

# Étude de l'excitabilité axonale périphérique : comment et pourquoi ?

WANG François Charles, TYBERGHEIN Maelle

Département de neurophysiologie, CHU Sart Tilman B35, B-4000 Liège

Email : [fc.wang@chuliege.be](mailto:fc.wang@chuliege.be)

## Mots-clés

Chronaxie

Excitabilité axonale

Electrotonus

Courbes stimulus/réponse

## 1. Introduction

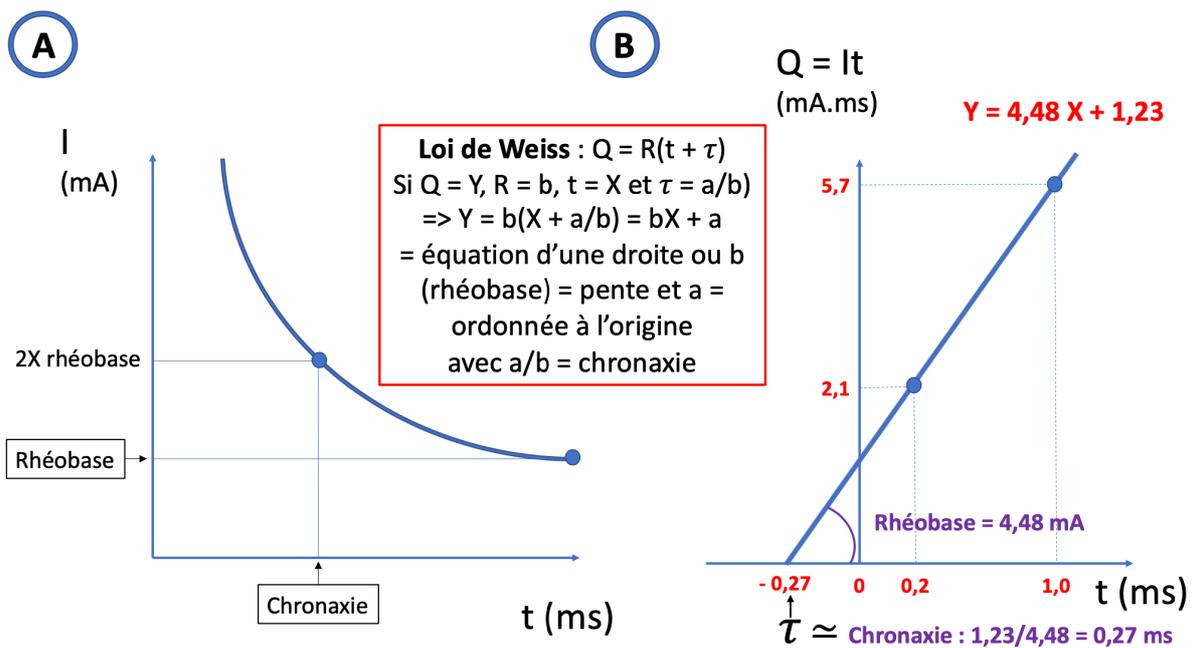
Pour nous, électrophysiologistes cliniciens, tout a commencé, non par l'étude des conceptions nerveuses ou de l'activité électrique musculaire, mais par l'étude de l'excitabilité nerveuse. Dès 1849, Duchenne, en appliquant des stimulations faradiques (courants brefs), constate que certaines pathologies s'accompagnent d'une diminution de la contractilité électro-musculaire (atteintes des nerfs périphériques ou des muscles) et d'autres non (maladies cérébrales, hystériques ou rhumatismales) (Duchenne, 1855). Par la suite, les stimulations galvaniques (courants de plus longue durée) permettent à Erb (1882) de distinguer les atteintes nerveuses périphériques (perte de l'excitabilité faradique et conservation d'une contraction lente aux stimulations galvaniques) des myopathies (hypoexcitabilité faradique et galvanique). Grâce à Weiss (1901) et Lapique (1903) apparaissent les premiers paramètres permettant de quantifier l'excitabilité nerveuse : la rhéobase et la chronaxie (Fournier, 2008).

## 2. Quels paramètres ?

### 2.1. Courbes intensité/durée, rhéobase et chronaxie

La rhéobase se définit comme étant l'intensité minimale (le seuil) de courant permettant de stimuler la fibre nerveuse lorsque la durée du stimulus est infinie. La chronaxie correspond à la durée du stimulus juste nécessaire pour stimuler la fibre nerveuse lorsque l'intensité de courant est égale à 2 fois la valeur de la rhéobase (Figure 1A). Ces 2 paramètres sont principalement liés à la conductance des **canaux sodiques persistants nodaux  $Na_p$**  (Bostock et Rothwell, 1997).

Selon la loi de Weiss (1901),  $Q = R(t + \tau)$  où  $Q$  correspond à la quantité de charge délivrée par la stimulation (le produit de l'intensité du courant par  $t$ , la durée du stimulus),  $R$  à la rhéobase, et  $\tau$  à la constante de temps du modèle étudié. Par ailleurs quand le modèle obéit à la loi de Weiss (et c'est notamment le cas pour les grosses fibres nerveuses myélinisées)  $\tau$  correspond à la chronaxie.



**Figure 1 : Chronaxie et Rhéobase**

A) Courbe intensité/durée ; B) Quantité de courant délivrée en fonction de la durée du stimulus (explications dans le texte)

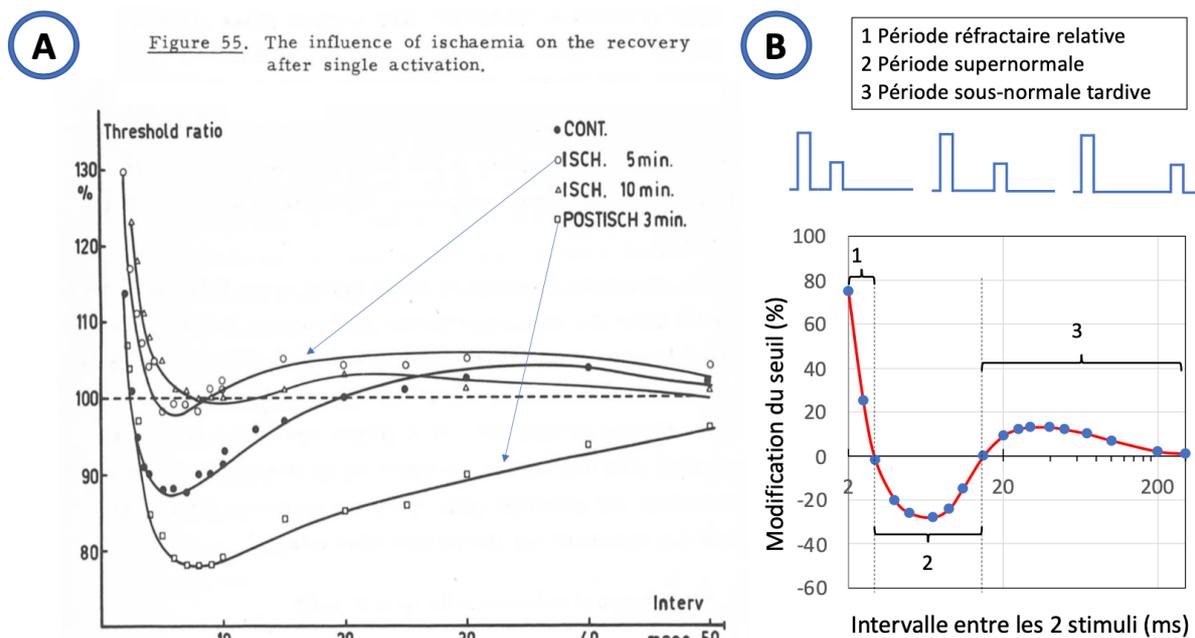
En testant deux durées de stimulus différentes (par exemple 0,2 ms et 1,0 ms) pour mesurer le seuil de réponse motrice (10,6 mA et 5,7 mA) et en représentant la quantité de courant délivrée (2,1 mA.ms et 5,7 mA.ms) en fonction de la durée du stimulus, il est possible de déduire la rhéobase (4,48 mA soit la pente de la droite passant par les deux points) et la chronaxie (0,27 ms soit le point d'intersection de la droite passant par les deux points avec l'axe des X) (Figure 1B).

Avec le développement des techniques de détection musculaire et de stimulo-détection (vers 1950), la rhéobase et la chronaxie sont temporairement abandonnées (Fournier, 2008).

## 2.2. Cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse (technique du double choc)

La transmission d'un influx nerveux le long d'un axone moteur modifie l'excitabilité de celui-ci pendant environ 150 ms.

En 1970, Bergmans publie ses travaux relatifs à la physiologie des fibres nerveuses isolées chez l'homme *in vivo*. Il y est presque exclusivement question d'excitabilité nerveuse. Certes, il s'inspire de découvertes plus anciennes, notamment celle des périodes supernormale et sous-normale qui suivent la période réfractaire (Adrian et Lucas, 1912) ou celle de l'effet des courants polarisants/dépolarisants sur l'excitabilité nerveuse (Kugelberg et Skoglund, 1946), néanmoins cette thèse fera date et inspirera à son tour de nombreux chercheurs. Parmi eux, citons Bostock et Kiernan qui deviendront à la fin du XX<sup>e</sup> siècle des personnalités incontournables en matière d'excitabilité.



**Figure 2 : Cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse (technique du double choc)**

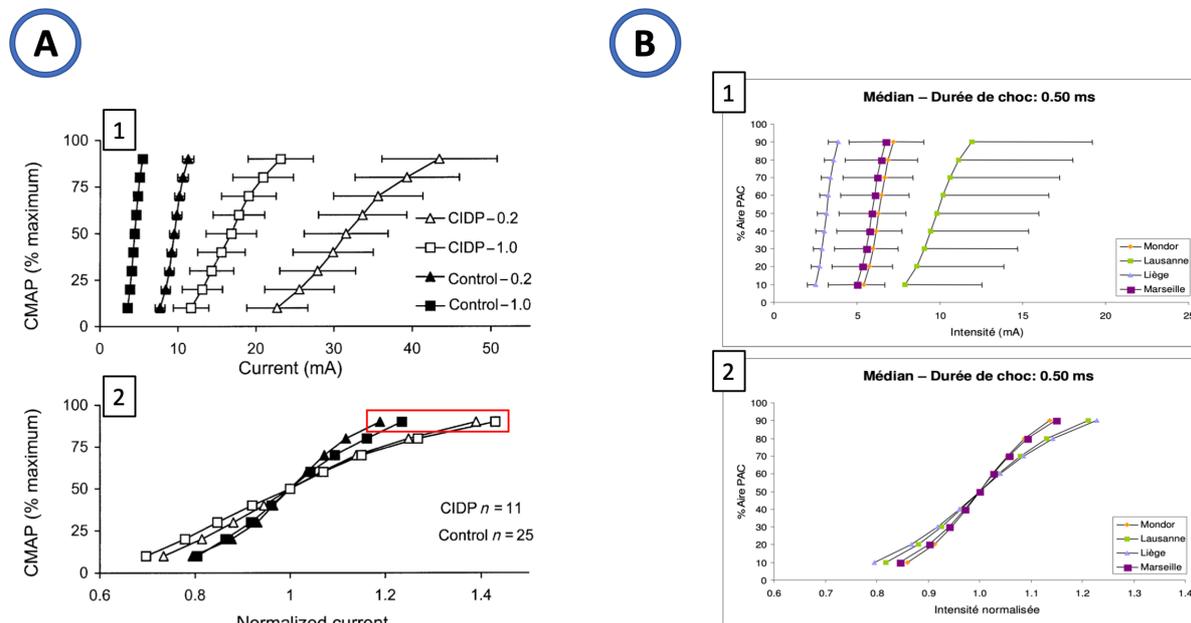
**A)** Effet de l'ischémie (dépolérisation notamment liée à l'inhibition des pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  => déplacement de la courbe vers le haut) et de la post-ischémie (hyperpolarisation notamment liée à l'excès d'activité des pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  => déplacement de la courbe vers le bas) mesurées sur des axones moteurs isolés (d'après Bergmans, 1970) ; **B)** Illustration des périodes réfractaire relative (seuils augmentés), supernormale (seuils diminués) et sous-normale tardive (seuils à nouveau augmentés) suite à l'application de double chocs dont l'intervalle inter-stimuli varie entre 2 et 300 ms.

Par le recours à des doubles stimulations (stimuli conditionnant et test) avec des intervalles inter-stimuli variables, Bergmans confirme, à l'échelon d'un seul axone moteur et par des enregistrements de surface, l'existence du cycle de récupération de l'excitabilité (avec ses périodes réfractaire relative, supernormale et sous-normale tardive), ainsi que les effets de l'ischémie et de la post-ischémie sur ce cycle (Figure 2A). La **période réfractaire absolue** provient de l'**inactivation** des canaux sodiques voltage-dépendant nodaux  $\text{Na}_t$  (préalablement activés par le stimulus conditionnant). La **période supernormale** est liée à la **décharge du condensateur constitué par l'internœud** (chargé par le stimulus conditionnant), qui réexcite le nœud. Cette période supernormale est **limitée par** les canaux potassiques rapides paranodaux (**Kf**). La **période sous-normale tardive** est notamment liée à des canaux potassiques lents nodaux et paranodaux (**Ks**) ouverts par la décharge conditionnante (Figure 2B).

### 2.3. Courbes stimulus/réponse

Dans les années quatre-vingt, on doit à Brismar un net regain d'intérêt clinique pour l'étude de l'excitabilité nerveuse. Son idée est d'étudier la courbe de recrutement des axones moteurs en mesurant, dans un enregistrement de surface, la taille du potentiel global d'action musculaire (PGAM) évoqué par 80 stimuli d'intensité croissante depuis une intensité infraliminaire jusqu'à une intensité supra-maximale. Pour se libérer de facteurs extra-neuraux tels que l'impédance cutanée, la distance entre le nerf et la stimulation de surface et la température, Brismar propose le rapport  $(\text{S90-S10})/\text{S10}$  dans lequel S10 et S90 correspondent à l'intensité nécessaire pour évoquer un PGAM dont l'amplitude représente respectivement

10% et 90% de la réponse supra-maximale. Ce rapport traduit notamment les propriétés de la gaine de myéline. Un des avantages de ces courbes stimulus/réponse est de détecter précocement des troubles de l'excitabilité du nerf étudié, le rapport de seuils augmentant dès qu'une fraction des axones moteurs présente une hypoexcitabilité. (Brismar, 1985).



**Figure 3 : Courbes stimulus/réponse**

**A)** Comparaison de sujets contrôles avec des patients présentant une polyradiculonévrite chronique (CIDP) pour deux durées de stimulus différentes (0,2 et 1,0 ms) (d'après Cappelen-Smith *et al*, 2001) ; **B)** Comparaison des résultats obtenus chez des sujets contrôles dans quatre laboratoires (d'après Boërio *et al*, 2008) ; **A1 et B1)** Amplitude de la réponse motrice thénarienne (CMAP) en % de la réponse maximale en fonction de l'intensité du stimulus ; **A2 et B2)** Normalisation par rapport à  $i_{50}$  (intensité nécessaire pour évoquer une réponse motrice dont l'amplitude représente 50% de la réponse supra-maximale)

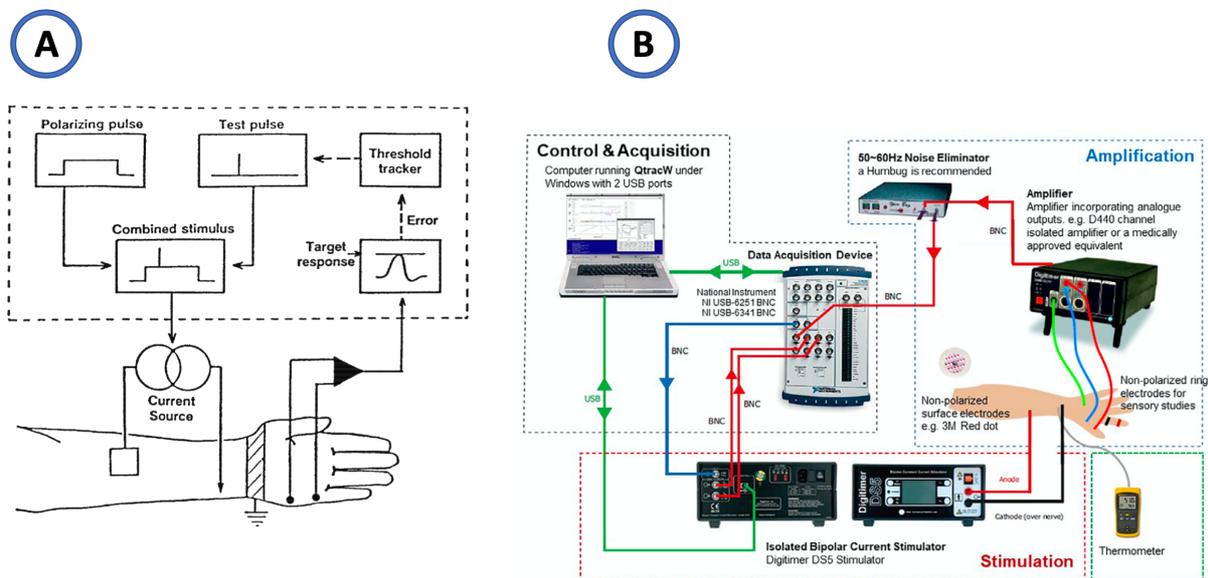
Le travail de Cappelen-Smith *et al* (2001) fournit un bel exemple des informations utiles qui se dégagent de ces courbes stimulus/réponse. Chez les patients avec une polyradiculonévrite chronique (PRNC) (n=11), par comparaison avec des sujets contrôles (n=25), la **pen**te des courbes est **réduite**, tandis que les **seuils d'intensité augmentent** (déplacement des courbes vers la droite) et ce davantage avec des stimuli de 0,2 ms qu'avec des stimuli de 1,0 ms. Les différences entre sujets contrôles et patients sont d'autant plus marquées que l'intensité est élevée et se rapproche de l'intensité supra-maximale (Figure 3A). Ces modifications sont attribuables à la **démyélinisation**, à l'**œdème endoneural** ou à des modifications des **conductances nodales** (Tableau de synthèse).

En 2008, Boërio *et al* montrent dans une étude multicentrique (Mondor, Lausanne, Liège, Marseille) que la variabilité inter-centres des paramètres d'analyse des courbes stimulus/réponse est importante, ce qui constitue un frein à son utilisation en routine et à la comparaison d'études provenant de laboratoires différents. Par contre, la variabilité intra-centre est satisfaisante, en particulier lors de la stimulation du nerf médian au poignet avec un stimulus de 0,5 ms de durée (coefficients de variation des rapports  $i_{10}/i_{50}$  et  $i_{90}/i_{50} < 10\%$  dans les quatre centres) (Figure 3B).

Pour établir la courbe stimulus/réponse, certains laboratoires utilisent une procédure semi-automatisée à savoir le *CMAP scan* (Drenthen *et al*, 2021).

#### 2.4. Poursuite de seuil, électrotonus et courbes stimulus/seuil

Ce sont des travaux de physiologie animale qui sont à la base des techniques actuellement reconnues comme étant les plus performantes pour étudier l'excitabilité nerveuse périphérique, tant sur le versant moteur que sensitif. Raymond (1979) met au point un dispositif (chasseur de seuil), permettant de maintenir la probabilité de décharge des axones du nerf sciatique de grenouille proche de 50%, par un système de rétrocontrôle ajustant automatiquement la durée du stimulus. Quelques années plus tard, dans une expérimentation sur le rat, Bostock *et al* (1983) utilisent l'intensité du stimulus (poursuite de seuil), plutôt que la durée, pour ajuster de façon rétroactive l'amplitude du PGAM à une valeur constante sous-maximale (Figure 4). Dès 1988, Bostock *et al* appliquent la poursuite de seuil chez l'homme *in vivo*.

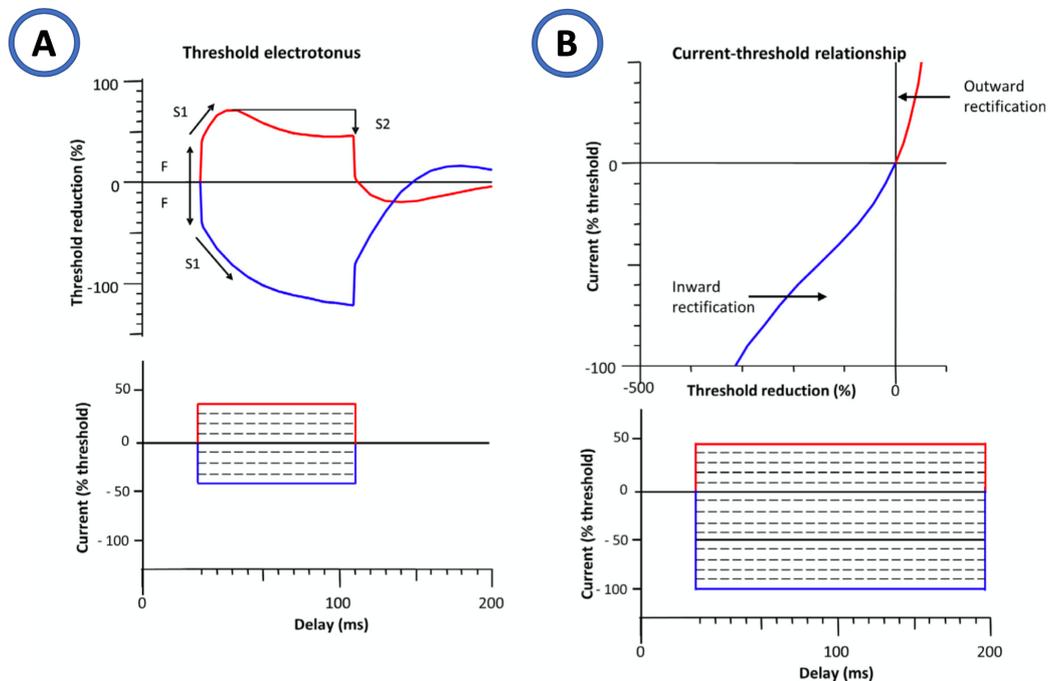


**Figure 4 : Poursuite de seuil**

**A)** Illustration schématique de l'ajustement rétroactif de l'amplitude de la réponse motrice obtenue par une stimulation nerveuse (*pulse*), éventuellement conditionnée par un courant polarisant (*polarizing pulse*), pour correspondre à la réponse cible (*target response*) fixée aux environs de 40% de la réponse maximale (d'après Bostock *et al*, 1998) ; **B)** Dispositif au complet (d'après Kiernan *et al*, 2020)

Jusqu'ici, l'étude de l'excitabilité nerveuse consistait à mesurer une série de paramètres au niveau des axones, le plus souvent moteurs, au « repos » (chronaxie, rhéobase, courbes stimulus/réponse) ou immédiatement après le passage d'un potentiel d'action (cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse) dans les conditions basales ou conjointement à des manœuvres susceptibles d'induire une dépolarisation (ischémie, courant dépolarisant) ou une hyperpolarisation (post-ischémie, contraction volontaire, courant polarisant) axonale. La méthodologie proposée par Bostock permet en plus de mesurer l'**accommodation temporelle des membranes axonales à l'application et à l'arrêt de courants conditionnants** (d'intensité insuffisante pour générer un potentiel d'action) de longue durée (100 à 200 ms) soit dépolarisants, soit hyperpolarisants (électrotonus). Sans cette accommodation, les variations

du seuil d'excitabilité résultant de l'application de ces courants conditionnants de longue durée seraient plus amples.



**Figure 5 : Poursuite de seuil** (d'après Kiernan *et al*, 2020)

**A)** Modifications du seuil d'excitabilité (*threshold reduction*) en réponse à un courant dépolarisant (en rouge) ou hyperpolarisant (en bleu) d'une durée de 100 ms (explications dans le texte) ; **B)** Courbes stimulus/seuil (explications dans le texte)

A l'installation et à l'arrêt du courant conditionnant, une modification pratiquement instantanée du seuil est enregistrée ( $F = fast$ ) traduisant la dépolarisation ou l'hyperpolarisation des **nœuds de Ranvier**. Ensuite, le seuil continue d'être modifié dans le même sens, mais plus lentement (**S1**), traduisant **l'influence sur les nœuds de la modification « plus lente » du potentiel internodal**.

Si le **courant conditionnant** est **dépolarisant** (reproduisant les conditions de l'ischémie), **S1** est **limité par** l'activation de canaux potassiques rapides paranodaux **Kf** (canaux limitant la réexcitation axonale). Par ailleurs, après environ 20 ms, S1 est suivi d'une seconde composante lente (**S2**), avec un retour progressif du seuil à sa valeur en F, traduisant **l'activation** des canaux potassiques lents principalement nodaux **Ks**. Les canaux potassiques lents permettent une sortie de potassium (courants de rectification sortants). Lors de l'arrêt du courant conditionnant dépolarisant, la fermeture des canaux potassiques lents n'étant pas instantanée, le seuil augmente rapidement jusqu'à des valeurs supérieures aux valeurs de départ (*undershoot*) avant de revenir à des valeurs basales. (Figure 5A).

La réponse à un **courant hyperpolarisant** (reproduisant les conditions de la post-ischémie ou de l'effort physique), repose d'une part sur **l'inactivation** des canaux ioniques actifs au repos (sodiques persistants **Na<sub>p</sub>** et potassiques lents **Ks** principalement), et d'autre part, après environ 90 ms, sur **l'activation** de canaux internodaux **I<sub>H</sub>** entraînant une entrée de cations **Na<sup>+</sup>**

et  $K^+$  (courants de rectification entrants), ce qui limite l'hyperpolarisation. Lors de l'arrêt du courant conditionnant hyperpolarisant, le seuil diminue rapidement, descendant sous les valeurs de départ (*overshoot*) pendant que les canaux  $I_H$  se désactivent lentement et que les canaux potassiques lents sont réactivés. Les courants de rectification entrants sont plus importants pour les axones sensitifs que pour les axones moteurs (Bostock et al, 1998).

Par analogie avec les courbes stimulus/réponse, il est possible de construire des courbes stimulus/seuil en mesurant à 16 reprises le seuil à l'arrêt d'un courant conditionnant de 200 ms dont l'intensité varie entre +50% (courants dépolarisants) et -100% (courants hyperpolarisants). Dans ce protocole, seuls les mécanismes adaptatifs tardifs sont analysés à savoir les courants de rectification entrants et sortants (Figure 5B).

La poursuite de seuil permet également de mesurer la chronaxie et le cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse.

## 2.5. Autres techniques

La période réfractaire absolue est particulièrement bien étudiée par les techniques de collision, en particulier celle développée par Ingram *et al* (1987) comprenant un double choc au site de stimulation distale (intervalle inter-stimuli augmenté progressivement par incréments de 0,05 ms jusqu'à 2 ms) et, de façon simultanée, un double choc au site de stimulation proximale (intervalle inter-stimuli  $>$  à la période réfractaire théorique = 4 ms).

Les techniques dont il vient d'être question dans les paragraphes précédents et les paramètres mesurés par celles-ci ont contribué à la compréhension des mécanismes qui régissent, notamment par l'intermédiaire des canaux et des pompes ioniques, l'excitabilité des axones moteurs et sensitifs périphériques. Néanmoins, on ne peut que constater que ces techniques ne font pas partie des outils utilisés en routine neurophysiologique et ce en raison d'un rapport information utile pour le patient/temps consacré faible. L'iMAX développé par Milants *et al* (2017) pourrait du fait de sa simplicité et de sa rapidité d'application devenir un outil précieux. L'iMAX est une simplification des courbes stimulus-réponse. Partant de la constatation que les différences entre sujets contrôles et patients sont en général plus marquées aux intensités élevées de stimulation (Cappelen-Smith *et al*, 2001) (Figure 3), l'idée de l'iMAX est de mesurer l'i100 de la façon la plus précise possible (Tyberghein *et al*, 2022).

## 3. Pour quelles pathologies ?

L'application de ces techniques à la pathologie se heurte souvent à une difficulté d'interprétation des résultats. En effet, une anomalie isolée d'un test peut aussi bien traduire une altération des propriétés actives (dysfonctionnement des canaux ioniques) ou passives (démyélinisation) des membranes axonales, qu'une modification de leur polarisation. La **dépolarisation** (par exemple à l'ischémie) prolonge l'**inactivation** des canaux sodiques  $Na_t$  ( $\Rightarrow$  augmentation de la période réfractaire) et **augmente la conductance** de la plupart des canaux ioniques et notamment des canaux sodiques persistants nodaux  $Na_p$  ( $\Rightarrow$  augmentation de la chronaxie) et des canaux potassiques rapides et lents  $K_f$  et  $K_s$  ( $\Rightarrow$  cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse déplacé vers le haut avec une réduction de la période supernormale + réduction de la modification des seuils à l'électrotonus = *fanning in*). L'**hyperpolarisation** (par

exemple liée à l'exercice ou à la post-ischémie) aura les effets inverses (Bostock *et al*, 1998). Pour interpréter correctement les résultats, il faut combiner les approches par des méthodologies différentes et intégrer les anomalies observées (Tableau de synthèse).

Les mesures de l'excitabilité axonale périphérique ont été très largement appliquées dans le cadre d'affections neurologiques centrales, ou plus souvent périphériques, touchant soit les motoneurones spinaux, les troncs nerveux de façon diffuse ou focale, et même le muscle (Kiernan *et al*, 2020).

Dans cette mise au point, nous nous limitons à la sclérose latérale amyotrophique (SLA), aux neuropathies héréditaires de type CMT1a et aux neuropathies dysimmunes aiguës (formes classiques de Guillain-Barré et forme axonale) ou chroniques (PRNC).

### 3.1 SLA

Sur le plan clinique, voire électrophysiologique, faire la différence entre une neuropathie et une neuronopathie motrice n'est pas toujours chose aisée (Magistris et Soichot, 2004). En particulier, la neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction (MMN) peut poser le problème de sa distinction avec une SLA, avec les implications évidentes sur le plan pronostique. Sous l'angle de l'excitabilité axonale motrice, ces deux pathologies semblent distinctes ; le paramètre le plus discriminant pourrait être la chronaxie. La SLA serait caractérisée par une augmentation de la chronaxie, alors qu'elle est, selon les auteurs, normale (Cappelen-Smith *et al*, 2002) ou diminuée (Priori *et al*, 2002) dans la MMN, particulièrement chez les patients n'ayant pas reçu d'IgIV récemment. L'augmentation de la chronaxie observée dans la SLA est attribuée à l'augmentation de la conductance des canaux sodiques persistants nodaux  $Na_p$  (Mogyoros *et al*, 1998). Kanai *et al* (2012) suggèrent même une relation inverse entre la durée de la chronaxie et la survie des patients. Par ailleurs, la rhéobase n'est pas significativement modifiée dans la SLA par rapport à des sujets contrôles, tandis qu'elle est augmentée dans la MMN chez les patients non récemment traités (Priori *et al*, 2002).

Une étude plus récente vient quelque peu relativiser l'apparente unanimité scientifique concernant les anomalies de l'excitabilité axonale dans la SLA. En effet, Howells *et al* (2018) appliquant les techniques de poursuite de seuil à des axones moteurs isolés de patients atteints de SLA, ne retrouvent pas l'augmentation de la chronaxie antérieurement décrite. Pour expliquer ces résultats contradictoires, les auteurs mentionnent le rôle possible du riluzole (pris par tous les patients de l'étude) qui bloquerait spécifiquement les canaux sodiques persistants. Néanmoins, lorsque ces auteurs soumettent l'ensemble de leurs résultats à un modèle mathématique, l'explication la plus vraisemblable est un déficit global d'expression des canaux ioniques probablement en rapport avec une défaillance du transport axoplasmique et de livraison en protéines essentielles.

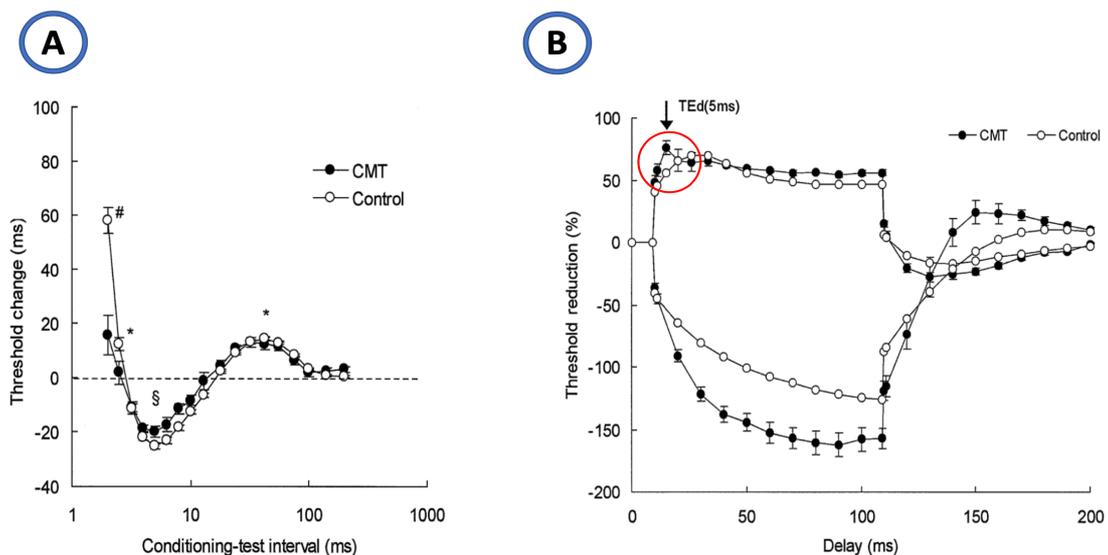
### 3.2 CMT1a

Dans le CMT1a, les anomalies les plus clairement identifiables concernent les courbes stimulus-réponse. Celles-ci sont comparables à celles enregistrées dans les PRNC (Figure 3a) (Nodera *et al*, 2004). Ces anomalies de seuil d'excitabilité et de pente des courbes stimulus/réponse sont constantes dans le CMT1a, alors qu'elles peuvent manquer chez certains patients avec une PRNC (Sung *et al*, 2004). Les données de la procédure iMAX vont

dans le même sens en montrant des anomalies systématiques et sévères dans le CMT1a et plus inconstantes et modérées dans les PRNC (Tyberghein *et al*, 2022). Ces modifications de la courbe stimulus/réponse ne semblent pas liées à la perte axonale puisqu'elles ne sont pas corrélées à la taille du PAGM. Elles seraient en effet dues à la démyélinisation, plus diffuse et homogène chez les CMT1a par rapport aux PRNC.

L'analyse du cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse révèle des changements plus subtils à savoir une réduction d'amplitude des phases réfractaire relative et supernormale traduisant les propriétés passives des membranes (Nodera *et al*, 2004) (Figure 6A).

La technique d'électrotonus montre une augmentation de la modification des seuils à un courant dépolarisant ou hyperpolarisant (*fanning out*) et une accommodation plus rapide au courant dépolarisant. Ces anomalies semblent liées à la démyélinisation. D'une façon générale, les stimuli appliqués sont scindés en une composante nodale et une composante internodale. Dans le CMT1a, la résistance internodale diminue du fait de la démyélinisation favorisant les courants de fuite, alors que la résistance nodale reste inchangée. L'adaptation à un courant dépolarisant ou hyperpolarisant est donc moins efficace. Par contre, du fait de la démyélinisation, les canaux potassiques rapides paranodaux **Kf** sont **plus vite activés**, ce qui explique la rapidité (5 ms) de l'accommodation à un courant dépolarisant. Il faut également remarqué que la **contribution** des courants de rectification entrants (**canaux I<sub>H</sub>**) est **particulièrement importante** comme en témoigne la courbe d'adaptation au courant hyperpolarisant > 90 ms et l'*overshoot* à l'arrêt du courant conditionnant (Nodera *et al*, 2004) (Figure 6B). Les résultats de l'électrotonus pourraient être interprétés comme traduisant l'hyperpolarisation des membranes. Cependant l'analyse conjointe du cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse n'est pas en faveur de cette hypothèse (Tableau de synthèse). Il faut préciser que ces résultats n'ont rien de définitif, puisque les données et leur analyse reposent sur une seule étude incluant 9 patients.



**Figure 6 : Excitabilité axonale motrice chez des patients avec une maladie CMT1a comparée à celle de sujets contrôles** (d'après Nodera *et al*, 2004)

**A)** Cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse (explications dans le texte) ; **B)** Electrotonus dépolarisant (*TEd*) et hyperpolarisant (explications dans le texte)

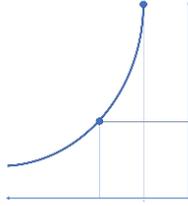
### 3.3 Neuropathies dysimmunes

Dans la forme classique du syndrome de Guillain-Barré (SGB), la plupart des auteurs ne relèvent aucune anomalie d'excitabilité axonale (Kuwabara *et al*, 2002 ; Pyun *et al*, 2017). L'explication habituellement donnée est que les mesures d'excitabilité sont réalisées (au poignet le plus souvent) trop loin des structures nerveuses réellement impliquées dans le processus pathologique (racines et axones terminaux). L'**iMAX**, qui mesure l'intensité minimale juste nécessaire pour obtenir un PAGM d'amplitude maximale, est pourtant **nettement augmenté dans les formes classiques de SGB** (Milants *et al*, 2017, Tyberghein *et al*, 2022). Une étude récente utilisant le *CMAP scan* confirme d'ailleurs ces données, démontrant des **troubles d'excitabilité plus sévères dans les formes démyélinisantes** de SGB que dans les formes axonales (Drenthen *et al*, 2021). Dans la **forme axonale de SGB**, Pyun *et al* (2017) montrent des anomalies du cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse avec un **allongement de la période réfractaire** et une réduction de l'amplitude de la phase supernormale. Cet allongement de la période réfractaire serait lié au blocage des canaux sodiques nodaux pas les anticorps anti-ganglioside. Tyberghein *et al* (2020) montrent, à propos d'une forme axonale de SGB, l'intérêt de combiner les données d'excitabilité à celles de la conduction nerveuse. L'association d'un iMAX augmenté, d'une nette réduction d'amplitude du PAGM et d'une latence motrice normale traduit l'inexcitabilité d'une grande proportion des axones moteurs. Ces données sont à mettre en relation avec les données immunologiques récentes dans le cadre des nodo-paranodopathies (Kokubun *et al*, 2010).

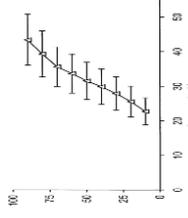
Concernant les PRNC, nous avons déjà évoqué et illustré le travail de Cappelen-Smith *et al* (2001) sur les courbes stimulus/réponse (Figure 3A). Nous avons également souligné que le trouble d'excitabilité dans les PRNC est moins constant que dans le CMT1a. Les données de l'électrotonus indiquent que certains patients présentent une augmentation de la modification des seuils aux courants hyperpolarisants. Sung *et al* (2004) précisent que ces patients ont aussi une plus longue durée d'évolution de la maladie, une moins bonne réponse au traitement, un handicap fonctionnel plus important et des vitesses de conduction nerveuse plus lentes. Le cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse, quant à lui, montre une réduction d'amplitude des phases réfractaire relative et supernormale, similaire à ce que l'on retrouve chez les CMT1A. Boërio *et al* (2010) montrent que la chronaxie est réduite et la rhéobase accrue dans les PRNC par rapport à un groupe contrôle et qu'après perfusion d'IgIV, la chronaxie diminue davantage probablement en rapport avec une réduction de la conductance des canaux sodiques persistants, ce qui induirait un effet neuroprotecteur.

# SYNTHESE

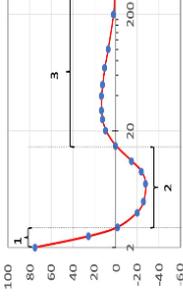
Courbe intensité/durée



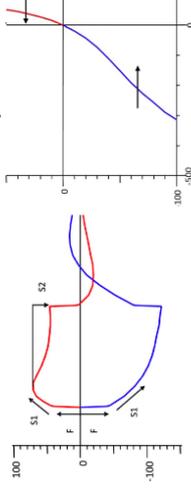
Courbe stimulus/réponse



Cycle de récupération de l'excitabilité



Électrotonus et courbe stimulus/seuil



Mécanismes	<b>Na<sub>p</sub> nodaux</b> L'augmentation de la conductance => augmentation de la chronaxie	<b>Démýélinisation, œdème endoneural</b> , altération des <b>conductances nodales</b> => déplacement -> droite et souvent pente réduite	<b>Na<sub>t</sub> nodaux</b> (inactivation) => PR absolue <b>Ks nodaux et internodaux</b> => période sous-normale tardive + <b>Kf paranodaux</b> limitant la période supernormale liée à la décharge du condensateur internodal	TEd : S1 limité par <b>Kf paranodaux</b> (canaux qui limitent la réexcitation) et S2 traduit l'activation des <b>Ks nodaux</b> TEh : inactivation des <b>Na<sub>p</sub></b> et des <b>Ks</b> et activation des <b>I<sub>h</sub> internodaux</b>
Ischémie	Chronaxie accrue par augmentation de la conductance des <b>Na<sub>p</sub></b>	Diminution des seuils	<b>Dépolarisation</b> => ouverture des <b>Kf</b> et <b>Ks</b> et inactivation prolongée des <b>Na<sub>t</sub></b> => cycle vers le haut => PR accrue et période supernormale réduite	TEd et TEh : variation des seuils réduite ( <i>fanning in</i> )
Exercice Post-ischémie	Chronaxie réduite par diminution de la conductance des <b>Na<sub>p</sub></b>	Augmentation des seuils	<b>Hyperpolarisation</b> => fermeture des <b>Kf</b> et <b>Ks</b> => cycle vers le bas => PR réduite et période supernormale augmentée	TEd et TEh : variation des seuils accrue ( <i>fanning out</i> )
Sclérose latérale amyotrophique	Augmentation de la chronaxie (Na <sub>p</sub> nodaux) ? versus <b>défaillance globale de tous les canaux ioniques</b> <b>Rhéobase normale</b>			
CMT1a	<b>Chronaxie normale</b> Rhéobase accrue	<b>Augmentation systématique des seuils</b> => déplacement -> droite, réduction de la pente	<b>Réduction d'amplitude</b> de la PR relative et de la période supernormale ( <b>traduit les propriétés passives de la membrane</b> )	TEd et TEh : <b>variation des seuils accrue</b> (réduction de la résistance internodale) et accommodation plus rapide au TEd ( <b>Kf</b> )
Syndrome de Guillain-Barré	Chronaxie normale	i50 et iMAX augmentés, réduction de la pente	AMAN : allongement de la PR ( <b>Na<sub>t</sub> nodaux</b> ) et supernormalité réduite	TEd et TEh : absence d'anomalie
Polyradiculonévrite chronique	<b>Chronaxie réduite</b> Rhéobase accrue	<b>Augmentation inconstante des seuils</b> => déplacement -> droite, réduction de la pente	<b>Réduction d'amplitude</b> de la PR relative et de la période supernormale ( <b>traduit les propriétés passives de la membrane</b> )	TEd : absence de modification des seuils TEh : <b>variation des seuils accrue</b>

Na<sub>p</sub> : canaux sodiques persistants ; Na<sub>t</sub> : canaux sodiques voltage-dépendants ; Kf : canaux potassiques rapides ; Ks : canaux potassiques lents ; TEd : électrotonus dépolarisant ; TEh : électrotonus hyperpolarisant ; PR : période réfractaire

### Les points forts :

- L'approche de l'excitabilité axonale périphérique est multiple : au repos (courbes intensité/durée, chronaxie, rhéobase), immédiatement après le passage d'un potentiel d'action (cycle de récupération de l'excitabilité nerveuse), conditionnée par un courant dépolarisant ou hyperpolarisant de longue durée (électrotonus, courbes stimulus/seuil)
- Appliquées à la pathologie, ces différentes techniques révèlent des anomalies qui manquent parfois de sensibilité (SGB), de spécificité (PRNC vs CMT) ou de constance dans les travaux scientifiques successifs d'une même équipe (résultats contradictoires dans la SLA) et dont l'interprétation reste souvent difficile (dysfonctionnement des canaux ioniques ? modifications de la polarisation membranaire ? anomalies morphologiques ?)
- Actuellement, la **littérature** scientifique concernant l'excitabilité axonale périphérique est presque uniquement le fait de l'équipe de Bostock et de ses nombreux collaborateurs (plus de 75% des publications)
- Une approche simplifiée plus ancrée dans notre pratique quotidienne (pas de matériel ou programme particulier, applicable en tout point du SNP), intégrant le contexte clinique et les données de l'ENMG mériterait d'être développée (iMAX etc...)

### Références

- Adrian ED, Lucas K. On the summation of propagated disturbances in nerve and muscle (1912) *J Physiol*, 44, 68-124.
- Bergmans J (1970) *The Physiology of Single Human Nerve Fibres*. Vander, Belgium, University of Louvain, pp328.
- Boërio D, Hogrel JY, Lefaucheur JP, Wang FC, Verschueren A, Pouget J, Carrera E, Kuntzer T (2008) Stimulus-response curve of human motor nerves: multicenter assessment of various indexes. *Neurophysiol Clin*, 38, 31-38.
- Boërio D, Créange A, Hogrel JY, Guéguen A, Bertrand D, Lefaucheur JP (2010) Nerve excitability changes after intravenous immunoglobulin infusions in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *J Neurol Sci*, 292, 63-71.
- Bostock H, Baker M. Evidence for two types of potassium channel in human motor axons in vivo (1988) *Brain Res*, 18, 354-358.
- Bostock H, Sears TA, Sherratt RM (1983) The spatial distribution of excitability and membrane current in normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *J Physiol*, 341, 41-58.
- Bostock H, Baker M, Grafe P, Reid G (1991) Changes in excitability and accommodation of human motor axons following brief periods of ischemia. *J Physiol*, 441, 513-535.

Bostock H, Rothwell JC (1997) Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerves. *J Physiol*, 498, 277-294

Bostock H, Cikurel K, Burke D (1998). Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve*, 21, 137-158.

Brismar T (1985) Changes in electrical threshold in human peripheral neuropathy. *J Neurol Sci*, 68, 215-223.

Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CS, Burke D (2001) Membrane properties in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*, 124, 2439-2447.

Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CS, Burke D (2002) Abnormalities of axonal excitability are not generalized in early multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*, 26, 769-776.

Drenthen J, Islam B, Islam Z, Mohammad QD, Maathuis EM, Visser GH, Doorn PA, Blok JH, Endtz HP, Jacobs BC (2021) Changes in motor nerve excitability in acute phase Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*, 63, 546–552.

Duchenne G. De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique (1855) in Baillière JB et fils (éditeurs), Paris, pp 926.

Erb WH (1882) *Handbuch der Elektrotherapie*. Vogel, Leipzig.

Fournier E (2008) Examen de stimulation : agir pour différencier. In Lavoisier (éditeur), *Examen électromyographique (2e édition)*, Paris, 757-778.

Howells J, Matamala JM, Park SB, Garg N, Vucic S, Bostock H, Burke D, Kiernan (2018) In vivo evidence for reduced ion channel expression in motor axons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Physiol*, 596, 5379-5396.

Ingram DA, Davis GR, Swash M (1987) The double collision technique: a new method for measurement of the motor nerve refractory period distribution in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 66, 225-234.

Kanai K, Shibuya K, Sato Y, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iose S, Fujimaki Y, Ohmori S, Koga S, Kuwabara S (2012) Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 734-738.

Kiernan MC, Bostock H, Park SB, Kaji R, Krarup C, Krishnan A, Lin CS, Misawa S, Moldovan M, Sung J, Vucic S, Wainger BJ, Waxman S, Burke D (2020) Measurement of axonal excitability: Consensus guidelines. *Clin Neurophysiol*, 131, 308-323.

Kokubun N, Nishibayashi M, Uncini A, Odaka M, Hirata K, Yuki N (2010) Conduction block in acute motor axonal neuropathy. *Brain*, 133, 2897-2908.

Kugelberg E, Skoglund CR (1946) Responses of single human motor units to electrical stimulation. *J Neurophysiol*, 9, 391-398.

Kuwabara S, Ogawara K, Sung JY, Mori M, Kanai T, Yuki N, Lin CS, Burke D, Bostock H (2002) Differences in membrane properties of axonal and demyelinating Guillain-Barré syndromes. *Ann Neurol*, 52, 180-187.

Lapicque L, Lapicque M. Recherches sur la loi d'excitation électrique (1903) *J Physiol path Gén*, 5, 843-858.

Magistris MR, Soichot P (2004) Neuropathy versus neuronopathy : distinctive features. *Rev Med Liege*, 59, 208-218.

Milants C, Benmouna K, Wang FC (2017) iMAX: a new tool to assess peripheral axonal motor hypoexcitability. *Clin Neurophysiol*, 128, 2382-2383.

Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D, Bostock H (1998) Strength-duration properties of sensory and motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 121, 851-859.

Nodera H, Bostock H, Kuwabara S, Sakamoto T, Asanuma K, Jia-Ying S, Ogawara K, Hattori N, Hirayama M, Sobue G, Kaji R (2004) Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*, 127, 203-211.

Priori A, Cinnante C, Pesenti A, Carpo M, Cappellari A, Nobile-Orazio E, Scarlato G, Barbieri S (2002) Distinctive abnormalities of motor axonal strength-duration properties in multifocal motor neuropathy and in motor neurone disease. *Brain*, 125, 2481-2490.

Pyun SY, Kang MR, Lee JY, Kuk KJ, Oh SI, Bae JS (2017) Early discrimination of sensorimotor Guillain-Barré syndrome into demyelinating or axonal subtype by automated nerve excitability testing. *J Peripher Nerv Syst*, 22, 85-91.

Raymond SA (1979) Effects of nerve impulses on threshold of frog sciatic nerve fibres. *J Physiol*, 290, 273-303.

Sung JY, Kuwabara S, Kaji R, Ogawara K, Mori M, Kanai K, Nodera H, Hattori T, Bostock H (2004) Threshold electrotonus in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: correlation with clinical profiles. *Muscle Nerve*, 29, 28-37.

Tyberghein M, Milants C, Bouquiaux O, Wang F (2020) Axonal form of Guillain-Barré syndrome in a patient receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Neurol Sci*, <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04199-2>

Tyberghein M, Grapperon A-M, Bouquiaux O, Puma A, Attarian S, Wang FC (2022) iMAX: A new tool for assessment of motor axon excitability. A multicenter prospective study. *Clin Neurophysiol*, 133, 20–28.

Weiss G (1901) Sur la possibilité de rendre comparables entre eux les appareils servant à l'excitation électrique. *Arch ital biol*, 35, 413-446.