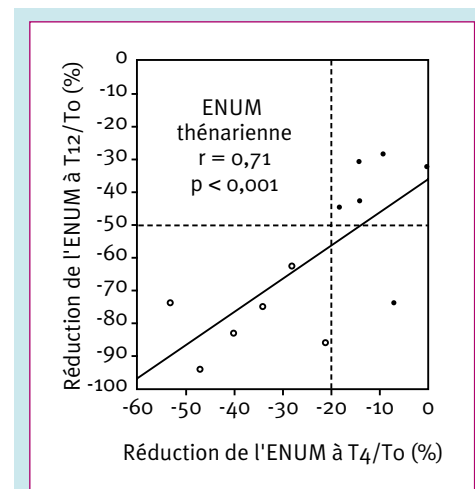


Figure 4. Suivi longitudinal d'un an chez 12 patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique. L'estimation du nombre d'unités motrices (ENUM) est réalisée à 3 reprises par la technique adaptée de stimulation en des points multiples. Une corrélation statistiquement significative est mise en évidence entre la perte d'unités motrices après 4 mois et celle constatée au terme de l'étude. Chez 6 patients sur 6 présentant une réduction de l'ENUM supérieure à 20 % après 4 mois d'évolution, celle-ci est supérieure à 50 % après un an. En revanche, chez 5 patients sur 6 la perte d'unités motrices à 4 mois est inférieure à 20 % et reste inférieure à 50 % après le suivi d'un an (10).

CONCLUSION

Il est actuellement admis que l'ENUM est une mesure sensible, fiable et bien tolérée des sujets ou patients examinés. Sur le plan physiologique, l'élément fondamental du système moteur périphérique, à savoir l'UM, est accessible à l'analyse chez l'homme in vivo. Appliquée à la pathologie, l'ENUM permet non seulement de documenter et de quantifier la perte en motoneurones spinaux, ainsi que l'importance de la réinnervation collatérale, mais aussi de mieux comprendre certains mécanismes physiopathologiques. Pour favoriser l'utilisation large de cet outil neurophysiologique, il faut, d'une part, arriver à un consensus sur la technique de comptage la plus appropriée et, d'autre part, préciser l'importance de l'apport diagnostique et pronostique, en particulier dans le cadre des pathologies du motoneurone spinal. L'ENUM devrait contribuer à réduire le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic de SLA, qui reste de l'ordre de 12 mois. Ce faisant et en fonction des avancées thérapeutiques à venir, il devrait être possible de proposer un traitement de façon précoce, c'est-à-dire au moment où la perte d'UM est la plus rapide et où le dysfonctionnement motoneuronal est peut-être encore réversible.

Qu'attendre de l'ENUM dans l'avenir ? En tant qu'outil quantitatif sensible, fiable, confortable pour les patients et peu coûteux, l'ENUM est certainement un candidat potentiel pour évaluer l'efficacité d'une drogue dans un protocole thérapeutique. L'ENUM pourrait théoriquement montrer un ralentissement de la perte d'UM sous l'effet d'un nouveau traitement et, en association avec d'autres paramètres, contribuer à définir des sous-groupes de patients caractérisés par des index de sévérité et de pronostic distincts. Certains traitements pourraient ne pas avoir une action identique dans ces différents sous-groupes, et leur efficacité pourrait s'évaluer par le passage des patients dans des sous-groupes de sévérité moindre et/ou de meilleur pronostic. Actuellement, le comptage d'UM est presque exclusivement l'affaire d'équipes américaines. Au vu de la littérature internationale, il semble que la tendance soit de privilégier la méthode statistique. D'un point de vue strictement scien-

tifique, il serait utile que davantage d'équipes européennes se joignent à la discussion en proposant de nouvelles approches méthodologiques ou en testant les procédures existantes et en les confrontant entre elles.

Pour ceux dont la curiosité aurait été éveillée par cette mise au point, nous conseillons la lecture du compte-rendu du premier symposium international consacré exclusivement à l'ENUM, qui s'est tenu à Snowbird (États-Unis) du 13 au 15 juillet 2001 (*Motor Unit Number Estimation : MUNE*) ; *Proceedings of the First International Symposium on MUNE*, Snowbird, Utah, États-Unis ; *Supplements to Clinical Neurophysiology*, volume 55). ■

RÉFÉRENCES

1. Brown WF, Strong MJ, Snow R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle Nerve* 1988;11:423-32.
2. McComas AJ, Fawcett PR, Campbell MJ et al. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:121-31.
3. Stashuk DW, Doherty TJ, Kassam A et al. Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-responses. *Muscle Nerve* 1994;17:881-90.
4. Daube JR. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:585-94.
5. McComas AJ, Sica REP, Campbell MJ et al. Functional compensation in partially denervated muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:453-60.
6. Carleton SA, Brown WF. Changes in motor unit populations in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:42-51.
7. Dantes M, McComas A. The extent and time course of motoneuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1991;14:416-21.
8. Gooch CL. Motor unit number estimation *Pro Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002 (suppl. 1);3:S93-S94.
9. Yuen EC, Olney RK. Longitudinal study of fiber density and motor unit number estimate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1997;49:573-8.
10. Wang FC, Bouquiaux O, de Pasqua V et al. Changes in motor unit numbers in patients with ALS: a longitudinal study using the adapted multiple point stimulation method. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3:31-8.