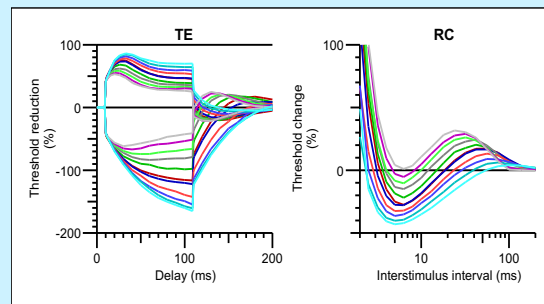


24es rencontres de neurologies (Paris 14/12/22)

L'Étude de l'excitabilité axonale pour les nuls

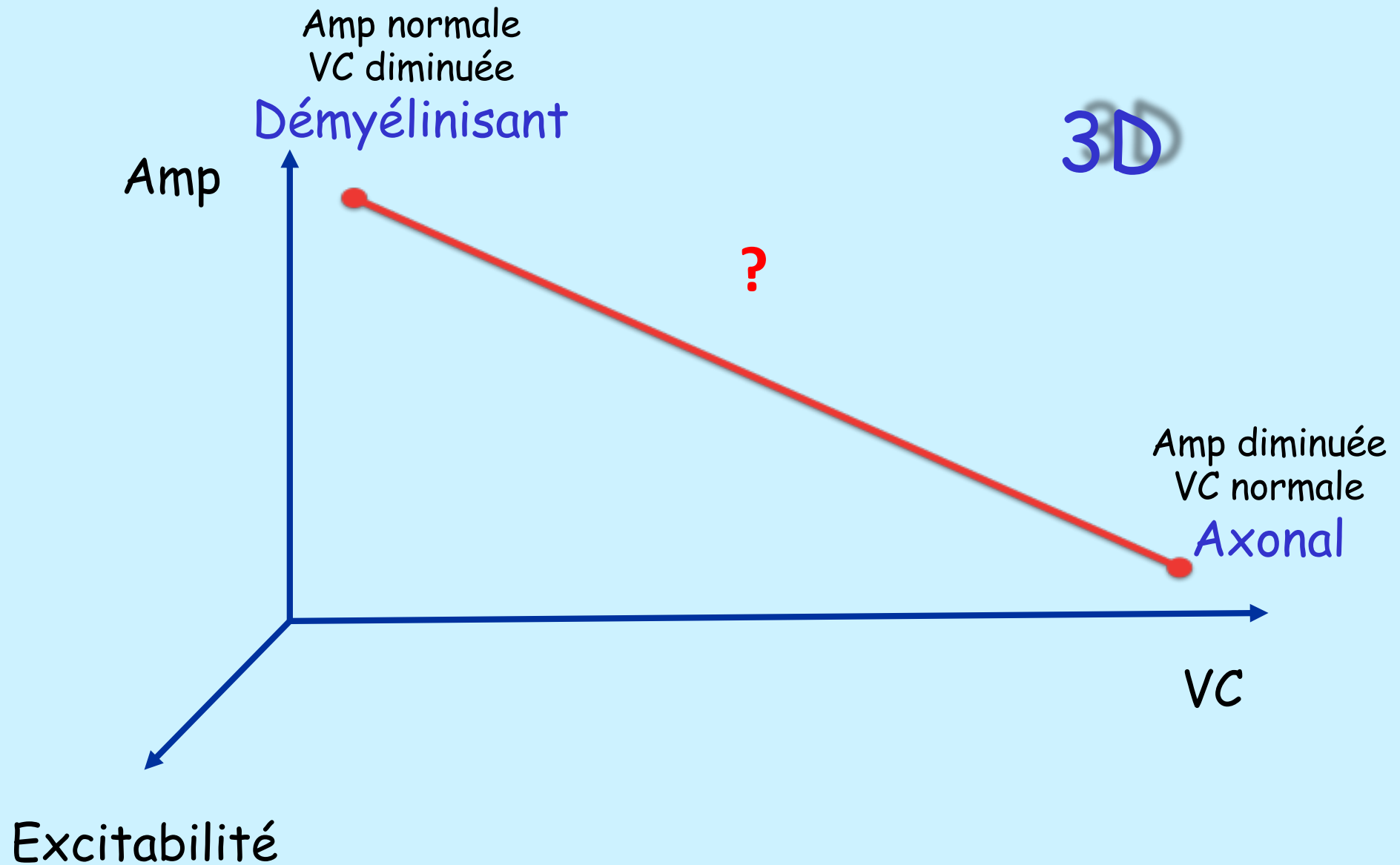


François Wang

Département de Neurophysiologie clinique
CHU, Liège



Pourquoi étudier l'excitabilité axonale ?



Que savons-nous de l'excitabilité > ENMG classique ?

Le PAGM n'est pas une réponse tout ou rien

=> axones moteurs d'**excitabilité variable** ?

L'augmentation de la durée du stimulus

=> stimulation moins intense pour PAGM max

Chez un patient avec une neuropathie démyélinisante

=> il faut augmenter l'intensité de stimulation => **hypoexcitabilité** ?

Les activités de repos à caractère pathologique en EMG

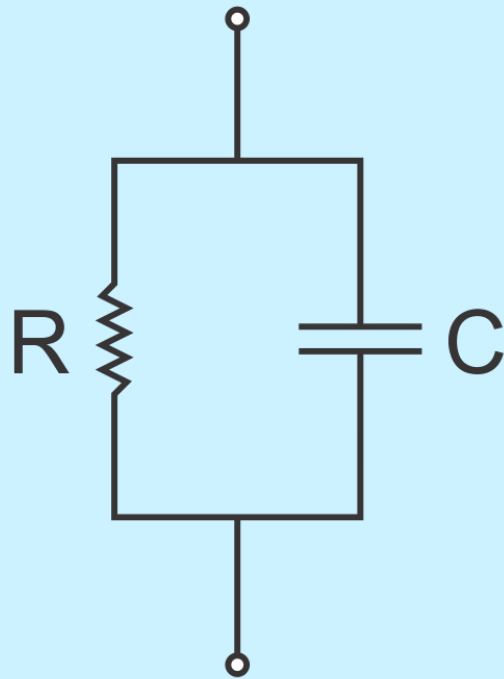
=> traduisent une **hyperexcitabilité** des axones ou des fibres musculaires

Électricité : loi d'Ohm

$$U = R \times I$$



Georg Ohm
1789 - 1854



$$\tau = RC$$

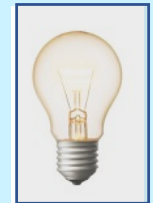
- U : ddp \approx tension aux bornes du générateur de courant continu (V)
- R : résistance (ohm)
- I : intensité du courant (A)
(courant = débit de charges électriques)

“Métaphore” du fleuve :
- U (ddp) = dénivelé
- I = débit



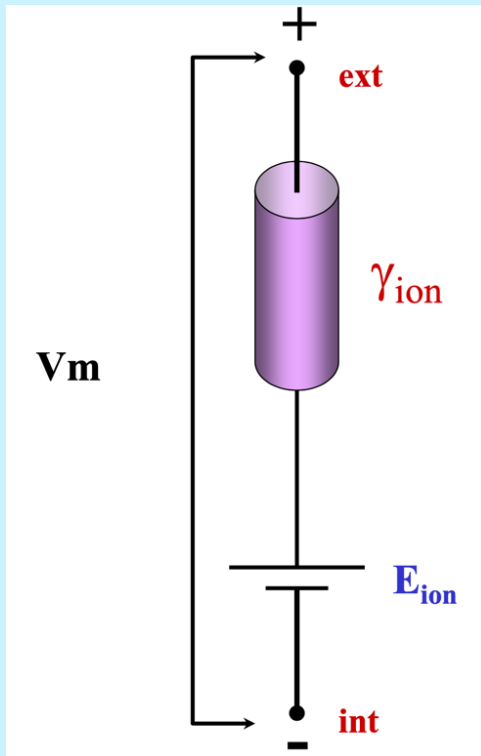
Si la résistance augmente \Rightarrow déperdition sous forme de chaleur (effet joule) \Rightarrow l'intensité diminue

Pour une même I appliquée à un neurone, le potentiel de membrane (V) sera affecté proportionnellement à R



NEURONE = CIRCUIT RC EN PARALLÈLE

R = RÉSISTANCE



Canaux ioniques = **R** variables

- ouvert : faible R (Ohm)

ou conductance (Siemens) élevée, $g = 1/R$

- fermé : R élevée, faible g

Le passage d'un ion à travers son canal génère un courant ionique dont l'intensité (I_{ion}) dépend de :

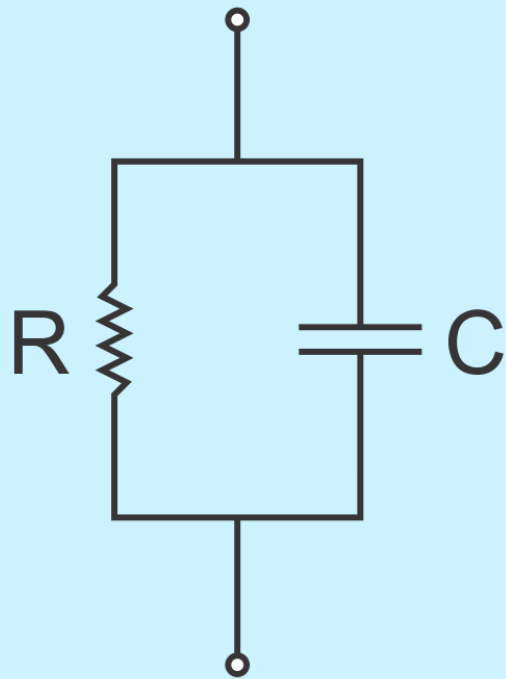
- conductance

- driving force : différence entre le potentiel de membrane (V_m) et son potentiel d'équilibre (E_{ion})

$$I_{ion} = (V_m - E_{ion}) \times g \quad (= \text{loi d'Ohm})$$

NEURONE = CIRCUIT RC EN PARALLÈLE

C = CAPACITANCE



$$\tau = RC$$

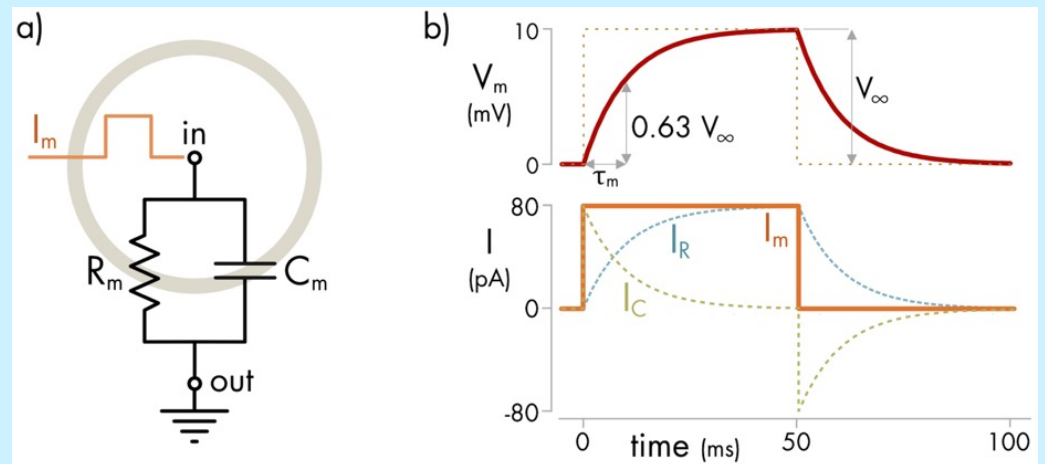
Membrane /double couche lipidique = isolant séparant 2 milieux conducteurs = capacité (C) qui va accumuler des charges sur sa face interne et externe

Capacitance = capacité de stocker des charges électriques (dépend de la surface membranaire)

- noeud : faible capacitance (charge rapide)
- internoeud : grande capacitance (charge lente)

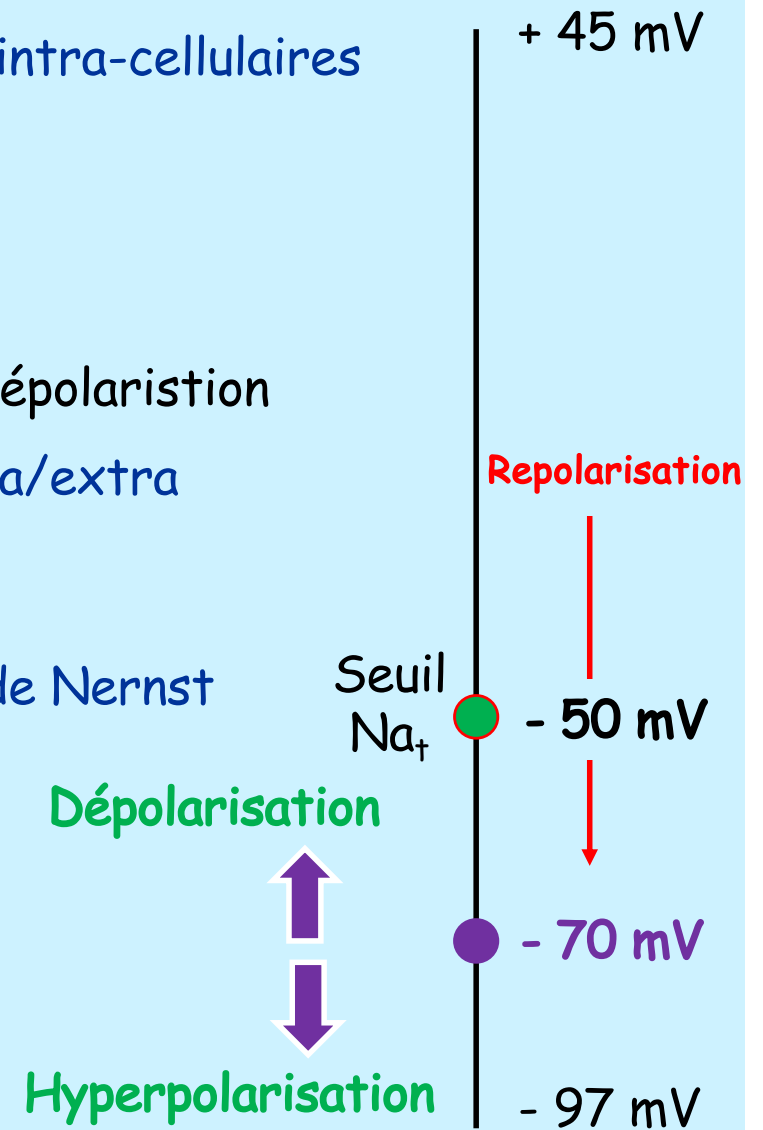
Le potentiel membranaire nodal augmente et décroît selon une cinétique exponentielle caractérisée par la constante de temps (RC)

= τ_m (temps pour une charge à 63%)
 \approx **chronaxie**



Le potentiel de repos ≈ -70 mV

- Membrane imperméable aux protéines anioniques intra-cellulaires
 - milieu intracellulaire chargé négativement
- Membrane semi-perméable
 - canaux ioniques ouverts
 - majoritairement des canaux K
 - aussi des Na_p qui augmentent l'excitabilité par dépolarisation
- **Gradient chimique** : rapport de concentration intra/extra
 - $\text{Na}^+ = 1/12$
 - $\text{K}^+ = 40/1$
- **Gradient électrique** ($g_{\text{K}} 10$ fois $> g_{\text{Na}}$) : équation de Nernst
 - $\text{Na}^+ = + 45$ mV \Rightarrow *driving force* de 115 mV
 - $\text{K}^+ = - 97$ mV \Rightarrow *driving force* de 27 mV
- Pompes Na/K (ATP) : maintien du gradient de {
 - 3 Na^+ sortent
 - 2 K^+ entrent
- Stabilisateurs de membrane
 - canaux Cl
- Les cellules de Schwann participent à l'homéostasie du K extra-cellulaire



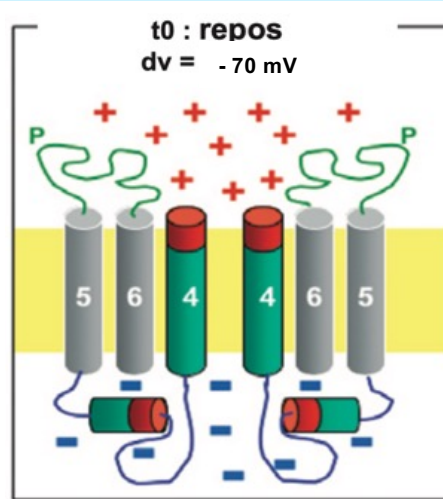
Canaux Na_+

(Pierre Guihéneuc)

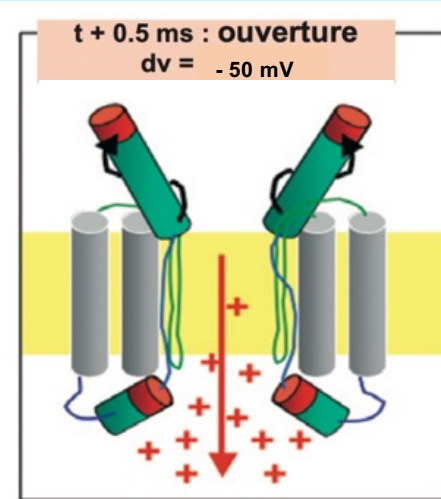
Fermés activables

Ouverts activés

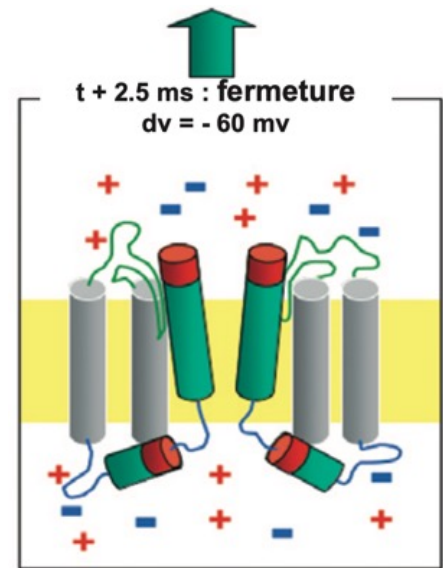
1



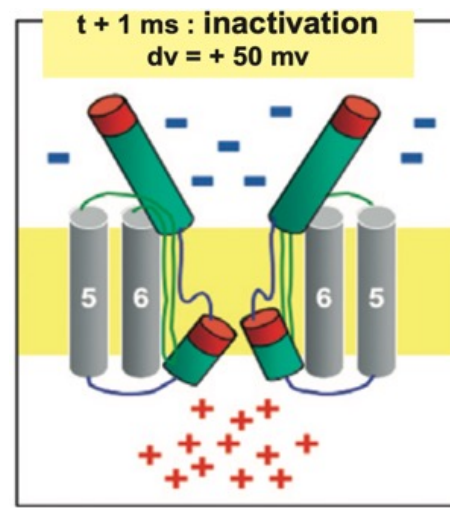
2



4



3

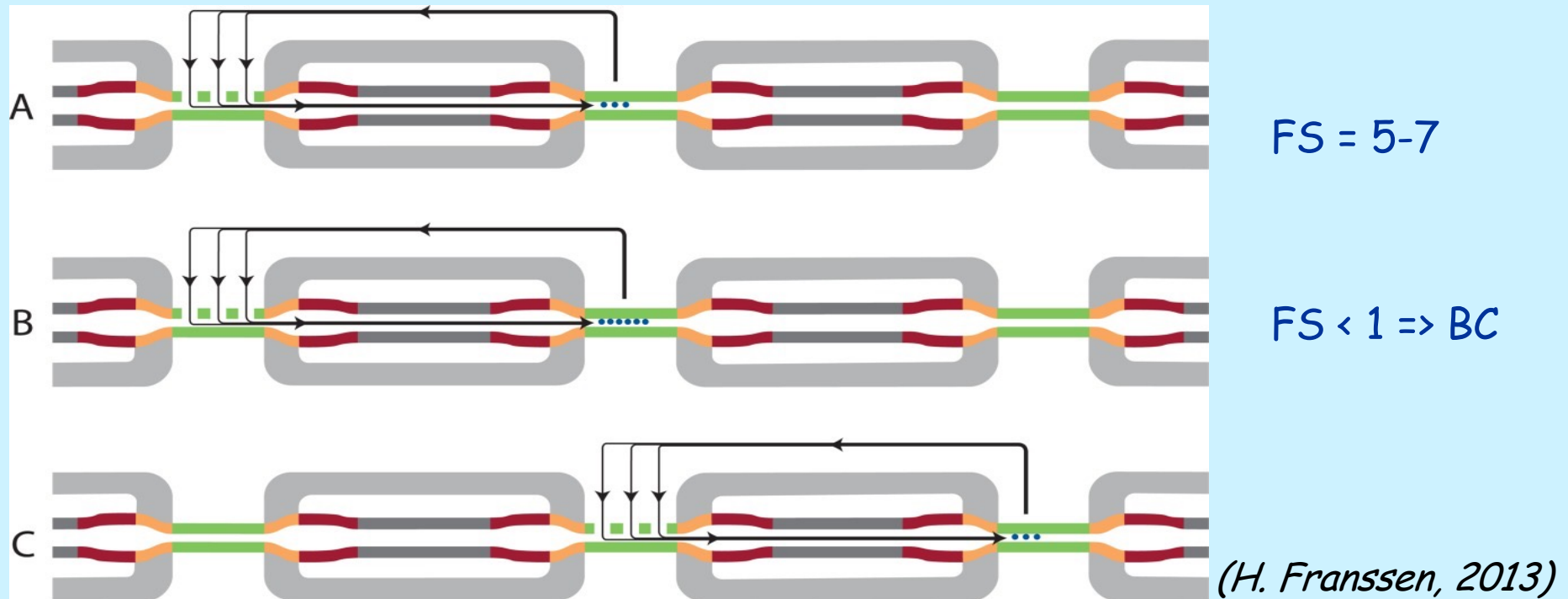


En voie de fermeture
Période réfractaire relative

Inactivés
Période réfractaire absolue

La conduction saltatoire

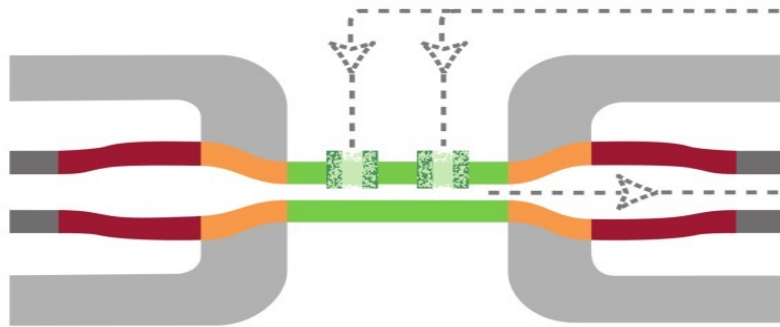
FS = courant disponible (**densité élevée en canaux Na⁺** et **faible capacité nodale**) / courant nécessaire pour atteindre de seuil de déclenchement du PA (**polarisation**)



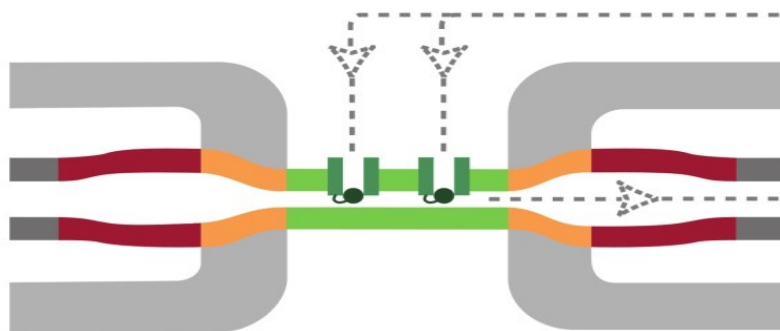
- Courant = flux net de charges positives
- Ouverture des canaux Na⁺ => un **courant ionique entrant** (Na⁺)
- => circuit de courant qui va générer au noeud suivant un **courant capacitif sortant** (canaux fermés) avec accumulation de charges + à la face interne du noeud => dépolarisation du noeud etc...

Causes nodales de réduction du FS

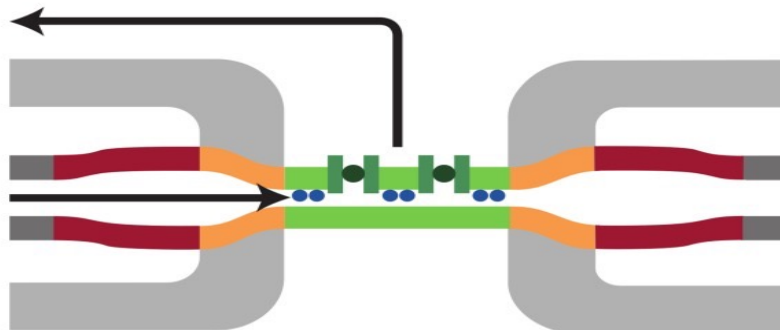
A. disruption of Na-channels



B. depolarized membrane potential, Na-channels inactivated



C. hyperpolarized membrane potential, Na-channels closed



Dysfonctionnement des canaux Na^+

=> **réduction du courant disponible**

Dépolarisation membranaire

- Canaux Na^+ nodaux inactivés plus longtemps
=> **réduction du courant disponible**
=> allongement de la période réfractaire -> BC

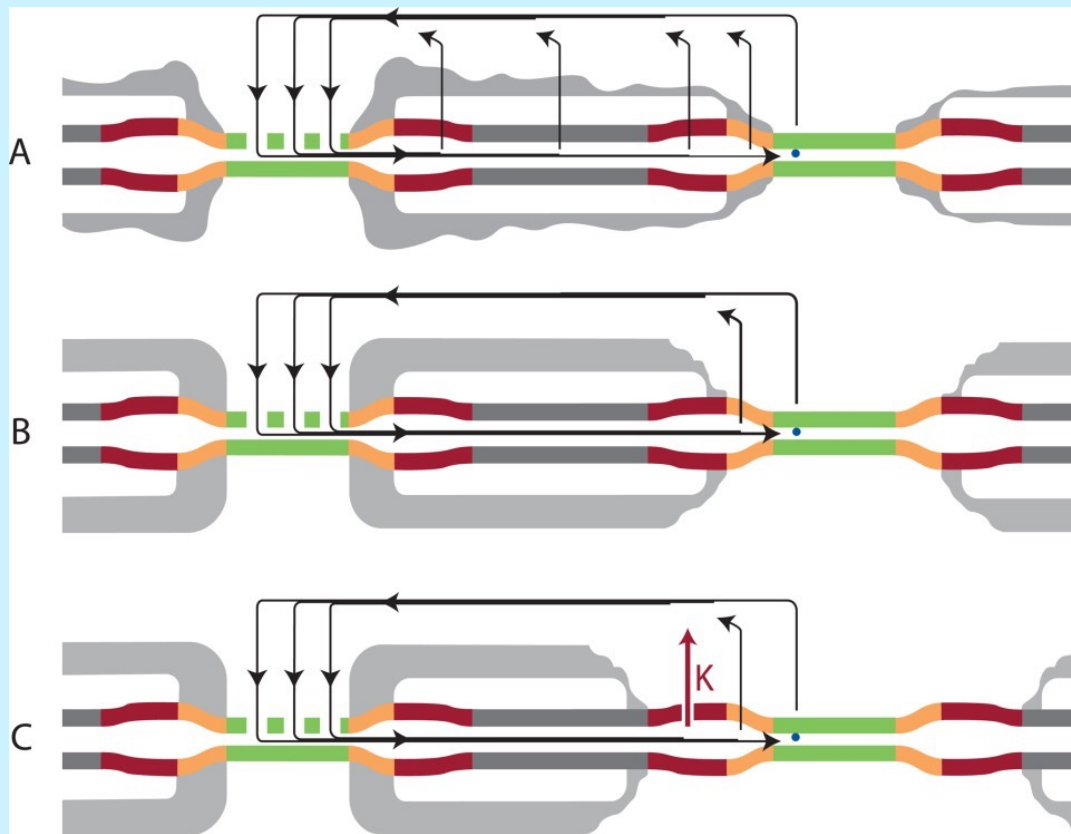
Hyperpolarisation membranaire

- Canaux Na^+ fermés
=> **augmentation du courant nécessaire** pour atteindre le seuil
-> BC

(H. Franssen, 2013)

Causes myéliniques de réduction du FS

Réduction du courant disponible : diminution de la densité des canaux Na^+ nodaux
Augmentation du courant nécessaire : fuites de courant et K_f



Démýélinisation segmentaire
=> fuites de courant

Démýélinisation paranodale

- Augmentation de la capacité (+) nodale qui prend plus de temps à se charger
- Diminution de la densité des canaux Na^+

Démýélinisation juxta-paranodale

- Idem en plus marqué &
- Exposition des canaux K_f
=> limitation de la dépolarisation

(H. Franssen, 2013)

1909

1

Vitesses de conduction/EMG

1970

2

1980

3

1990

4

1. Les courbes intensité-durée (I-t)

Ce qui se passe juste avant le PA

Nœud

2. Cycle de récupération de l'excitabilité, technique des doubles-chocs

Ce qui se passe juste après le passage d'un PA

Nœud

3. Les courbes stimulus-réponse

Nœud

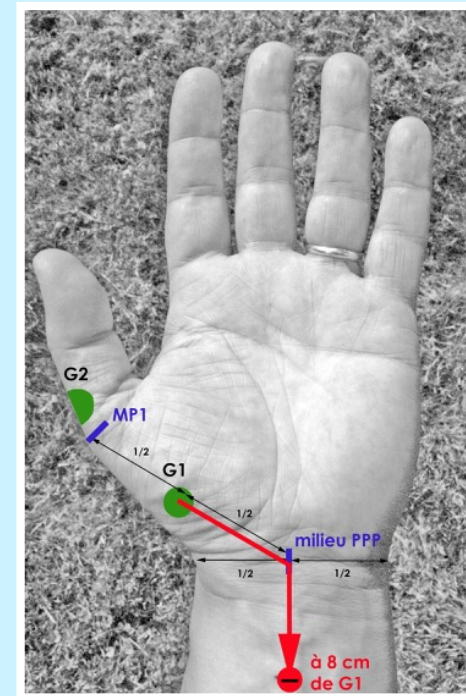
4. La poursuite de seuil

les mécanismes internodaux d'accommodation du potentiel de membrane

Internœud

Conduction nerveuse motrice standard

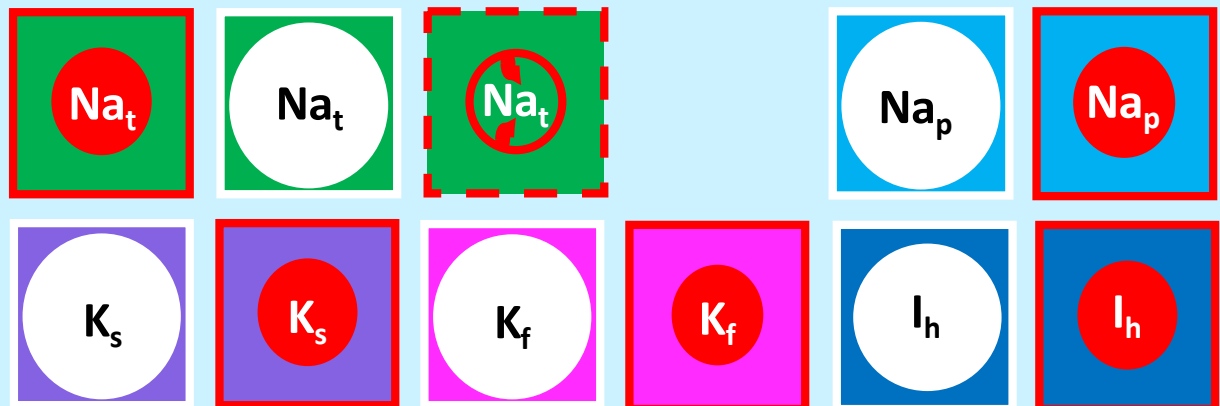
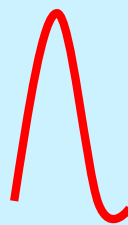
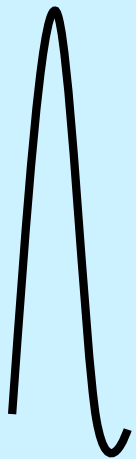
- Stimulation de surface
 - nerf moteur
 - en un site où le nerf est superficiel
 - ex. nerf médian au poignet
- Détection de surface
 - muscle innervé par ce nerf
 - ex. éminence thénar



PAGM maximal

Cible

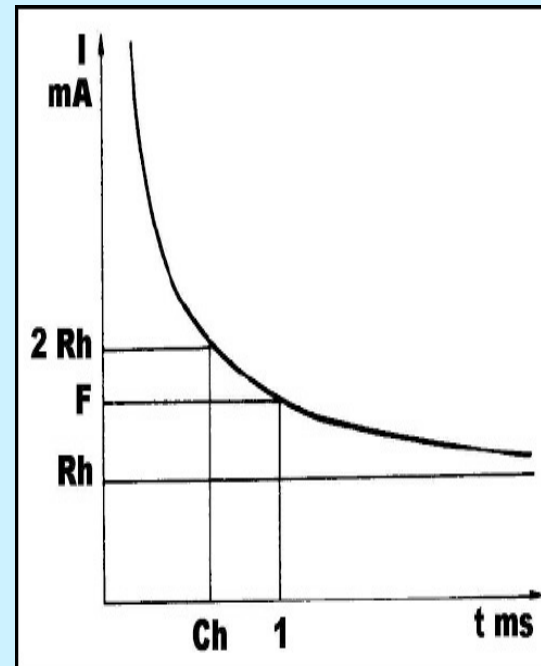
- Seuil d'amplitude
- Intensité pour atteindre la cible
= seuil d'intensité qui reflète le potentiel de membrane



Les débuts de la neurophysiologie clinique



Louis Lapicque
1866 - 1952
Sorbonne, Paris



En 1909, Lapicque définit:

Rhéobase = intensité d'un courant infiniment long pour atteindre un seuil d'amplitude

Chronaxie = durée d'un courant dont l'intensité est le double de la rhéobase pour atteindre un seuil d'amplitude

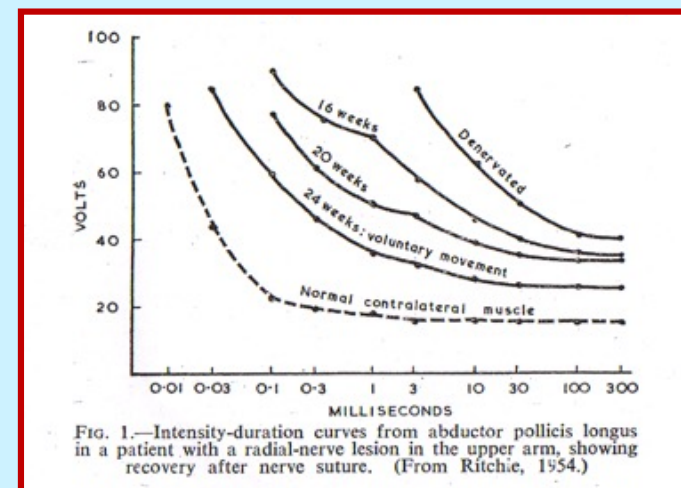
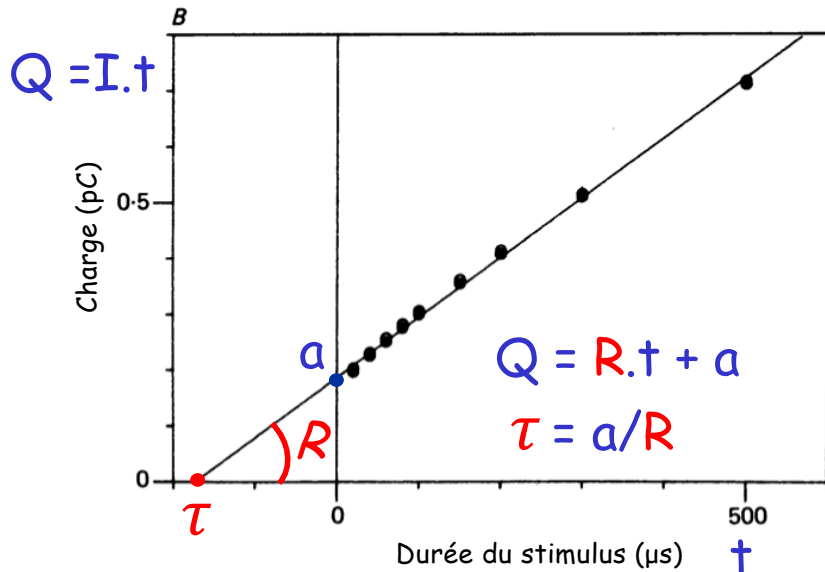
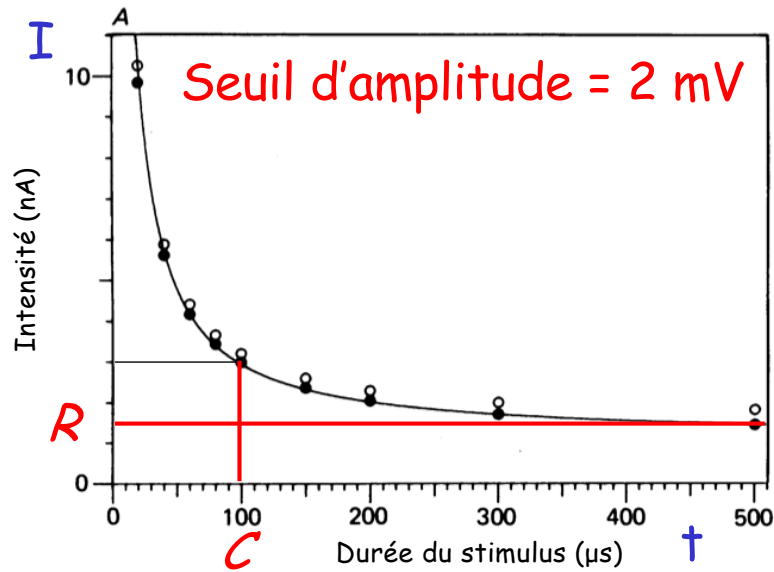
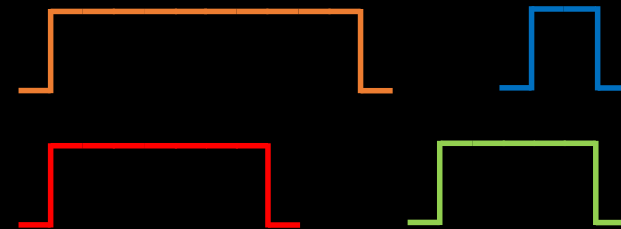


FIG. 1.—Intensity-duration curves from abductor pollicis longus in a patient with a radial-nerve lesion in the upper arm, showing recovery after nerve suture. (From Ritchie, 1954.)

1. Les courbes intensité-durée (I-t)

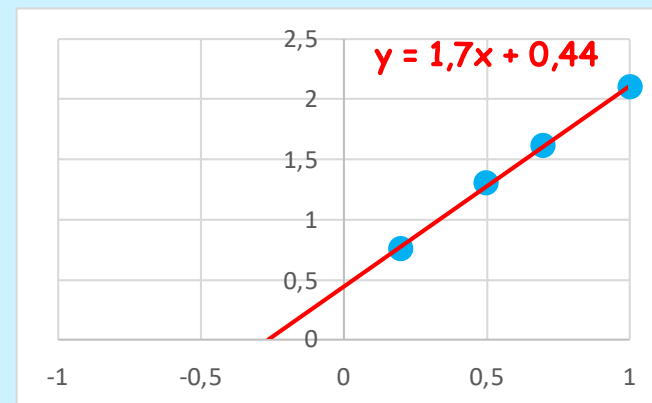


Loi « empirique » de Weiss : $Q = R(t + \tau)$

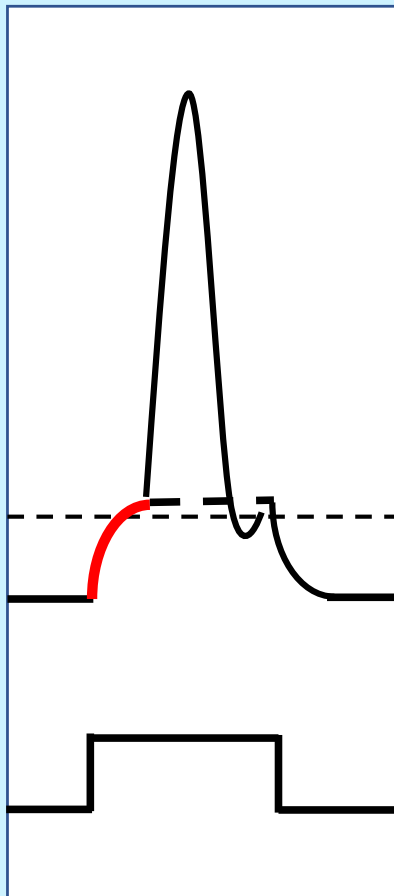


- Fixer un seuil d'amplitude (ex. 2 mV)
- Tester 4 durées de stimulation
=> déterminer l'intensité nécessaire pour atteindre le seuil de 2 mV
- Feuille excel

1	0,7	0,5	-0,265	0,2	Q 1,0	Q 0,7	Q 0,5	Q 0,2	
2,1	2,3	2,6		3,8	2,1	1,61	1,3	0,76	0



1. Les courbes intensité-durée (I-t)

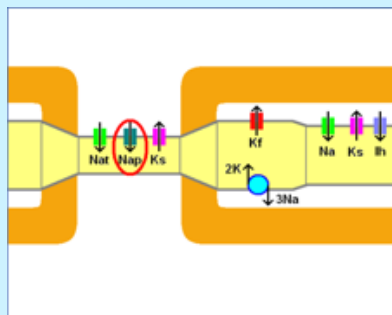


Potentiels électrotoniques

Les courbes It étudient les caractéristiques du circuit **RC nodal** juste avant le déclenchement du PA (potentiels électrotoniques non transmis)

Chronaxie (τ) = constante de temps pour charger et décharger la membrane nodale (63%)

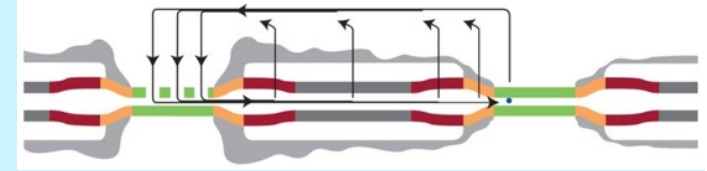
- composante liée aux propriétés passives du noeud (notamment la surface nodale) : 50 μ s
- composante active bcp plus longue (300-400 μ s) liée à l'interférence de canaux de fuite ouverts aux environs du potentiel de repos, principalement les canaux **Na_p**
- => **dépolarisation** : chronaxie augmentée



=> **hyperpolarisation** : chronaxie réduite

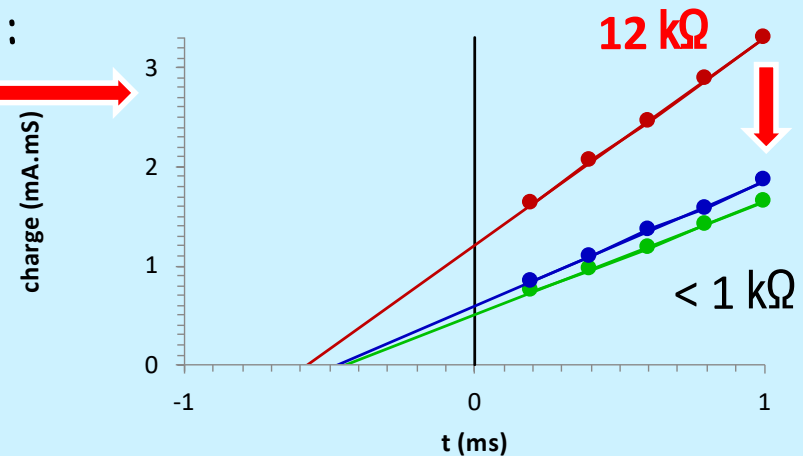
Na_p = 2% des Na nodaux : ouverts au repos(70%)
=> **dépolarisation** => excitabilité accrue

1. Les courbes intensité-durée



Rhéobase :

- Est inversement proportionnelle au niveau d'excitabilité, en relation avec les propriétés passives du nœud et du paranœud
- Augmentée : **fuites au niveau de la myéline endommagée**
capacité nodale augmentée => temps de charge nodal augmenté
œdème endoneural
- Dépend également de paramètres non axonaux :
 - impédance sous les électrodes stimulatrices
 - impédance des tissus biologiques
 - œdème extranerveux
 - épaisseur du panicule adipeux
 - zones de moindre résistance liée à la présence de VS
 - profondeur de la structure nerveuse étudiée



1. Les courbes intensité-durée

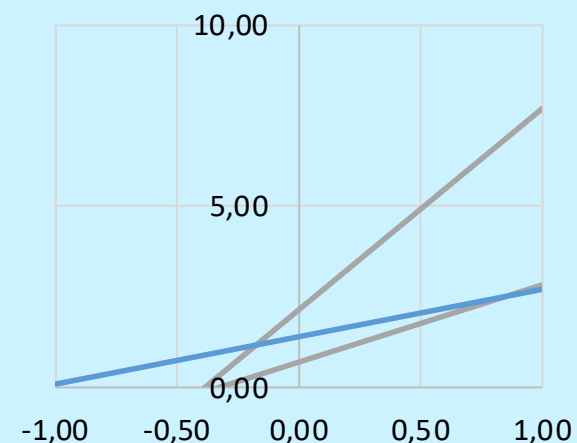
	Chronaxie	Rhéobase
Dépolarisation/ ischémie	augmentée	réduite
Hyperpolarisation/ post-ischémie	réduite	augmentée
SLA	augmentée	normale
CMT1a	normale	augmentée
SGB	normale	augmentée
PRNC	réduite	augmentée

Propriétés passives des membranes

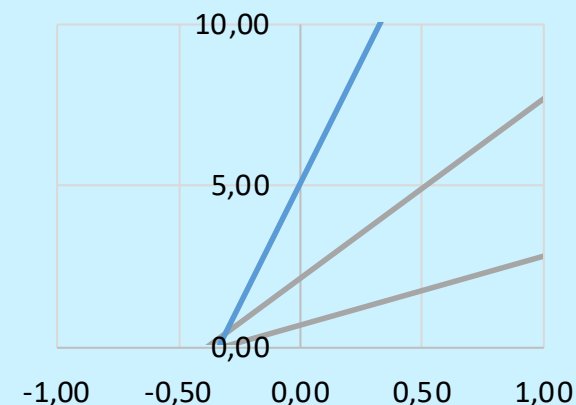
Dans les **PRNC**, un des effets immédiats des IgIV pourrait être lié à leur action sur les canaux Na_p (Boërio *et al.*, 2010)

Relation entre l'augmentation de la chronaxie dans la **SLA** et la réduction de la survie (Kanai *et al.*, 2012)

Intensité/durée à l'i40 : SLA



Intensité/durée à l'i40 : CMT1A



Le second souffle de l'étude de l'excitabilité axonale

1952 Hodgkin & Huxley -> Canaux ioniques



Joseph Bergmans (ca. 1970)

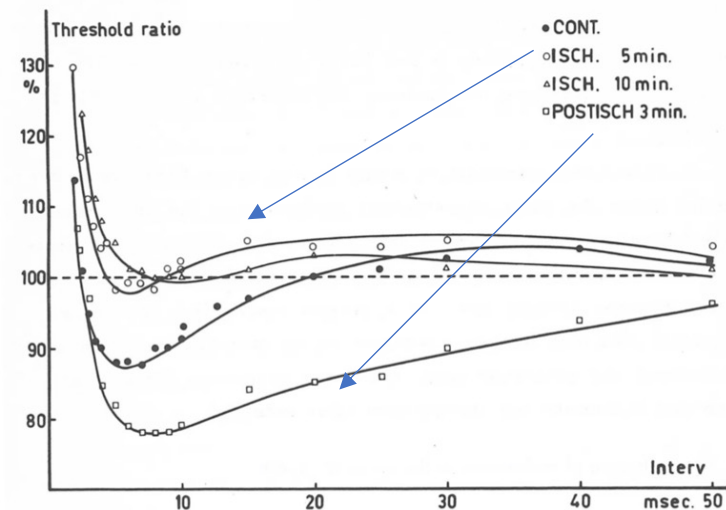
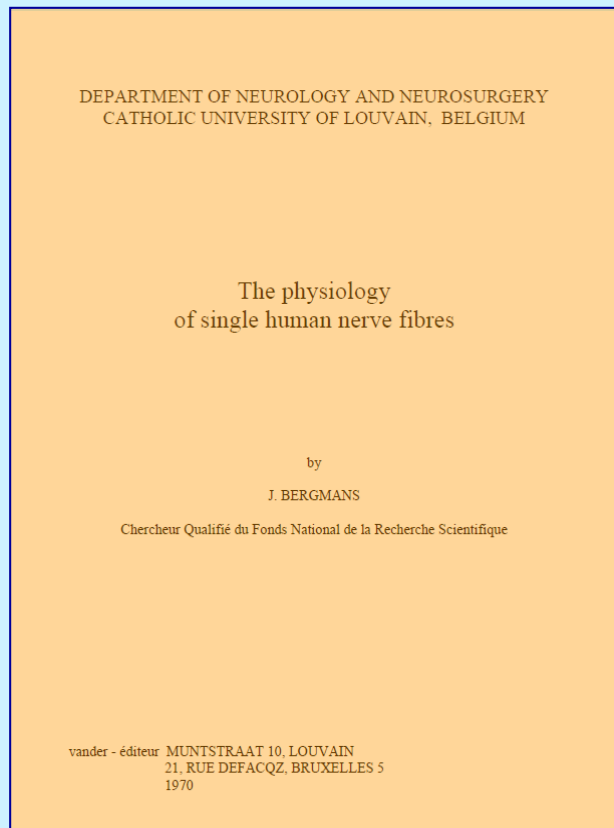
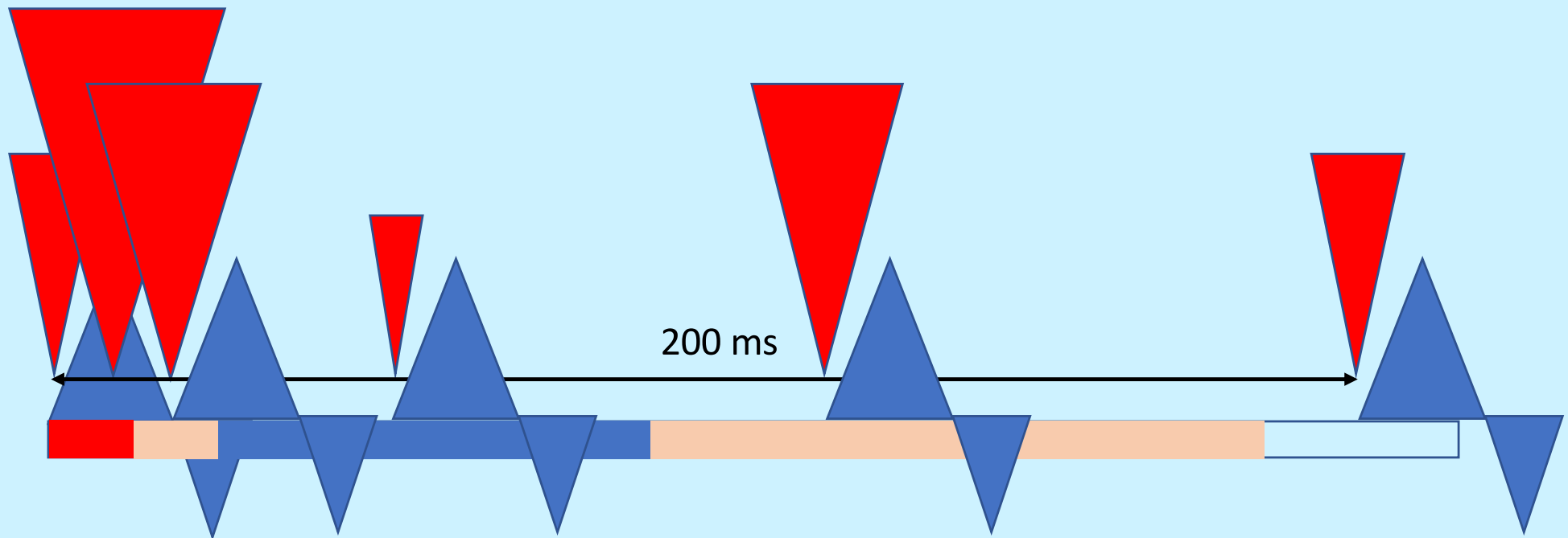


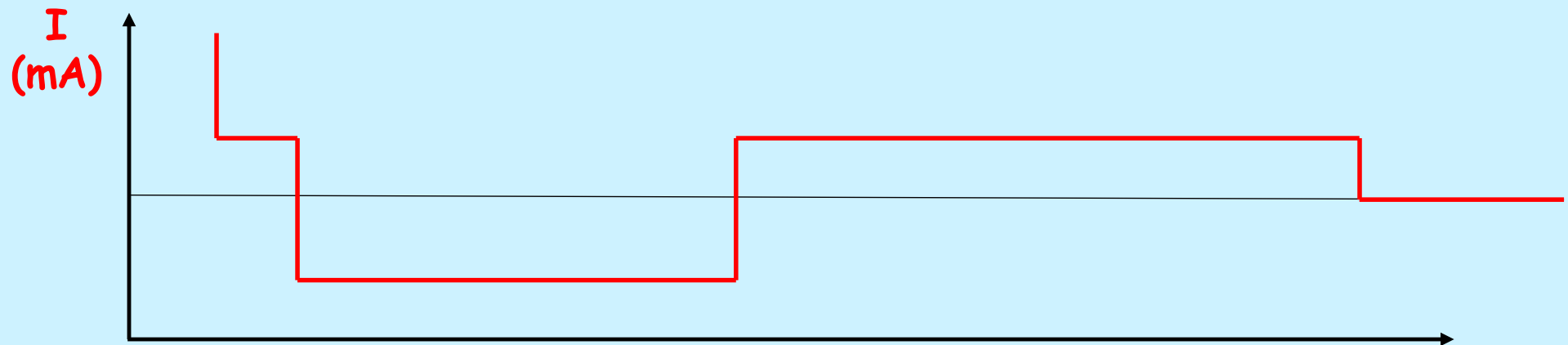
Figure 55. The influence of ischaemia on the recovery after single activation.

2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs



2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

- Fixer l'amplitude de la réponse obtenue par le second choc (40% du max)
- Etudier les modifications de l'intensité du second choc pour obtenir cette amplitude



Période **réfractaire**
absolue

Période **réfractaire**
relative

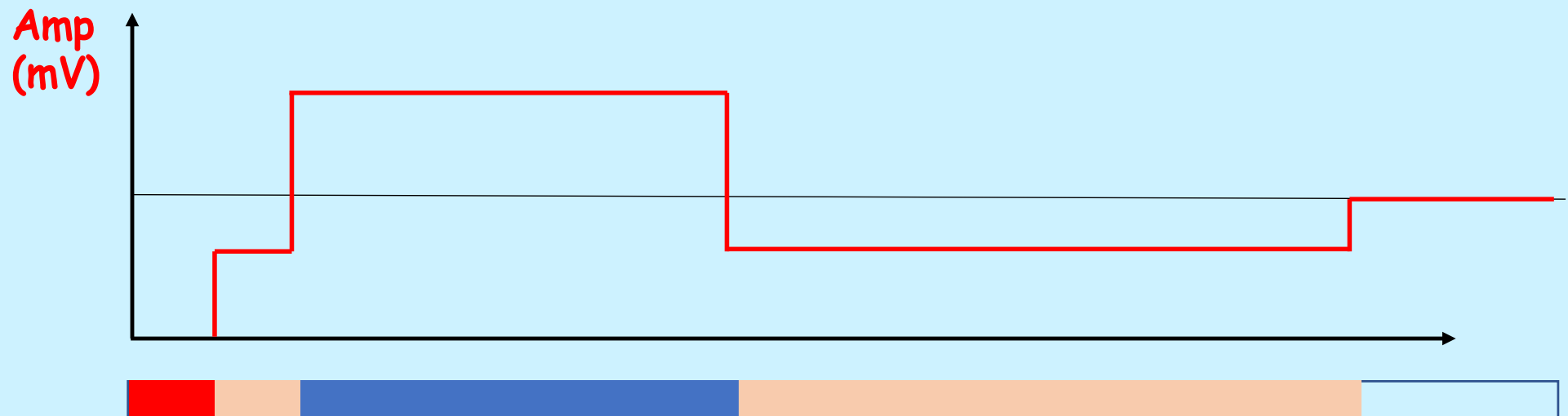
Période **supernormale**
précoce

Période **sous-normale**
tardive

Deux options
méthodologiques

2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

- Fixer l'intensité du second choc (i_{40})
- Etudier les modifications de l'amplitude du PAGM pour cette intensité

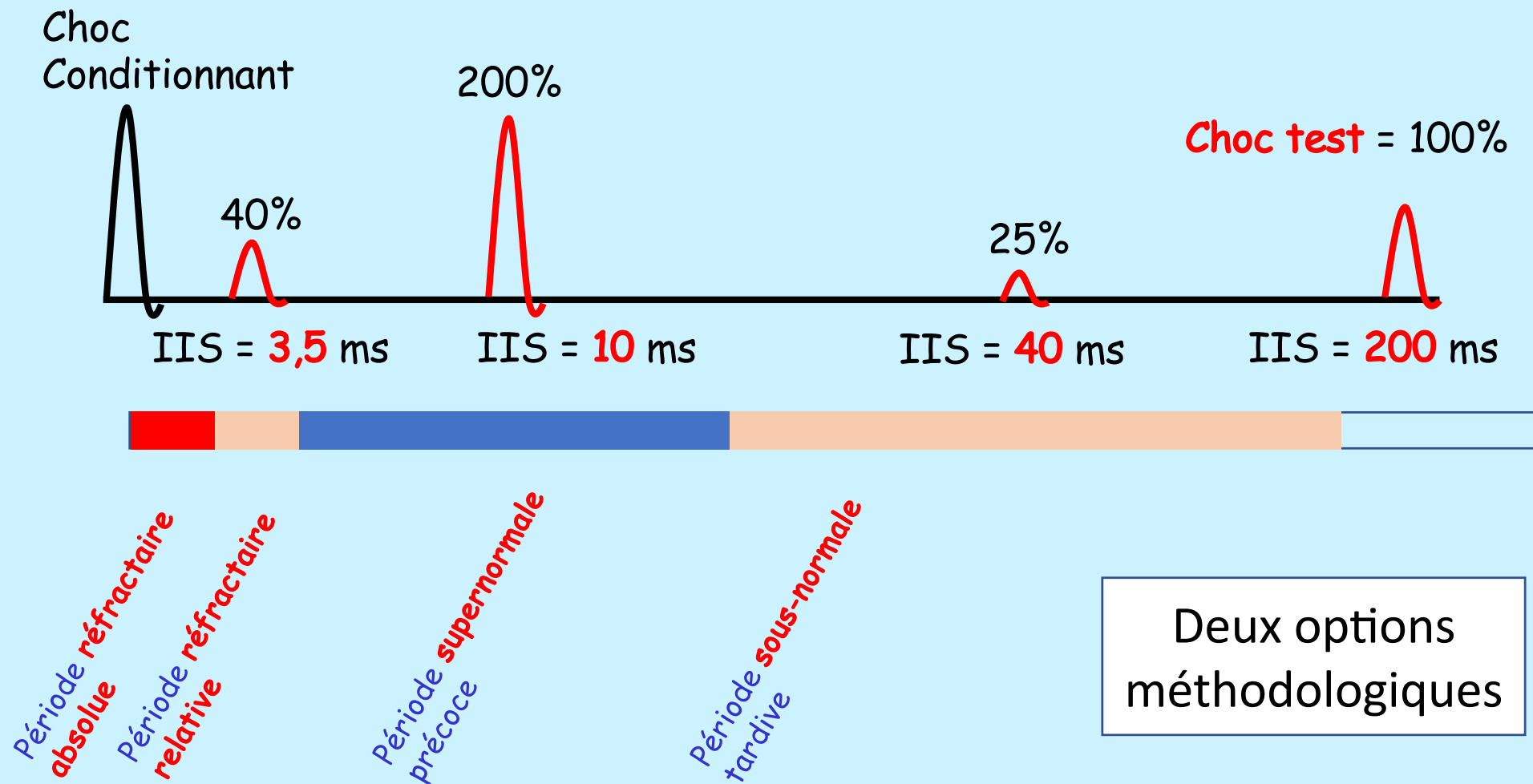


Période **absolue** réfractaire
Période **relative** réfractaire
Période **supernormale** précoce
Période **sous-normale** tardive

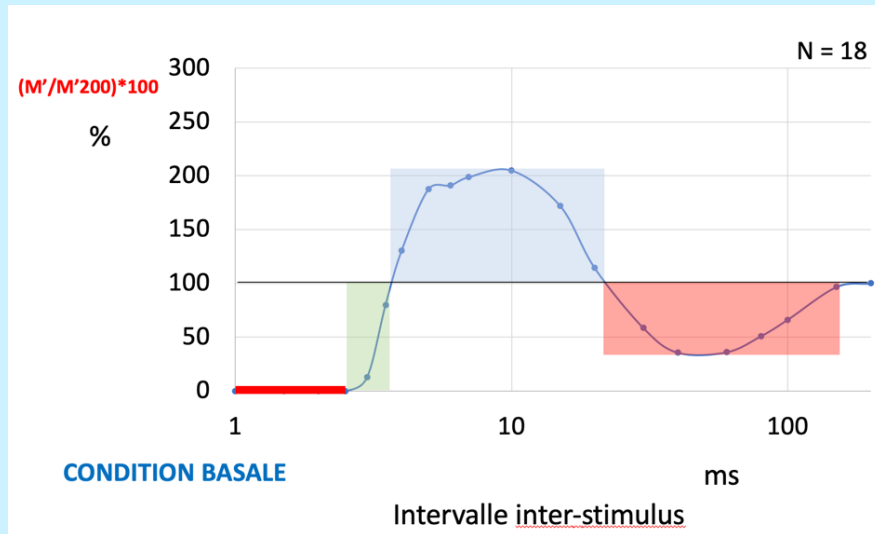
Deux options
méthodologiques

2. Cycle de récupération de l'excitabilité - technique des doubles-chocs

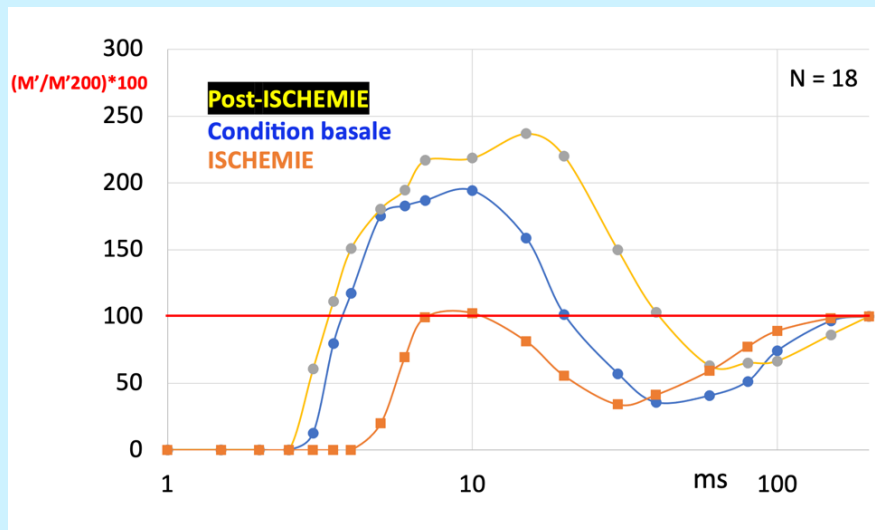
- Fixer l'intensité du second choc (i_{40})
- Etudier les modifications de l'amplitude du PAGM pour cette intensité



2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs



- 2 chocs d'intensité différente
 - choc **conditionnant** (supramaximal)
 - choc **test** fixe (i40)
- avec IIS entre 1-200 ms
=> mesure des fluctuations d'amplitude du PAGM évoqué par les chocs tests
- Ischémie, post-ischémie, post-effort etc...



Keypoint (Natus/Dantec) :

- **M Increment**

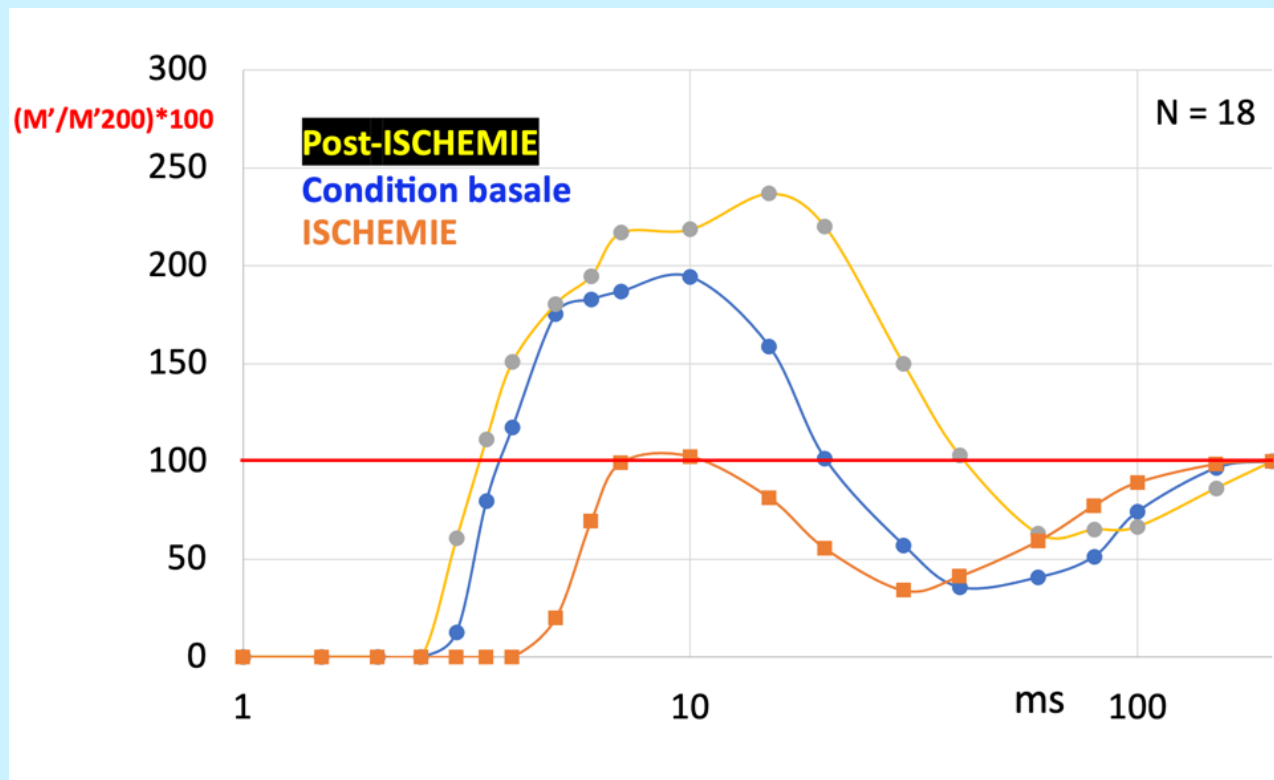
(soustraction de traces :

IIS < 10 ms => les réponses motrices évoquées par les chocs conditionnant et test se chevauchent)

- Stim en **burst complexe**

(2 chocs à des intensités différentes)

2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs



Ischémie :

- dépolarisation
- période réfractaire prolongée (prolongation de l'inactivation des Na_t nodaux)
- Période supernormale réduite (prolongation de l'ouverture des K_f)



Post-ischémie :

- hyperpolarisation
- période réfractaire réduite
- période supernormale augmentée



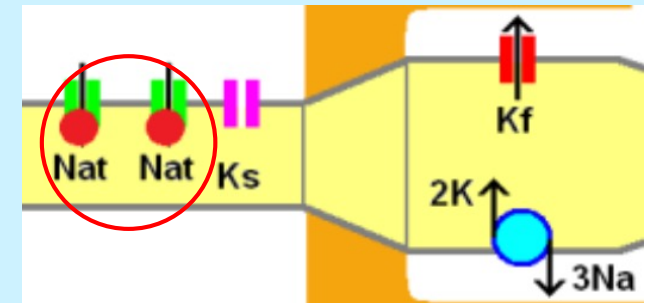
2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

Période réfractaire absolue :

- Inactivation des Na_t nodaux

Période réfractaire relative :

- Levée progressive de l'inactivation des Na_t nodaux



Si la membrane est préalablement dépolarisée (ischémie => blocage des pompes Na/K ATPase) => l'inactivation des Na_t nodaux est prolongée

Si la membrane est hyperpolarisée (post-ischémie ou post-effort => hyperactivité des pompes Na/K ATPase) => l'inactivation des Na_t nodaux est réduite

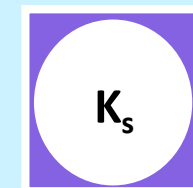
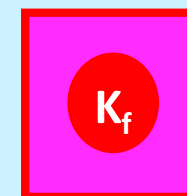
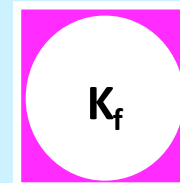
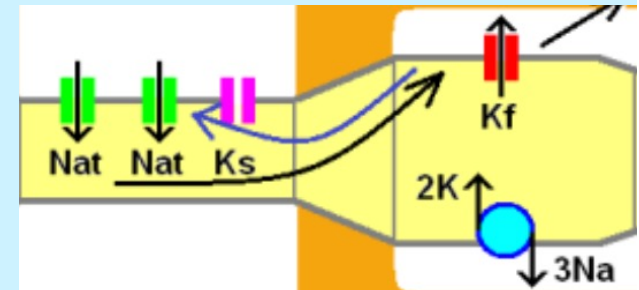
Na_t = 98% des Na nodaux ($1000-2000 / \mu\text{m}^2$)

- au repos: fermés activables ou non-inactivés
- dépolarisation : ouverts => **PA**
- inactivés après +/- 1 ms => **période réfractaire**
- repolarisation ou hyperpolarisation : fermés non-inactivés

2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

Période supernormale précoce :

- À la fin du PA, un courant capacitif sortant lent étale les charges positives qui sont entrées pendant le PA sur la grande surface interne de l'internœud, et du nœud = post-potentiel dépolarisant
- Limitée si l'axone est préalablement dépolarisé
 - moins de courant entrant Na (*driving force* réduite)
 - plus de courant sortant K, notamment ouverture des K_f juxta-paranodaux
- Augmentée si l'axone est préalablement hyperpolarisé



Période sous-normale tardive :

- Ouverture lente des K_s nodaux => post-potentiel hyperpolarisant

K_f juxta-paranodaux

- dépolarisation: ouverts rapidement => limitation de la dépolarisation et de la réexcitation nodale

K_s nodaux : limitent la dépolarisation, empêchent les décharges répétitives

K_s internodaux : => repolarisation

2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

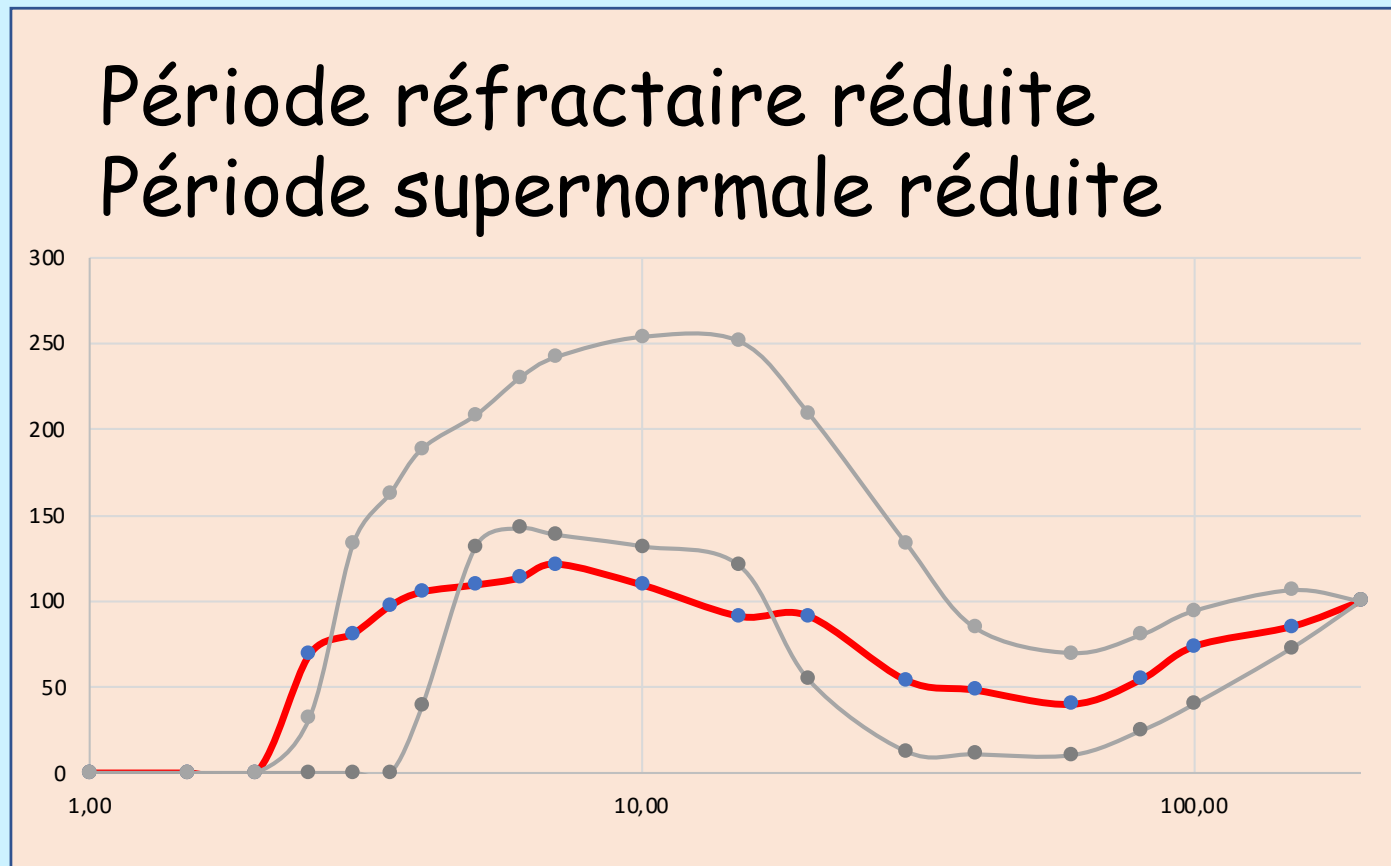
	Période réfractaire	Période supernormale
Dépolarisation/ ischémie	augmentée	réduite
Hyperpolarisation/ post-ischémie	réduite	augmentée
SLA	réduite	augmentée
CMT1a	réduite	réduite
AMAN	augmentée	réduite
PRNC	réduite	réduite

La réduction des périodes réfractaire et supernormale dans le **CMT1a** et la **PRNC** traduit les **propriétés passives de la membrane** (Kiernan *et al.*, 2019)

Dans la **MMN**, majoration de la période supernormale distalement aux BC traduisant l'hyperpolarisation axonale en relation avec l'hyperactivation des pompes Na/K ATPase ? (Kiernan *et al.*, 2002)

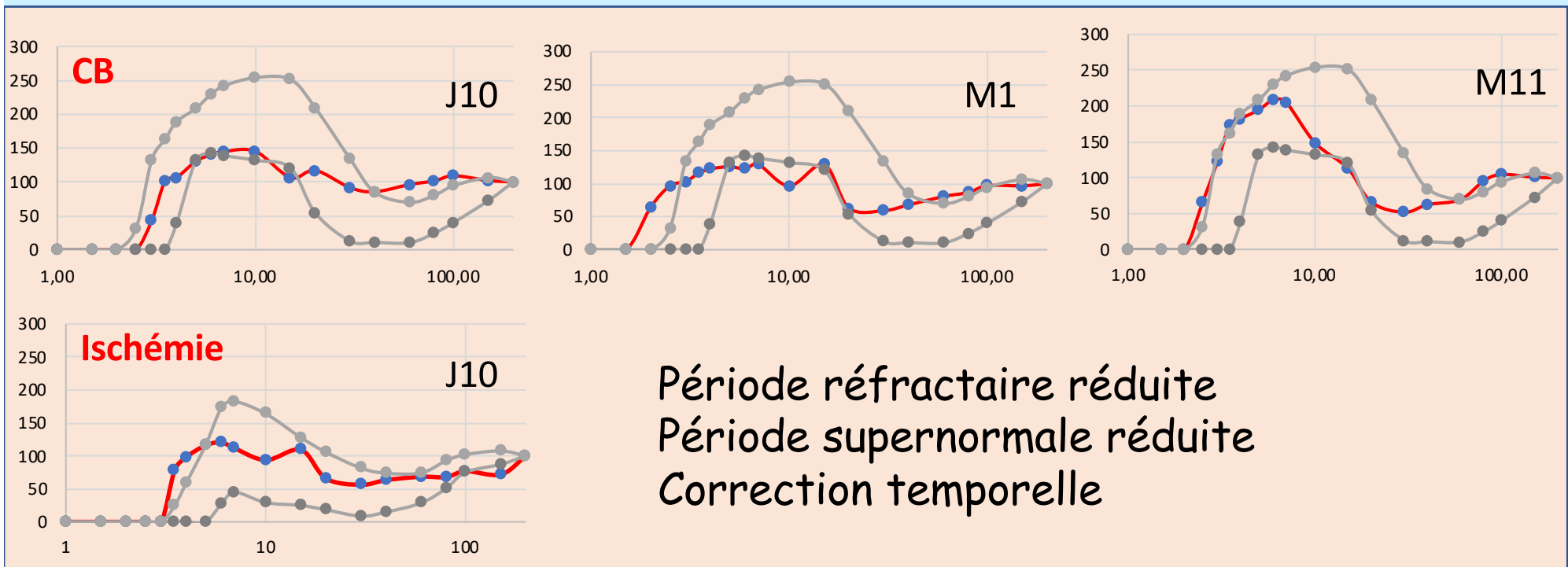
2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

CMT1a



2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

SGB

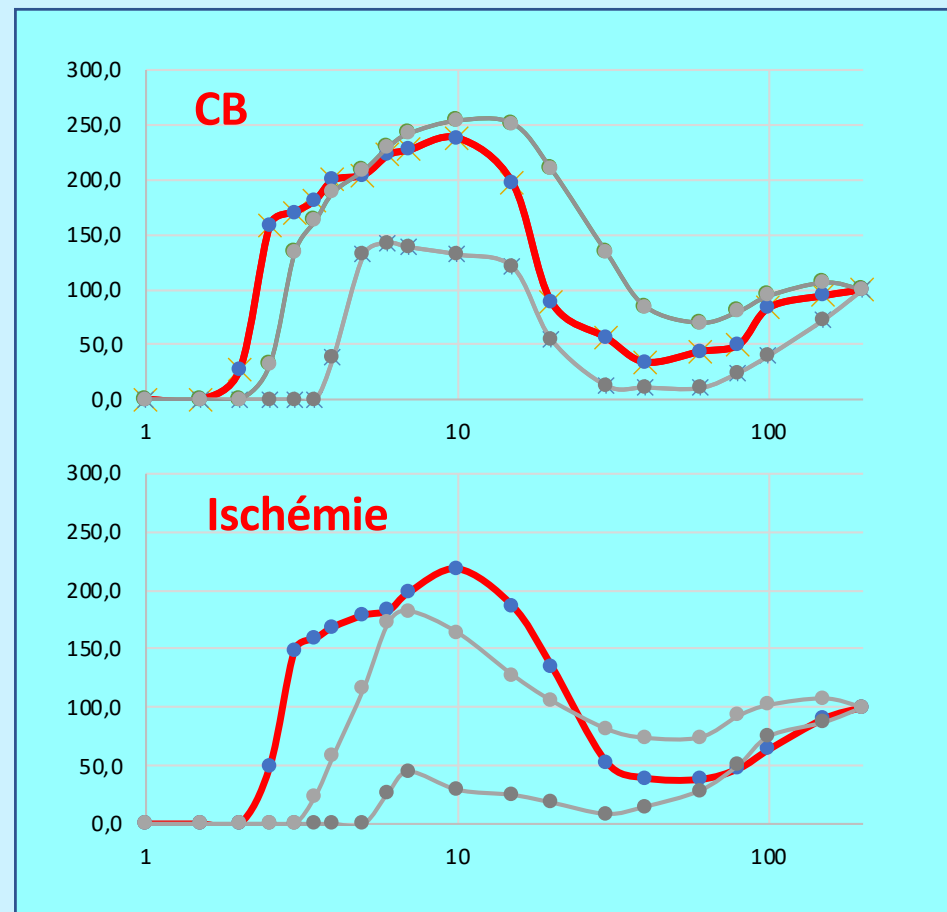


2. Cycle de récupération de l'excitabilité technique des doubles-chocs

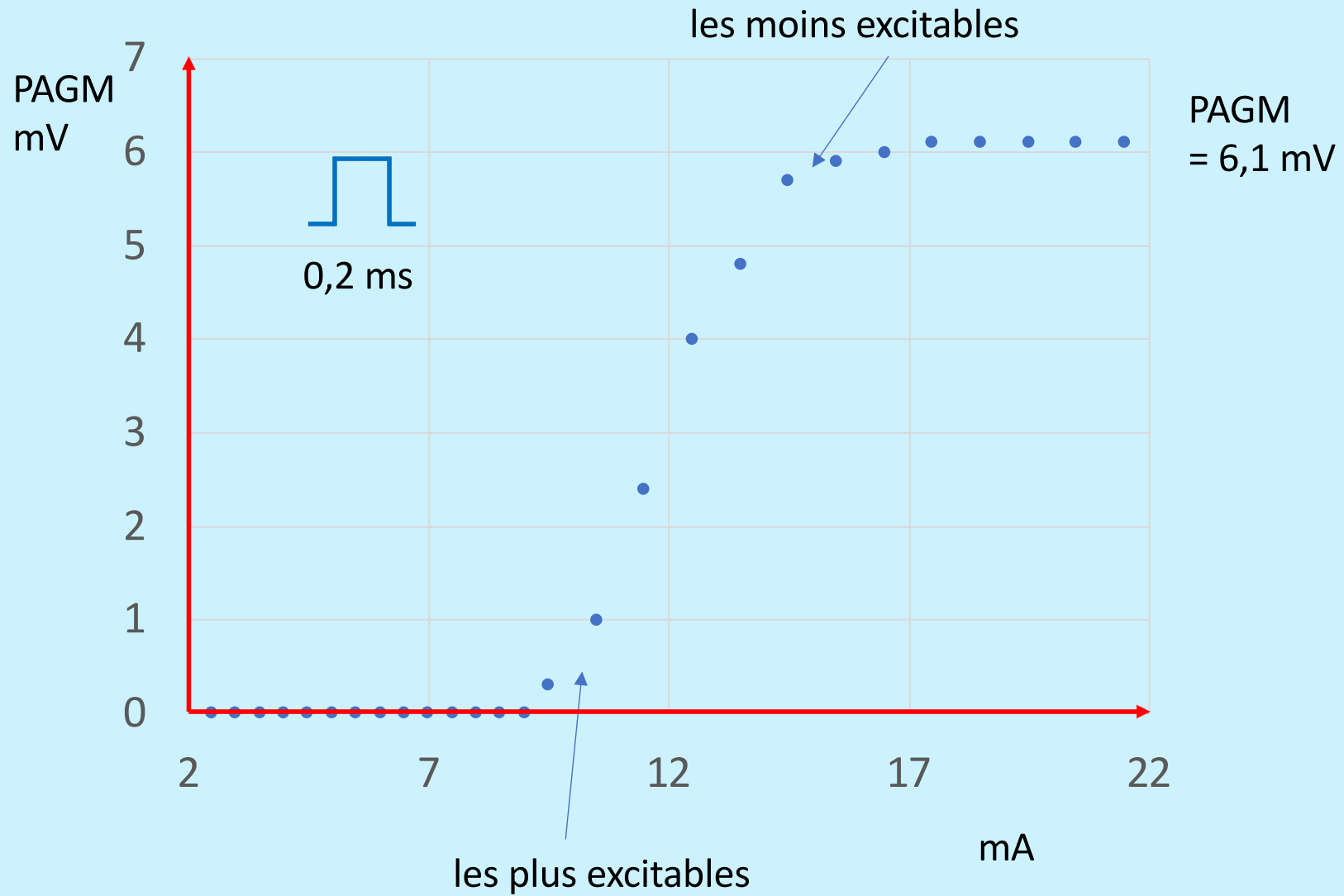
Lewis & Sumner

Hyperpolarisation

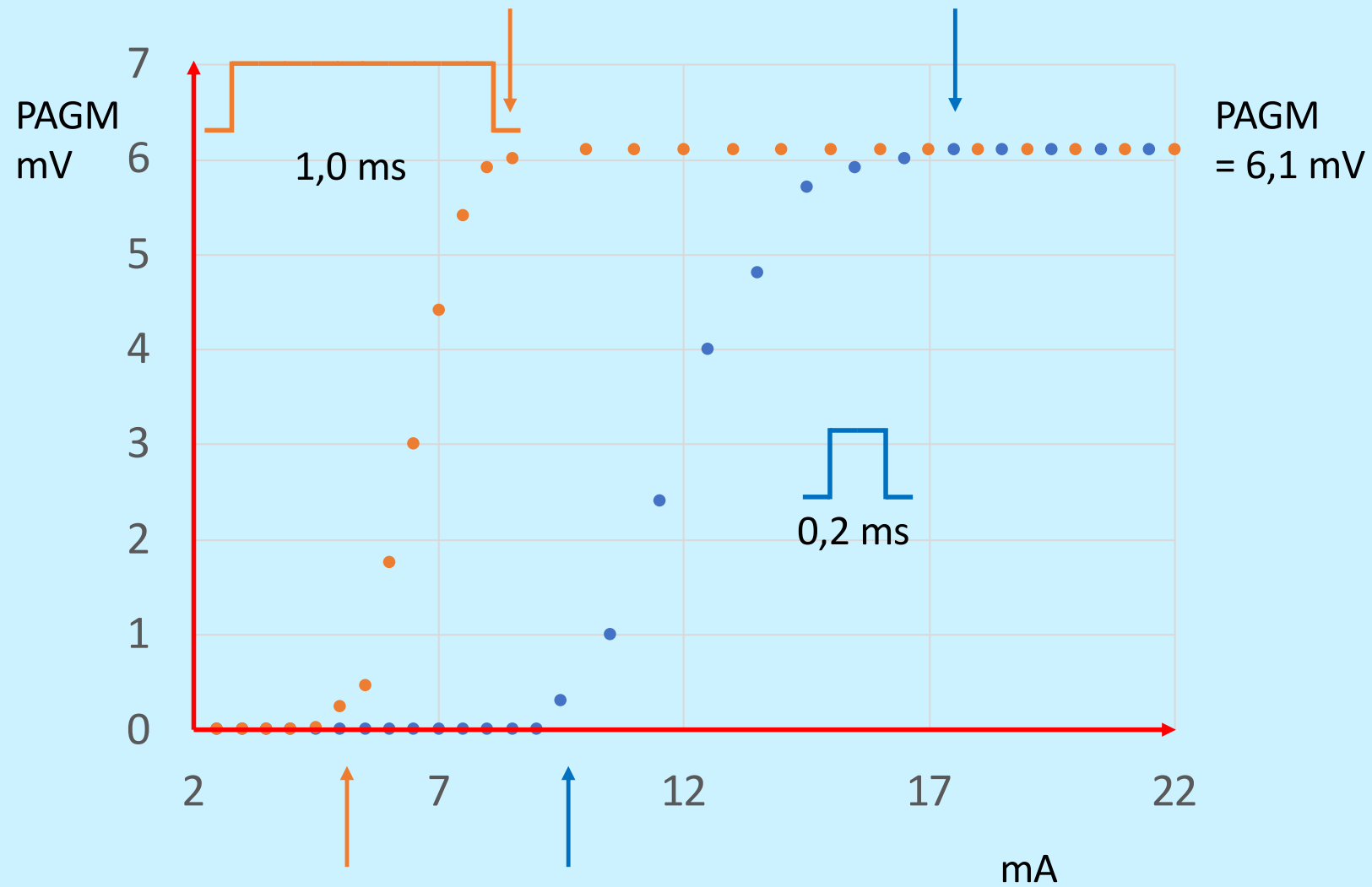
- PR réduite
- période supernormale **augmentée** (sensibilisation par l'ischémie)



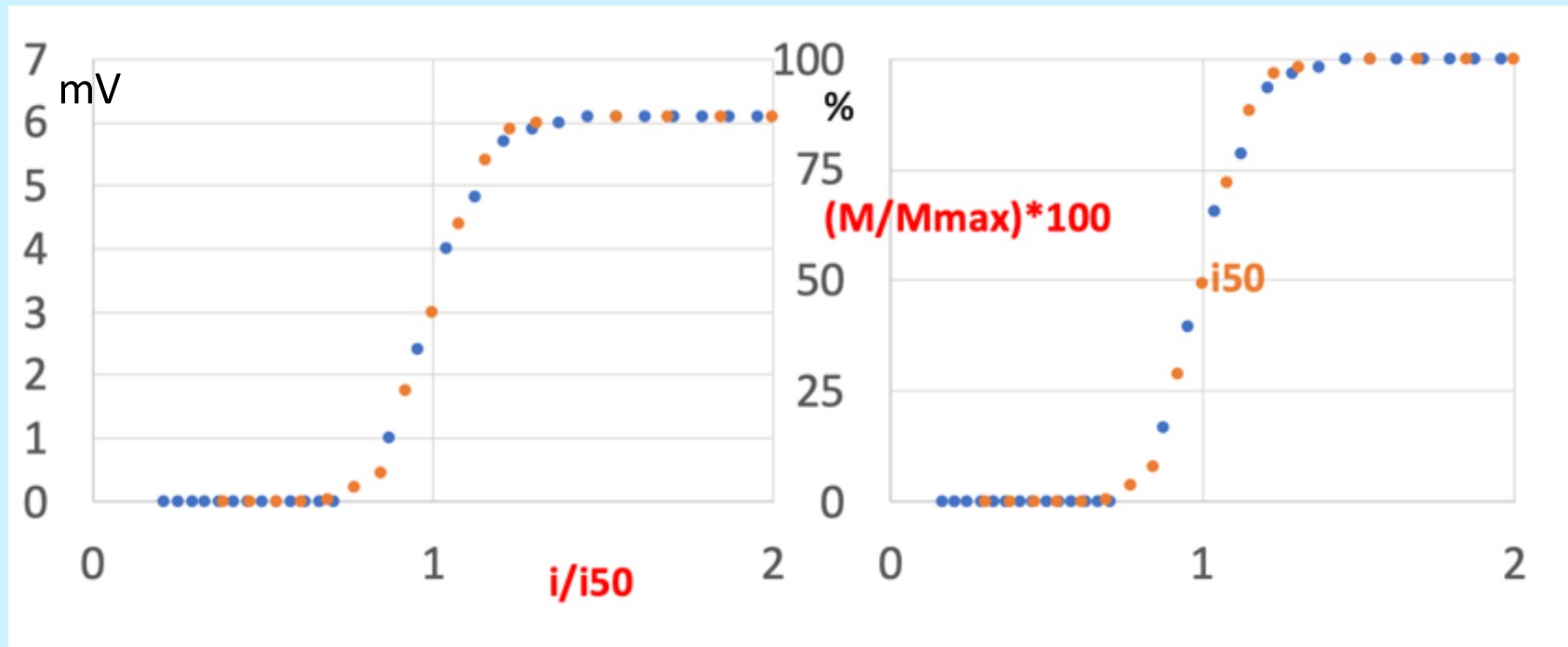
3. Courbes stimulus-réponse



3. Courbes stimulus-réponse



3. Courbes stimulus-réponse



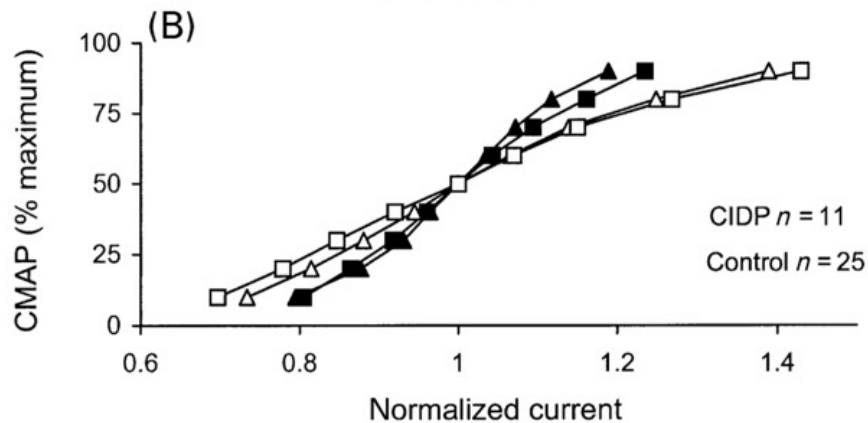
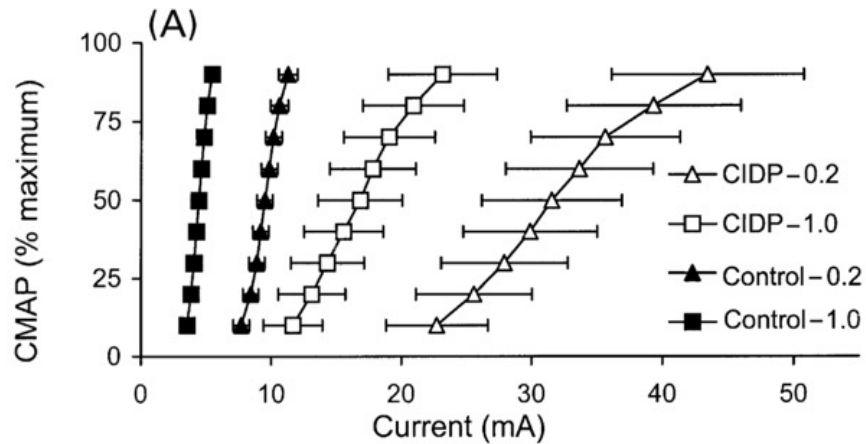
- Normalisation de l'intensité
- Normalisation de l'amplitude des PAGM

3. Courbes stimulus-réponse

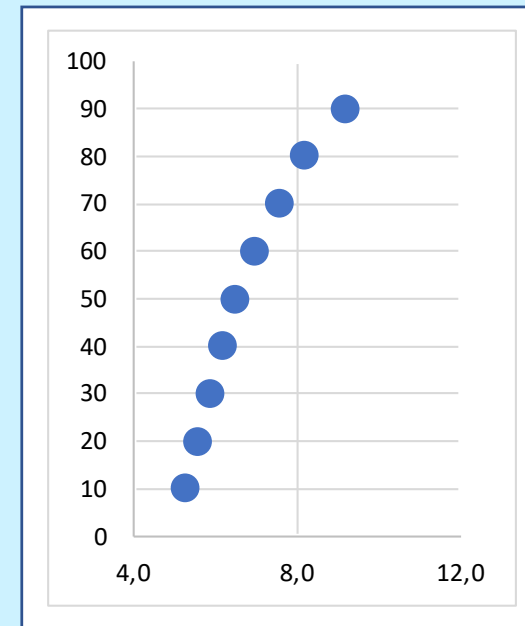
- Évoquer un PAGM supra-maximal
- Déterminer i_{10} -> i_{90} (calculatrice)
- Feuille excel

i_{90}	i_{80}	i_{70}	i_{60}	i_{50}	i_{40}	i_{30}	i_{20}	i_{10}
9,1	8,9	8,7	8,6	8,5	8,3	8,1	7,9	7,2

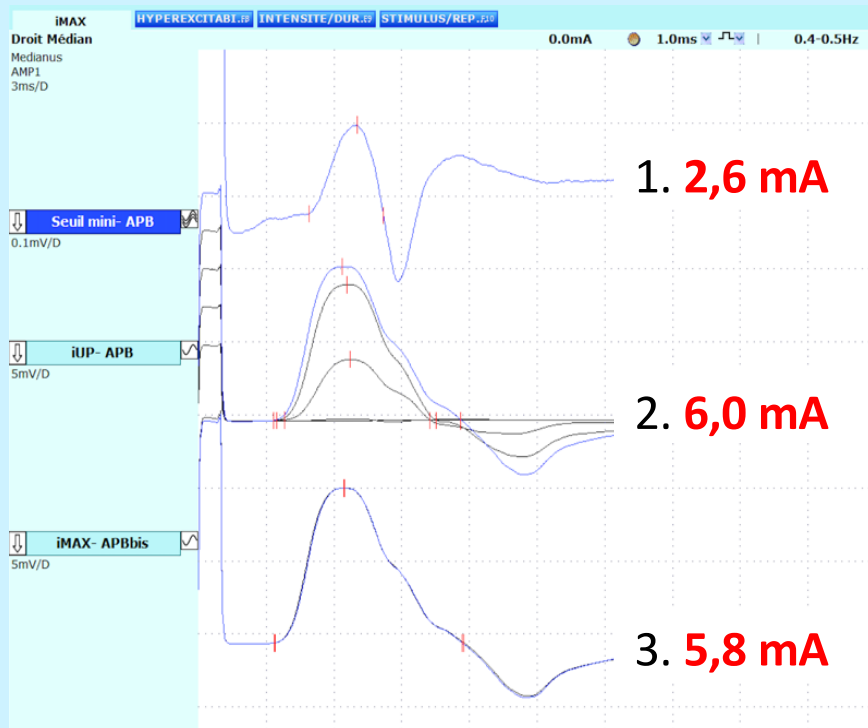
- **Pente**
- **Déplacement vers la droite**
- **$(i_{90}-i_{10})/i_{10}$ (Brismar, 1985)**



(Cappelen-Smith *et al*, 2001)



3. Courbes stimulus-réponse



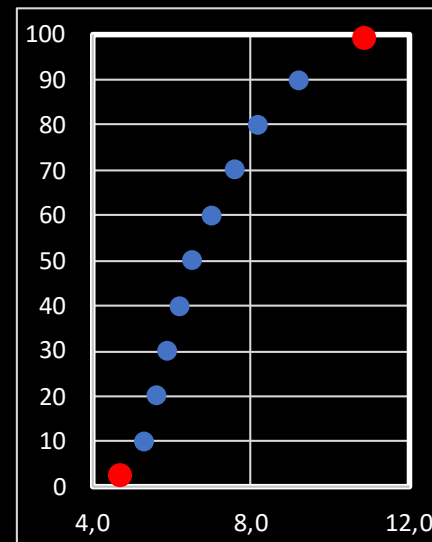
- **Seuil minimal (0,1 mV)**



- **iUP (incréments de 1 mA)**



- **iMAX (précision 0,1 mA)**



(Milants et al, 2017)

Clinical Neurophysiology 133 (2022) 20–28

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph

iMAX: A new tool for assessment of motor axon excitability. A multicenter prospective study

Maele Tyberghein^a, Aude-Marie Grapperon^b, Olivier Bouquiaux^c, Angela Puma^d, Shahram Attarian^b, François Charles Wang^{a,*}

^a Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Department of Neurophysiology, Sart Tilman B35, 4000 Liège, Belgium
^b APHM, Timone University Hospital, Referral Center for Neuromuscular Diseases and ALS, Fillemus, Euro-NMD, Marseille, France
^c CNRF, Neurologic Center, Fraiture, Belgium
^d Université Côte d'Azur, Peripheral Nervous System & Muscle Department, Pasteur 2 Hospital, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France

3. Courbes stimulus-réponse

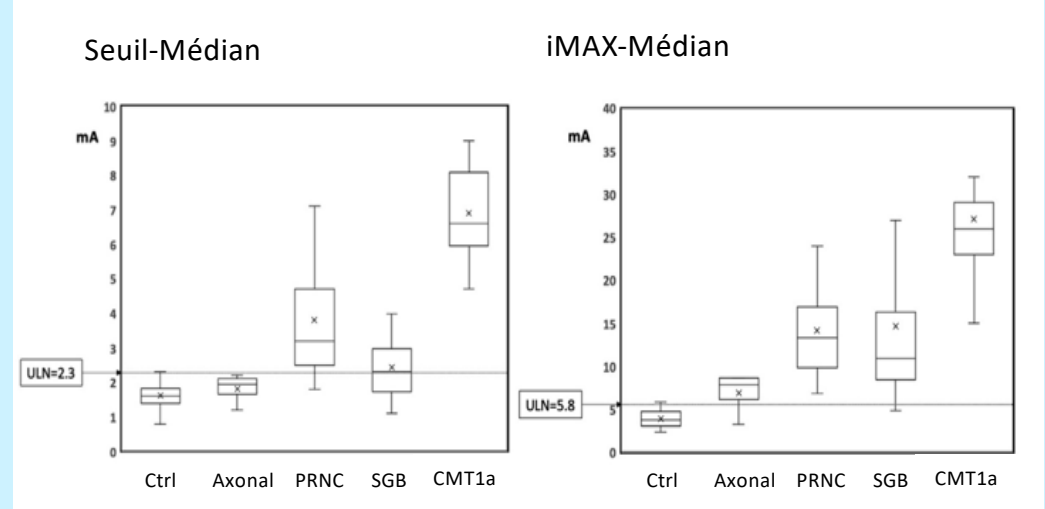
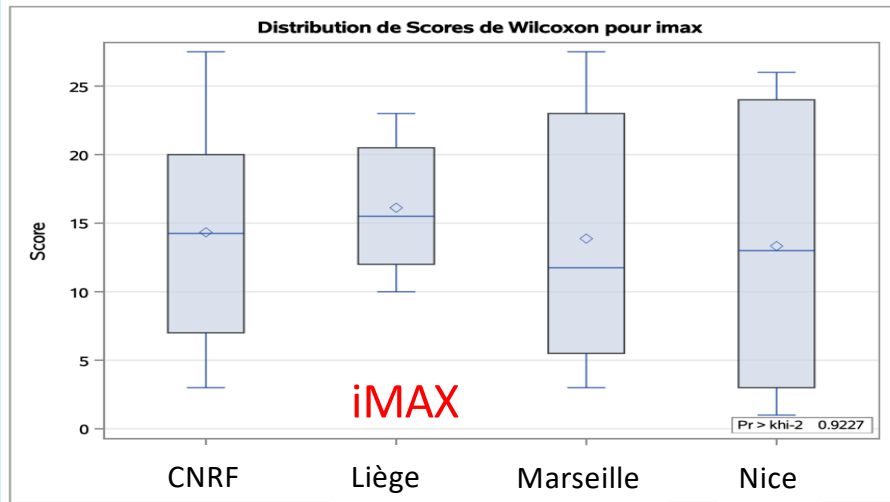


Table 7

percentage of abnormalities in patients with peripheral neuropathies for the three stimulation sites, established by comparison of individual data to upper limits of normal.

	Parameters	Median nerve	Ulnar nerve	Fibular nerve	Three abnormal parameters at the 3 sites
Axonal neuropathies (n = 4)	Minimal threshold (%)	0	0	0	0
	iUP (%)	75	25	50	
	iMAX (%)	75	25	50	
GBS axonal form (n = 3)	Minimal threshold (%)	67	67	33	33
	iUP (%)	100	67	33	
	iMAX (%)	100	67	33	
GBS demyelinating form (n = 5)	Minimal threshold (%)	40	20	20	0
	iUP (%)	80	60	20	
	iMAX (%)	80	60	20	
CIDP (n = 13)	Minimal threshold (%)	77	77	25	0
	iUP (%)	100	92	50	
	iMAX (%)	100	91	50	
CMT1a (n = 7)	Minimal threshold (%)	100	100	100	100
	iUP (%)	100	100	100	
	iMAX (%)	100	100	100	

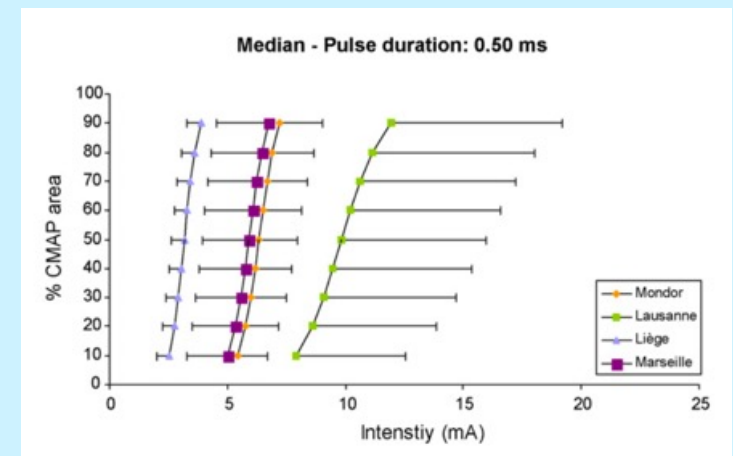
GBS: Guillain-Barré syndrome, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CMT: Charcot-Marie-Tooth

3. Courbes stimulus-réponse

	Déplacement de la courbe	Pente
Dépolarisation/ ischémie	À gauche	+
Hyperpolarisation/ post-ischémie	À droite	-
CMT1a	À droite +++	---
SGB	À droite +	-
PRNC	À droite ++	--

Comme la rhéobase, la courbe stimulus-réponse traduit les propriétés passives de la membrane
 + impédance des électrodes stimulatrices
 + résistances environnementales

Grande variabilité des résultats (Boërio *et al*, 2008)
 Contrôle de l'impédance crucial



Le troisième souffle de l'étude de l'excitabilité axonale : 1990- 2010



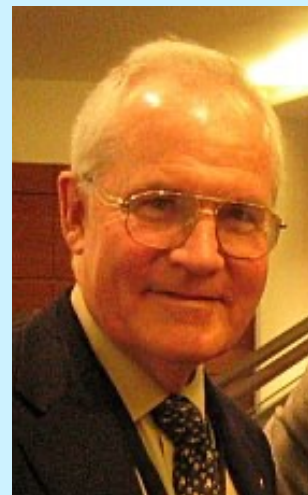
INVITED REVIEW

Muscle Nerve 21: 137–158, 1998

THRESHOLD TRACKING TECHNIQUES IN THE STUDY OF HUMAN PERIPHERAL NERVE

HUGH BOSTOCK, PhD,^{1*} KATIA CIKUREL, BSc, MRCP,² and
DAVID BURKE, MD, DSc³

Accès à l'internœud



David Burke

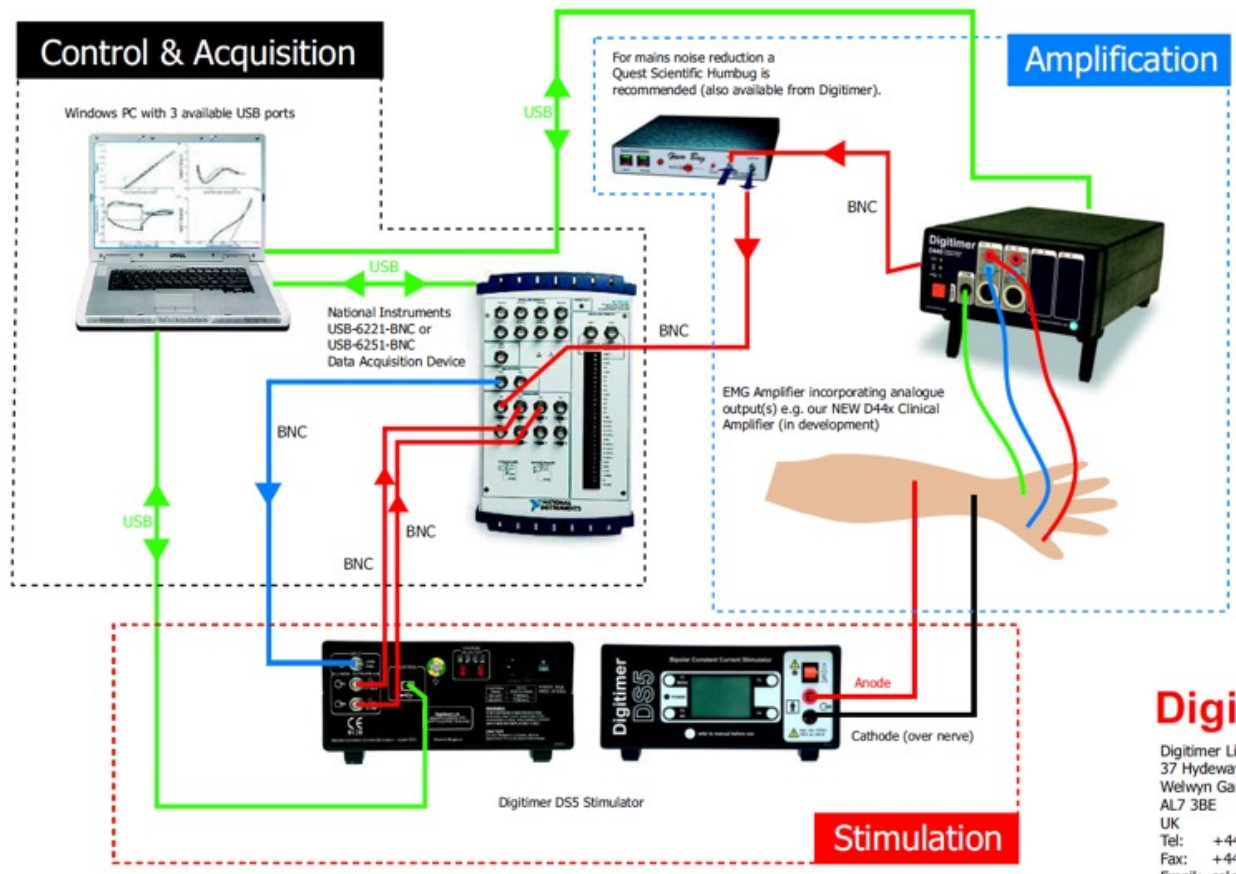


Matthew Kiernan

The TROND protocol

Le troisième souffle de l'étude de l'excitabilité axonale : 1990- 2010

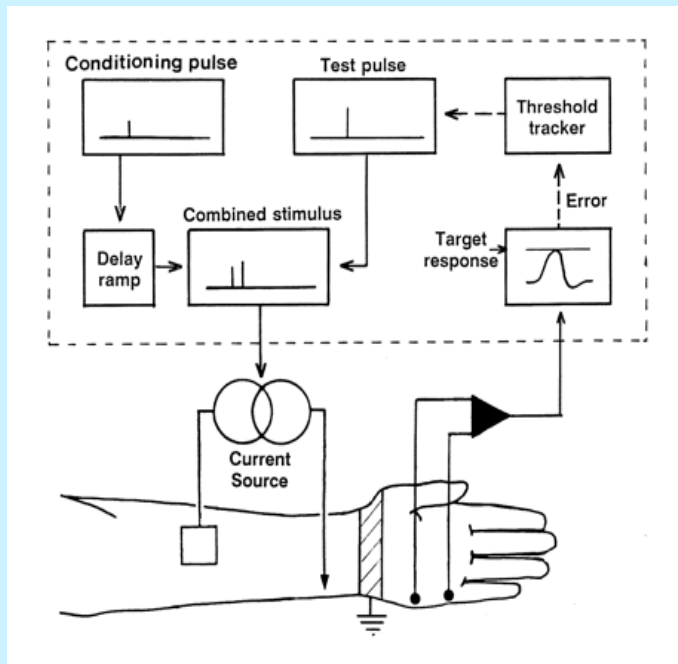
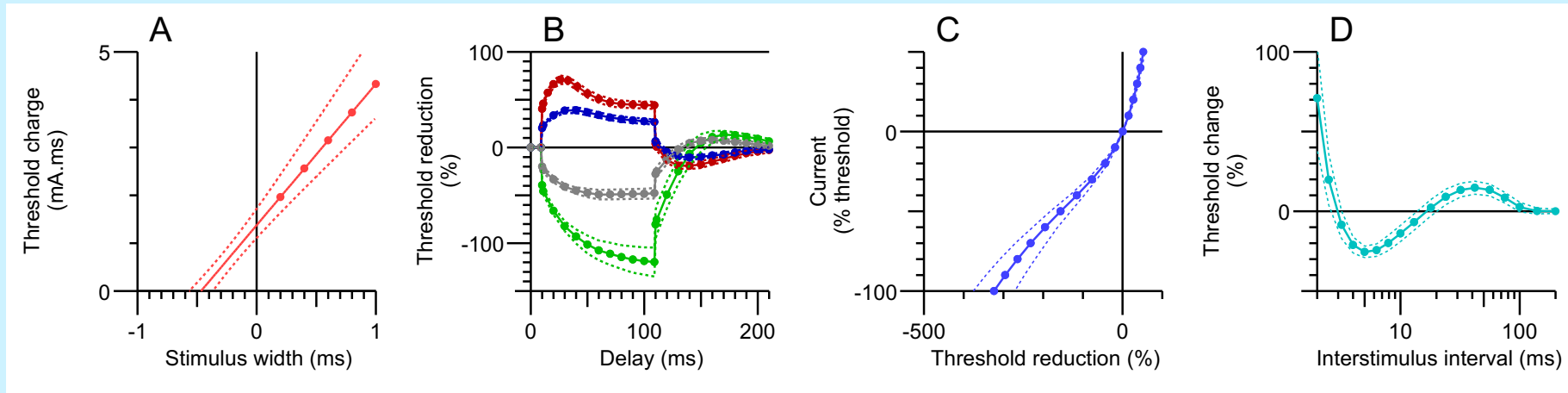
Typical Equipment Setup for DS5/QtracW Installation



Digitimer

Digitimer Limited
37 Hydeway
Welwyn Garden City
AL7 3BE
UK
Tel: +44 (0)1707 328347
Fax: +44 (0)1707 373153
Email: sales@digitimer.com
Web: www.digitimer

4. La poursuite de seuil



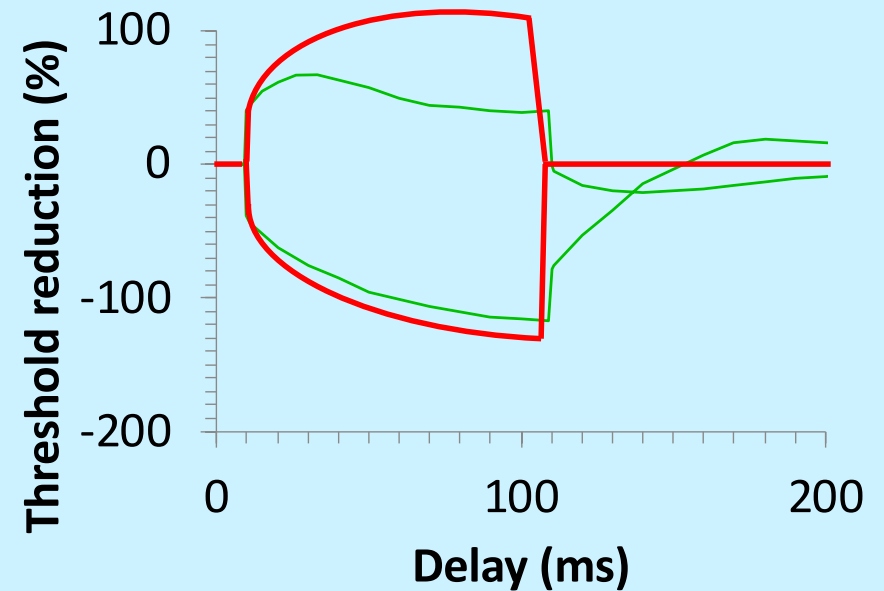
- **Cible** : PAGM à 40-50% de l'amplitude maximale
- **Seuil** : intensité nécessaire pour atteindre la cible = reflet du potentiel de membrane
- **Stimuli conditionnants** de longue durée (**I**)
 - dépolarisants de 100-200 ms
 - hyperpolarisants de 100-200 ms
 - intensité : 20% et 40% de l'intensité seuil en CB
- **Stimuli test** dont l'intensité est augmentée si la cible n'est pas atteinte ou réduite si la cible est dépassée (rétro-contrôle) => **variations du seuil = variations du potentiel de membrane (V)**

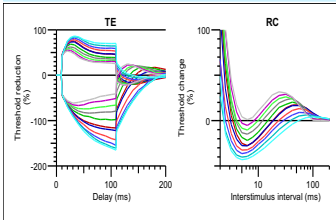
4. La poursuite de seuil

Courant	Amplitude	Durée	Intensité	Charges
i100	9 mV	1 ms	6 mA	6 coulombs
TEST \approx i50	4,5 mV = cible	1 ms	2,5 mA	2,5 coulombs
CONDITIONNANT 40% i50	0 (infraliminaire)	100-200 ms	1 mA	100-200 coulombs

Accommodation internodale

Absence d'accommodation internodale





Δ propriétés passives

Δ propriétés actives

Démyélinisation
Capacité nodale augmentée

Dépolarisation



Hyperpolarisation



Rhéobase

Augmentée

Réduite

Augmentée

Chronaxie

Augmentée
Courant $Na_p +$



Réduite
Courant $Na_p -$



Période réfractaire

Réduite

Augmentée
inactivation
des $Na_t +$



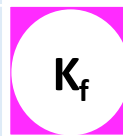
Réduite
inactivation
des $Na_t -$



Période supernormale

Réduite

Réduite
Ouverture des K_f



Augmentée
Fermeture des K_f



Courbes S-R (& iMAX)

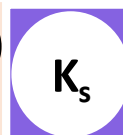
Déplacées à droite
pente réduite

Déplacées à gauche
Pente + raide

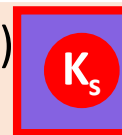
Déplacées à droite
Pente réduite

Poursuite de seuil

Fanning in (Ohm)
Ouverture des K_s



Fanning out (Ohm)
Fermeture des K_s



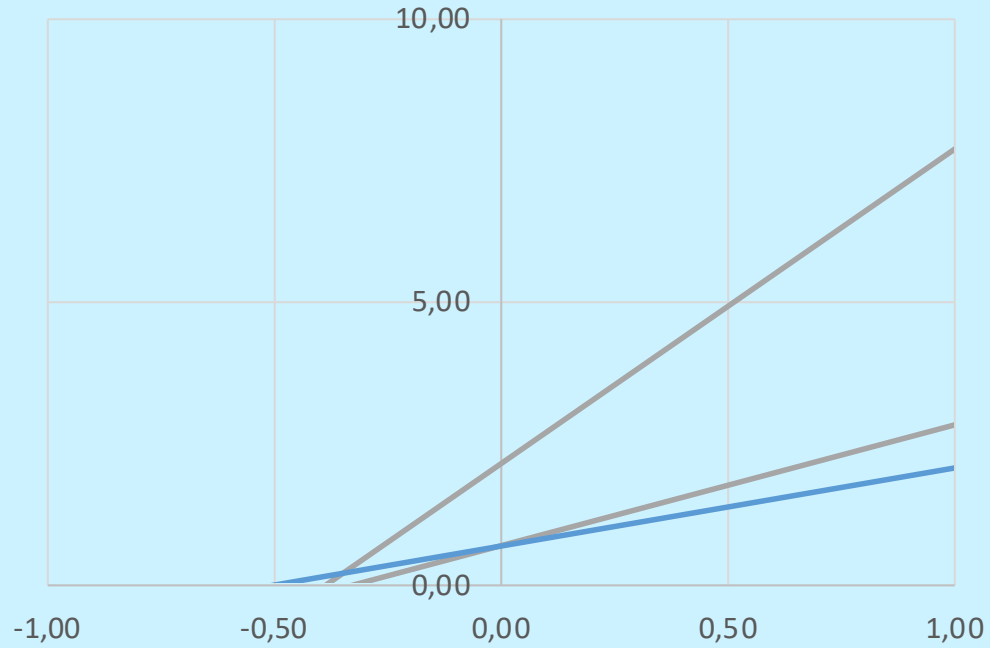
Exemples

CMT1a
PRNC
SGB démyélinisant

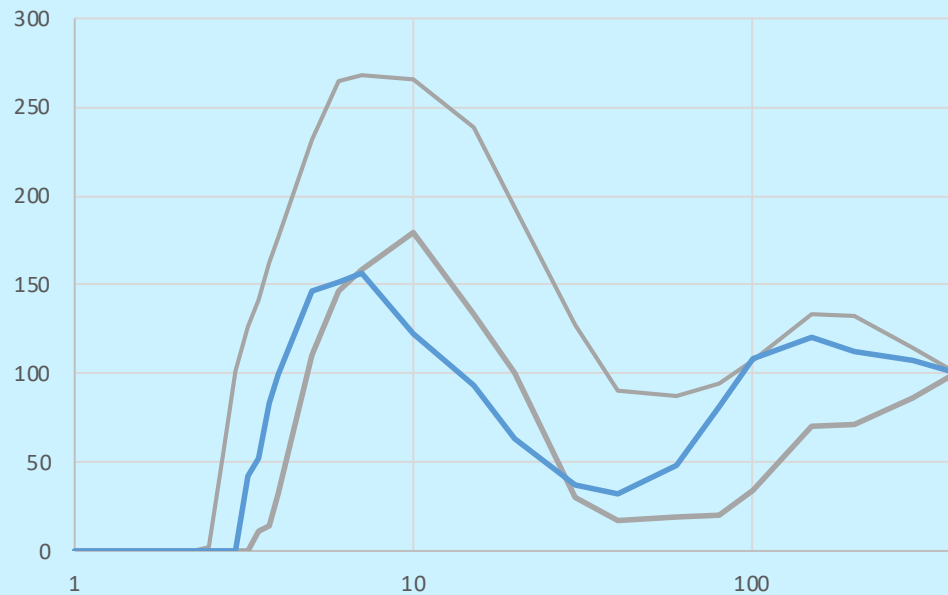
Ischémie
MMN au niveau BC

Post-ischémie
Post-exercice
MMN en dehors BC
Remyélinisation
Dégénération
Régénération

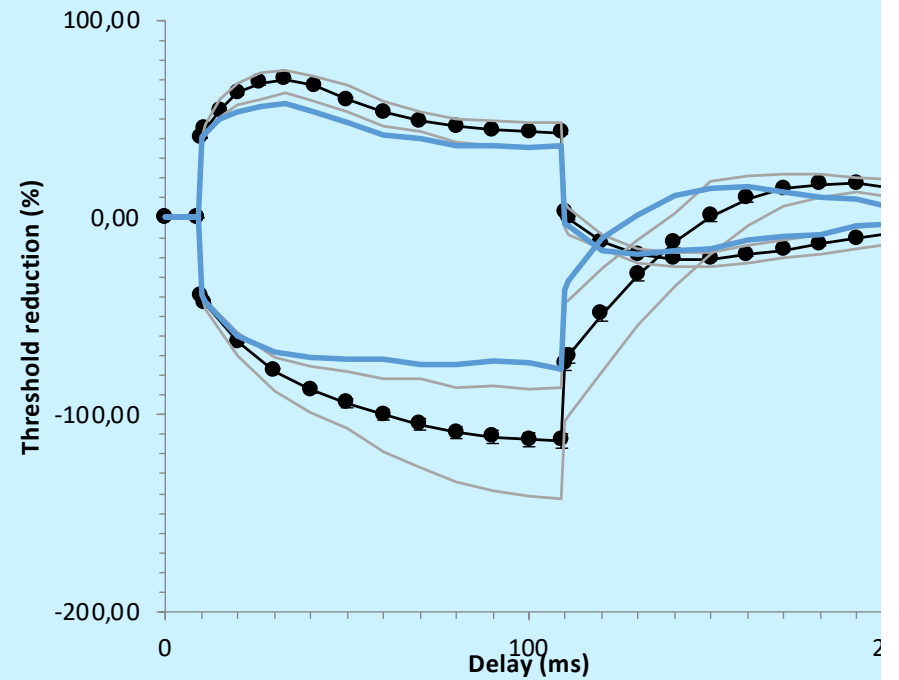
Intensité/durée à l'i40



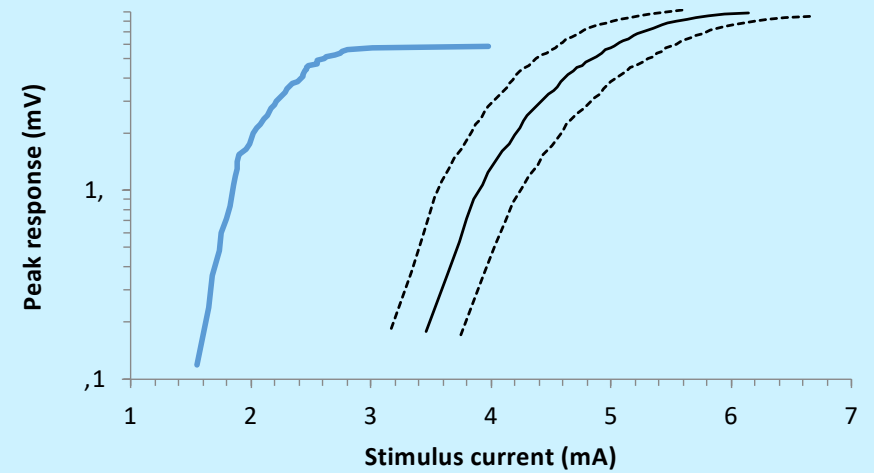
DC condition basale



TE - Group (n=20, Mean+/-SEM)



SR - Group (n=20, Mean+/-SEM)



MERCI!

