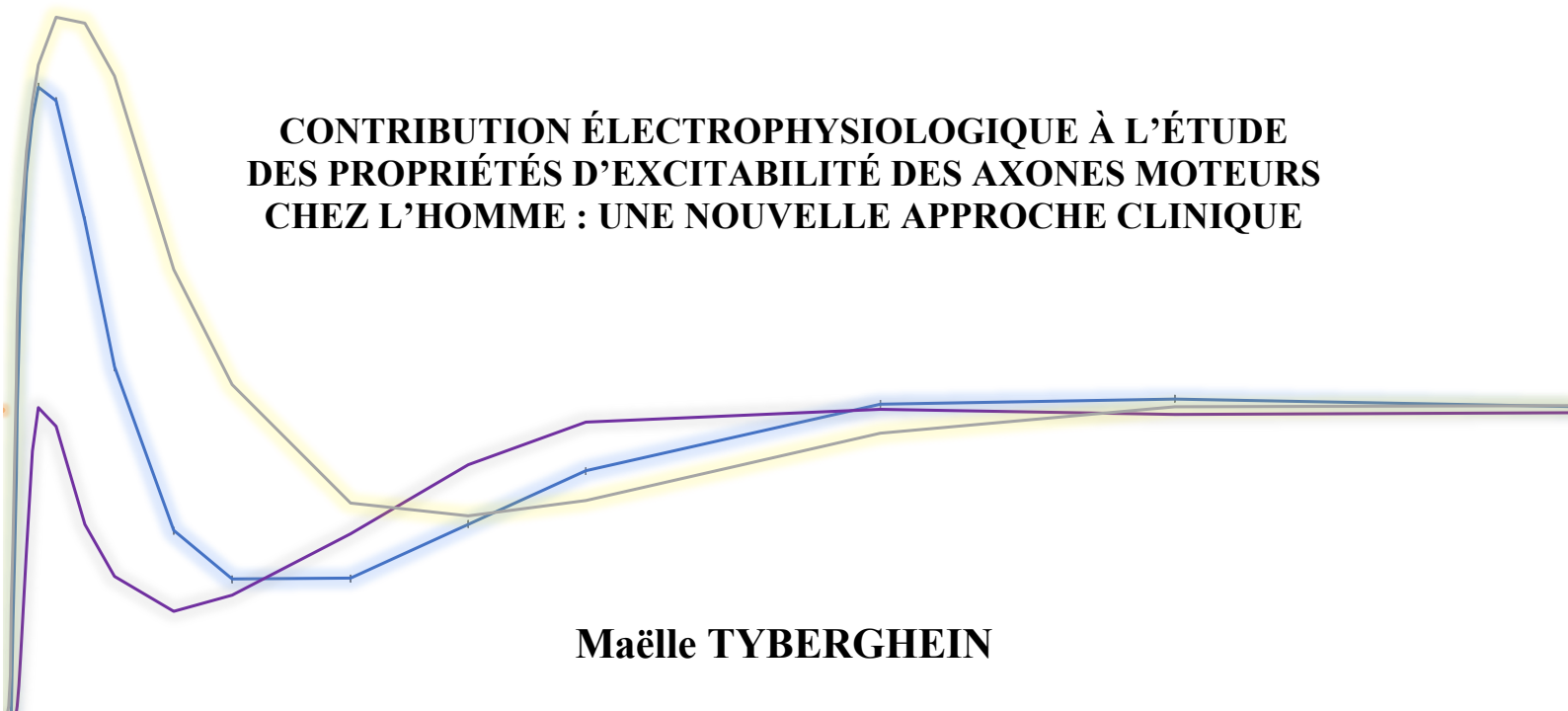




UNIVERSITÉ DE LIÈGE
FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE
SERVICE DE MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION FONCTIONNELLE



**CONTRIBUTION ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE À L'ÉTUDE
DES PROPRIÉTÉS D'EXCITABILITÉ DES AXONES MOTEURS
CHEZ L'HOMME : UNE NOUVELLE APPROCHE CLINIQUE**

Maëlle TYBERGHEIN

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES

Promoteurs : Dr FC Wang, Pr JF Kaux

ANNÉE ACADÉMIQUE 2025-2026

Remerciements

Je souhaite avant tout exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont accepté, avec bonne humeur, de participer à ce travail de recherche en tant que sujets. Leur disponibilité et leur générosité ont constitué le socle même de cette thèse.

Je remercie très chaleureusement les collègues médecins qui m'ont apporté leur aide précieuse dans le recrutement des patients, et en particulier le Dr Meike Den Brave.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance au Fonds de la Recherche Scientifique (FNRS) ainsi qu'aux Fonds Léon Fredericq (FLF) pour leur indispensable soutien financier, sans lequel ce travail n'aurait pu voir le jour.

Je remercie l'ensemble des membres de mon comité d'accompagnement, les Professeurs A. Maertens de Noordhout, B. Rogister, V. Seutin, M. Tomasella et D. Dive, pour leurs conseils avisés et bienveillants tout au long de ces quatre années de recherche. Je remercie également les Professeurs S. Attarian et T. Lejeune, d'avoir accepté d'être membres du jury.

Je suis reconnaissante au Professeur Jean-François Kaux de m'avoir encouragée et soutenue dans ce projet. Son appui m'a permis de progresser avec sérénité.

Ma gratitude va aussi à mon compagnon, Cyril, pour son soutien indéfectible et son aide attentive dans la relecture de ce travail.

Enfin, *last but not least*, j'adresse mes remerciements les plus sincères et les plus profonds au Dr François Wang. Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans son implication totale, sa rigueur scientifique et son inlassable disponibilité. Ses relectures attentives, ses réponses patientes à mes interrogations et nos nombreux échanges sur l'excitabilité axonale ont façonné la qualité et la profondeur de ce travail. Mais au-delà de son aide précieuse dans le cadre de cette recherche doctorale, le Dr Wang m'a transmis tout ce que je sais aujourd'hui en électroneuromyographie. Par son exigence scientifique et sa pédagogie, il m'a communiqué une véritable passion pour cette discipline. J'espère pouvoir la cultiver et l'enrichir encore de nombreuses années.

Table des matières

I. Excitabilité axonale.....	1
A. Généralités	2
B. Acteurs de l'excitabilité	4
1. Potentiel de repos membranaire	4
2. Canaux et pompes ioniques influençant l'excitabilité nerveuse	5
a) Les canaux sodiques voltage-dépendants	6
b) Les canaux potassiques voltage-dépendants et autres	7
c) Les canaux HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated)	8
d) Les pompes Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	8
3. Protéines d'ancrage	9
4. Potentiel d'action.....	10
C. Physiopathologie des neuropathies démyélinisantes.....	12
1. Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).....	14
2. Syndrome de Guillain-Barré (SGB)	16
3. Neuropathie motrice multiple (NMM)	19
4. Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A).....	21
5. Pour conclure.....	23
D. Paramètres permettant d'étudier l'excitabilité axonale.....	23
1. Courbe stimulus-réponse	23
2. Courbe intensité-durée	25
3. Cycle de récupération de l'excitabilité axonale	28
4. Variation du seuil lors de l'électrotonus.....	31
5. Courbe courant-seuil	34
II. Buts de l'étude et méthodologie générale.....	37
A. Buts de l'étude	38
B. Matériel et Méthode.....	39
1. Population.....	39
a) Taille d'effet	39
b) Groupe de sujets sains	40
c) Groupes de patients présentant une neuropathie périphérique	41
2. Description du déroulement de la collecte des données.....	43
3. Statistiques.....	47
4. Présentation et traduction des résultats	49
5. Accord du Comité d'éthique	49
III. Mesures classiques de conduction	51
A. Matériel et Méthode.....	52
1. Population.....	52
2. Méthodologie.....	52
B. Résultats	53
1. Population.....	53
2. Mesures de conduction.....	54
a) Sujets volontaires sains.....	54
b) Sujets présentant une neuropathie périphérique	55
3. Analyse discriminante canonique.....	60

C. Discussion.....	60
IV. Courbe stimulus-réponse et iMAX.....	63
A. Introduction.....	64
B. Matériel et Méthode.....	65
1. Population.....	65
2. Méthodologie.....	65
a) Appareil d'ENMG conventionnel	65
b) Appareil de poursuite de seuil	67
C. Résultats.....	68
1. Sujets volontaires sains	68
a) Appareil d'ENMG conventionnel	68
b) Appareil de poursuite de seuil	69
c) Dépendance des paramètres d'excitabilité aux mesures biométriques.....	69
2. Sujets présentant une neuropathie périphérique.....	70
a) Appareil d'ENMG conventionnel	70
b) Appareil de poursuite de seuil	76
3. Corrélation avec les paramètres classiques de conduction.....	76
4. Étude de la performance diagnostique	77
5. Analyse discriminante canonique.....	78
D. Discussion.....	79
1. Groupe de sujets sains	80
2. Sujets présentant une neuropathie périphérique.....	81
a) CMT & PIDC	81
b) SGB	82
c) NMM	83
3. Comparaison avec la technique de poursuite de seuil.....	83
4. Performance diagnostique évaluée par l'analyse des courbes ROC	84
5. Corrélations avec les paramètres classiques de conduction nerveuse.....	84
6. Conclusion.....	85
V. Courbe intensité-durée.....	87
A. Introduction.....	88
B. Matériel et Méthode.....	88
1. Population.....	88
2. Méthode.....	88
a) Appareil d'ENMG conventionnel	89
b) Appareil de poursuite de seuil	90
C. Résultats.....	90
1. Sujets volontaires sains	90
a) Appareil d'ENMG conventionnel	90
b) Appareil de poursuite du seuil	90
c) Dépendance des paramètres d'excitabilité aux mesures biométriques.....	91
2. Sujets présentant une neuropathie périphérique.....	92
a) Appareil d'ENMG conventionnel	92
b) Appareil de poursuite de seuil	94
3. Comparaison des données issues de l'ENMG conventionnel et de la poursuite de seuil	95

4.	Corrélation avec les paramètres classiques de conduction.....	96
5.	Étude de la performance diagnostique	97
6.	Analyse discriminante canonique.....	98
7.	Relation entre la rhéobase et la chronaxie.....	99
8.	Relation entre la rhéobase et les seuils de la procédure iMAX.....	99
D.	Discussion.....	100
VI.	<i>Cycle de récupération de l'excitabilité.....</i>	105
A.	Introduction.....	106
B.	Matériel et Méthode.....	106
1.	Population.....	106
2.	Méthodologie.....	106
a)	Appareil d'ENMG conventionnel	107
b)	Appareil de poursuite de seuil	110
C.	Résultats.....	111
1.	Sujets volontaires sains	111
a)	Appareil d'ENMG conventionnel	111
b)	Appareil de poursuite du seuil.....	113
c)	Dépendance des paramètres d'excitabilité aux mesures biométriques.....	113
2.	Sujets présentant une neuropathie périphérique.....	114
a)	Appareil d'ENMG conventionnel	114
b)	Appareil de poursuite de seuil	118
3.	Comparaison des données issues de l'appareil d'ENMG conventionnel et de la poursuite du seuil	119
4.	Corrélation avec les paramètres de conduction.....	120
5.	Étude de la performance diagnostique	121
6.	Corrélation entre les différentes phases du CRE.....	122
7.	Analyse discriminante canonique.....	123
D.	Discussion.....	124
VII.	<i>Variation du seuil lors de l'électrotonus</i>	131
A.	Introduction.....	132
B.	Matériel et Méthode.....	132
1.	Population.....	132
2.	Méthodologie.....	132
C.	Résultats.....	133
1.	Sujets volontaires sains	133
2.	Patients présentant une neuropathie périphérique	134
D.	Discussion.....	137
	141
VIII.	<i>Courbe courant-seuil.....</i>	141
A.	Introduction.....	142
B.	Matériel et Méthode.....	142
1.	Population.....	142
2.	Méthodologie.....	142
C.	Résultats.....	142

1.	Sujets contrôles sains.....	142
2.	Patients présentant une neuropathie périphérique	143
3.	Analyse discriminante canonique.....	145
D.	Discussion.....	145
IX.	<i>Reproductibilité</i>	149
A.	Matériel et Méthode.....	150
1.	Méthodologie.....	150
2.	Population.....	150
B.	Résultats	150
1.	Population.....	150
2.	Courbe stimulus-réponse / iMAX	151
3.	Courbe intensité-durée	152
4.	Cycle de récupération de l'excitabilité.....	152
C.	Discussion.....	154
X.	<i>Excitabilité et clinique</i>.....	157
A.	Introduction	158
B.	Résultats	158
C.	Discussion.....	160
XI.	<i>Analyse de la douleur associée aux tests d'excitabilité</i>.....	163
A.	Introduction.....	164
B.	Résultats	164
C.	Conclusion.....	165
XII.	<i>Suivi longitudinal</i>	167
A.	Introduction	168
B.	Cas cliniques	168
1.	Patiente 1	168
2.	Patient 2.....	169
3.	Patient 3.....	171
C.	Discussion.....	172
XIII.	<i>Discussion générale</i>.....	175
A.	Validation des nouvelles procédures	178
1.	Évaluation de la qualité des outils de mesure de l'excitabilité.....	178
2.	Procédure iMAX	179
3.	Courbe intensité-durée	181
4.	Cycle de récupération de l'excitabilité.....	184
B.	Comment interpréter, sur le plan physiopathologique, les anomalies de l'excitabilité observées dans les groupes pathologiques ?	188
1.	CMT1A	188
2.	PIDC	190
3.	NMM.....	191
4.	SGB	192

C. L'étude de l'excitabilité axonale périphérique est-elle réellement utile au clinicien ?	193
D. Quels sont les biais inhérents à l'étude de l'excitabilité, y compris avec la méthode de poursuite de seuil ?	196
E. Quel est le protocole idéal pour étudier l'excitabilité axonale en routine clinique ?	198
F. Conclusion.....	199
G. Perspectives d'avenir	200
<i>XIV. Bibliographie</i>	<i>203</i>
<i>XV. Annexes</i>	<i>219</i>
Annexe 2.....	221
Annexe 3.....	222
Annexe 4.....	223
Annexe 5.....	224
Annexe 6.....	227
Annexe 7.....	227
Annexe 8.....	228
Annexe 9.....	229

Glossaire/abréviations

Aire sous : Aire sous la courbe durant la période sous-normale tardive

Aire sus : Aire sous la courbe durant la période supernormale

ASC : Aire sous la courbe (courbe ROC)

ATP : Adénosine triphosphate

Caspr : *Contactin-associated protein*

CCI : Coefficient de corrélation intraclasse

CMT : Maladie de Charcot-Marie-Tooth

COSMIN : *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement*

CRE : Cycle de récupération de l'excitabilité axonale

CV : Coefficient de variation

DSCF : Dwass, Steel, Critchlow-Fligner

EIQ : Écart interquartile

ENMG : Electroneuromyographie

ET : Écart type

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IIS : Intervalle interstimulus

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

I/V : courbe courant-seuil

MADSAM : Neuropathie sensitive et motrice démyélinisante acquise multifocale

MRCSS : *Medical Research Council sum score*

NF186 : Neurofascine-186

NIDC : Neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

NMM : Neuropathie motrice multiple

NrCAM : *Neuronal Cell Adhesion Molecule*

ONLS : *Overall Neuropathy Limitations Scale*

P5 : Percentile 5

P95 : Percentile 95

PA : Potentiel d'action

PAGM : Potentiel d'action global musculaire

PRA : Période réfractaire absolue

PRR : Période réfractaire relative

PIDC : Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique

PMP : *Peripheral myelin protein*

RC : Résistance-capacité

ROC (courbe) : *Receiver Operating Characteristic*

R-ODS : *Rasch-built Overall Disability Scale*

SDTC : *Strength-duration time constant*

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SGBa : Syndrome de Guillain-Barré axonal

SGBd : Syndrome de Guillain-Barré démyélinisant

SLA : Sclérose latérale amyotrophique

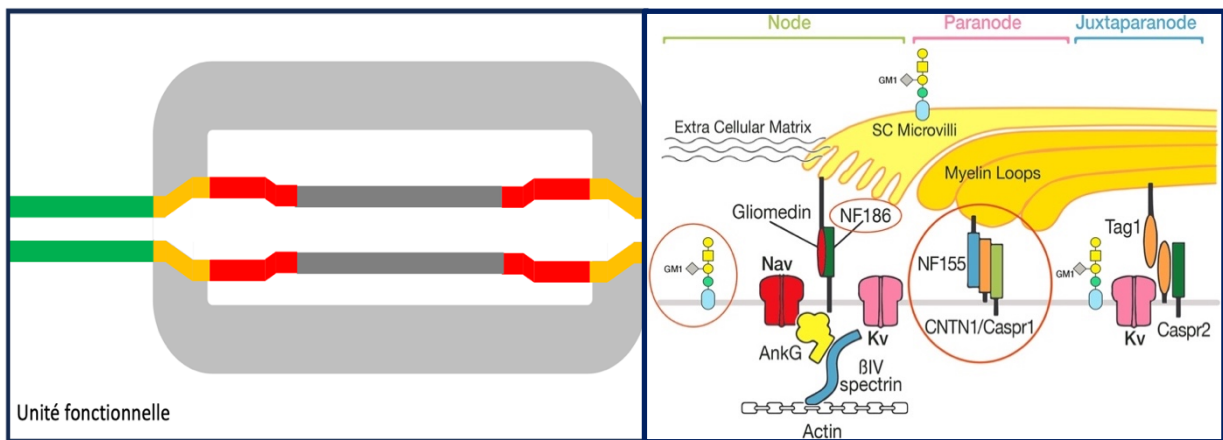
TAG : *Transient Axonal Glycoprotein*

TEd : *Threshold electrotonus* lors de l'application d'un courant dépolarisant

TEh : *Threshold electrotonus* lors de l'application d'un courant hyperpolarisant

TRONDNF : TRONDheim, stimulation Non Focale

I. Excitabilité axonale



D'après Franssen et Straver, 2013

Uncini, 2023

A. Généralités

Depuis le milieu du vingtième siècle, l'électroneuromyographie (ENMG) permet l'étude de la conduction nerveuse et de l'activité électrique musculaire en routine neurologique. L'ENMG est le prolongement de l'examen clinique, et contribue notamment au diagnostic des neuropathies périphériques. En outre, il permet de quantifier l'atteinte, d'évaluer le pronostic et d'assurer le suivi des patients. Cependant, ces techniques classiques n'apportent pas d'information sur l'excitabilité des axones. Pourtant, l'étude de l'excitabilité axonale pourrait s'avérer complémentaire des tests classiques de conduction. Contrairement à ceux-ci, elle ne serait pas influencée par le nombre de fibres conductrices et par leur vitesse de conduction, car elle étudierait le nerf en un point plutôt que sur sa longueur (Bostock *et al.*, 1998). Elle testerait donc l'excitabilité de l'axone juste sous le point de stimulation et fournirait des informations sur ses propriétés passives et actives. Ces tests d'excitabilité permettraient d'apprécier d'éventuels dysfonctionnements des canaux ioniques, ou encore des modifications du potentiel membranaire (Kiernan *et al.*, 2020). Cette analyse permettrait donc d'identifier des anomalies spécifiques, qui ne sont pas détectables avec les tests de conduction nerveuse.

Les premières études d'excitabilité sont antérieures aux techniques d'analyse de la conduction nerveuse. Dès 1849, Duchenne, en appliquant des stimulations faradiques (courants brefs), constatait que certaines pathologies s'accompagnaient 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) ont permis à Erb 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) (Erb, 1882). Au début du 20^e siècle, grâce à Weiss et Lapicque, sont apparus les premiers paramètres permettant de quantifier l'excitabilité nerveuse : la **rhéobase** et la **chronaxie** (définitions page 25). En 1901, Weiss a mis au point une méthode pour produire des impulsions d'amplitude et de durée définie. Les résultats de ses recherches montraient que la quantité de charges délivrée par la stimulation (Q), soit le produit de l'intensité (I) par la durée de stimulation (t), était fonction de la durée de stimulation. Cette relation était linéaire et pouvait donc être décrite par l'équation d'une droite : $Q = b + at$ où a était la rhéobase et b/a la chronaxie (Weiss, 1901). Weiss nomma cette formule « la loi fondamentale de l'électrostimulation ». En 1903, Marcelle et Louis

Lapicque, après six ans de recherches sur l'excitabilité électrique des nerfs et des muscles, aboutissaient à la définition de la chronaxie, constante de temps de l'excitabilité, et de la rhéobase, seuil galvanique lié à l'excitabilité (Lapicque et Lapicque, 1903). Pratiquement septante ans plus tard, Bergmans (1970) publiait ses travaux relatifs à l'étude du cycle de récupération de l'excitabilité axonale (CRE) sur des fibres nerveuses isolées chez l'homme *in vivo*. Ce traité faisait suite aux travaux d'Adrian et Lucas (1912) sur des nerfs sciatiques de grenouilles révélant, suite au passage d'un potentiel d'action (PA), la présence de périodes supernormale et sous-normale qui suivent la période réfractaire. En mesurant les variations du seuil d'excitabilité induites par une stimulation électrique ou par une dépolarisation membranaire artificielle, Bergmans a pu dégager de nouvelles notions physiologiques, qui seront abordées dans la suite de ce manuscrit. Plus tard, ces travaux ont notamment inspiré Hugh Bostock et ses collaborateurs, dont David Burke et Matthew Kiernan, qui développèrent dans les années 90 un appareillage spécifique semi-automatisé permettant l'étude de l'excitabilité nerveuse périphérique chez l'homme *in vivo* (Bostock *et al.*, 1998). Ces tests d'excitabilité consistaient à appliquer en un point d'un tronc nerveux, le plus souvent le nerf médian au poignet, un stimulus conditionnant et un stimulus test. Le stimulus conditionnant induisait soit un PA si le stimulus était supraliminaire (au-dessus du seuil de déclenchement du PA), soit des modifications locales du potentiel membranaire (dépolarisation ou hyperpolarisation) si le stimulus était infraliminaire. Après le stimulus conditionnant, le stimulus test étudiait l'intensité nécessaire pour produire une réponse motrice d'amplitude égale à 40 % de la réponse motrice maximale (i_{40}). Cette intensité, qui serait le reflet du potentiel membranaire, était appelée seuil (« *threshold* »). Le protocole consistait en quatre tests de poursuite de seuil (« *threshold tracking* ») qui seront développés plus loin dans ce travail. Depuis la mise au point de ces différents protocoles, les techniques de poursuite de seuil ont été largement utilisées dans des recherches visant à mieux comprendre les mécanismes physiologiques et pathophysiologiques de nombreuses maladies neurologiques, ainsi que dans le développement de nouveaux traitements (Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Kiernan *et al.*, 2002a, 2020 ; Kuwabara *et al.*, 2002 ; Nodera *et al.*, 2004 ; Ruijs *et al.*, 2022 ; Wainger *et al.*, 2021).

B. Acteurs de l'excitabilité

On peut définir l'excitabilité d'une cellule nerveuse par sa capacité à générer, à partir d'un état stable (potentiel de repos), et sous l'influence d'une stimulation, un changement d'état brusque, bref (PA), qui se propage le long de la membrane cellulaire (Guihéneuc, 2004). Ce changement d'état est réversible, car la cellule revient ensuite à son potentiel de repos.

1. Potentiel de repos membranaire

Le potentiel de repos de la membrane axonale joue un rôle fondamental dans l'excitabilité cellulaire. Il représente la différence de potentiel entre les milieux intra- et extracellulaire lorsque la cellule est au repos, c'est-à-dire en l'absence de stimulation (Hodgkin et Huxley, 1952). Cette différence de potentiel est habituellement entre - 70 mV et - 80 mV dans les axones, l'intérieur de la cellule étant chargé négativement par rapport à l'extérieur. Le potentiel de repos dépend du gradient électrochimique créé d'une part par la différence de concentration en ions dans les milieux intra- et extracellulaire, et d'autre part par la perméabilité sélective de la membrane à ces ions assurée par des canaux de fuite transmembranaires (donc des canaux qui ne sont pas voltage-dépendants). Les ions contribuant au potentiel de repos dans les neurones sont le sodium et surtout le potassium. Chaque ion qui se déplace est responsable d'un courant, obéissant à la loi d'Ohm ($V = RI$ ou $I = Vg$), dont l'intensité (I), débit de charges électriques, est proportionnelle à la conductance (g) (inverse de la résistance R ou $1/R$) et à son potentiel d'équilibre déterminable par l'équation de Nernst (+ 70 mV pour le sodium et - 95 mV pour le potassium) (Nernst, 1889). Le sodium est chargé positivement et présente une concentration plus importante en extracellulaire (140 mM *versus* 10 mM en intracellulaire) ce qui va avoir pour conséquence une attraction de ces ions vers le milieu intracellulaire à - 70 mV. Le potassium est présent en haute concentration en intracellulaire (140 mM *versus* 4 mM en extracellulaire) et est également chargé positivement. Son potentiel d'équilibre étant un peu négatif par rapport au potentiel de repos, il va être attiré par le milieu extracellulaire.

La résultante des forces électriques et chimiques en présence est le potentiel de repos à - 70 mV (calculable par l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz sur base des concentrations ioniques extra- et intracellulaires et de la perméabilité relative des différents ions) (Goldman, 1943 ; Hodgkin et Katz, 1949). Sur le plan quantitatif, la force électromotrice que subit un ion est déterminée par la différence entre le potentiel membranaire et le potentiel d'équilibre de cet ion (au repos, environ

+ 140 mV pour le sodium et - 25 mV pour le potassium). Au repos, les courants de fuite à travers la membrane sont de faible intensité. En effet, si la force électromotrice pour les ions Na^+ est élevée, la conductance est faible, et à l'inverse pour les ions K^+ , la force électromotrice est faible, tandis que la conductance est élevée. Par définition, au potentiel de repos, le flux sortant de K^+ et entrant de Na^+ sont égaux ou presque (voir ci-dessous). Ces mouvements ioniques sont facilement compensés en normoxie par le travail des pompes Na^+/K^+ -ATPase (ATP = adénosine triphosphate) (Skou, 1957). En effet, ces pompes jouent un rôle crucial dans le maintien d'une faible concentration de sodium et d'une concentration élevée de potassium à l'intérieur des cellules. Chaque hydrolyse d'ATP entraîne l'expulsion de trois ions Na^+ hors de la cellule et l'entrée de deux ions K^+ . Elles participent donc, de manière modeste (quelques mV), directement au maintien du potentiel de repos, ce dernier étant principalement déterminé par la forte perméabilité de la membrane au potassium via les canaux de fuite. Les flux de Na^+ et K^+ à travers les canaux de fuite ne sont donc sans doute pas strictement égaux, mais le flux entrant de Na^+ est légèrement supérieur au flux sortant de K^+ pour compenser leur transport inégal par les pompes Na/K -ATPases.

2. Canaux et pompes ioniques influençant l'excitabilité nerveuse

Différents canaux et pompes ioniques contribuent à l'excitabilité nerveuse. Nous nous limiterons ici à la description de ceux qui sont majoritairement impliqués dans ce processus en nous basant sur la nomenclature du *IUPHAR/BPS guide to pharmacology*. Leur distribution au niveau de la membrane axonale est illustrée à la **Figure 1**.

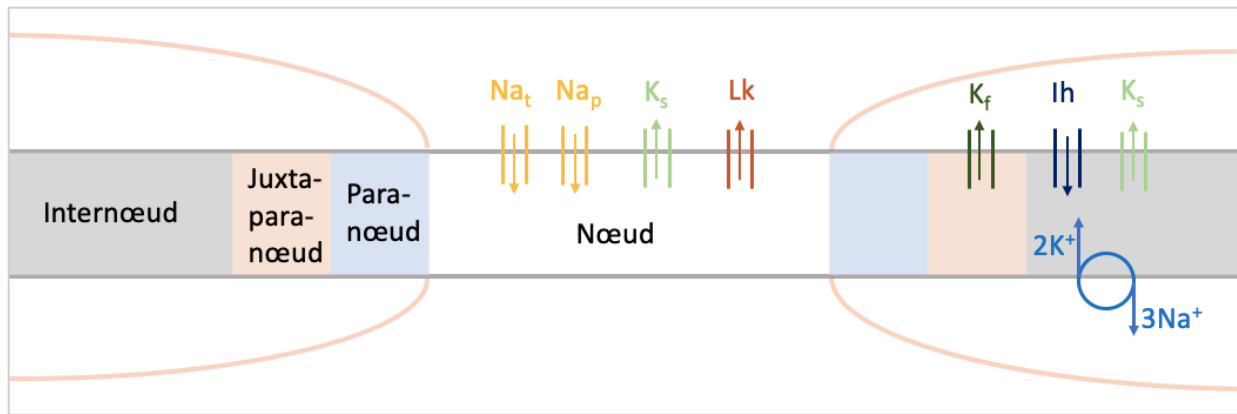


Figure 1. Canaux et pompes ioniques impliqués dans l'excitabilité axonale et la genèse du potentiel d'action. Les canaux sodiques Na_v (principalement le sous-type Na_v 1.6) sont situés au niveau du nœud de Ranvier. Ils sont responsables des courants sodiques transitoires (Na_t) et des courants sodiques persistants (Na_p). 98% des canaux sodiques nodaux induisent des courants Na_t et sont responsables du potentiel d'action (PA). Les autres canaux sodiques sont responsables du courant sodique persistant (Na_p) et sont ouverts au potentiel de repos ce qui maintient un courant sodique entrant, assurant une excitabilité axonale optimale. Les canaux potassiques rapides (K_f) sont formés de sous-unités K_v 1.1 et K_v 1.2 et sont situés au niveau du juxtapanœud. Les canaux potassiques lents (K_s) sont formés de sous-unités K_v 7.2 et K_v 7.3 et sont situés au niveau du nœud et de l'internœud. Ces canaux potassiques s'ouvrent lors de la dépolarisation et limitent l'excitabilité axonale après le PA. Les canaux de fuite (L_k) sont de type K2P et sont ouverts au potentiel de repos. Plusieurs travaux suggèrent qu'ils assurent la repolarisation après le PA au niveau des axones, ce qui est original par rapport à ce qui se passe dans les corps cellulaires. Les canaux HCN, responsable du courant I_h , s'ouvrent lors de l'hyperpolarisation axonale et limitent cette hyperpolarisation via un courant de sodium et de potassium. Leur potentiel d'équilibre étant d'environ -30 mV, ils produisent un courant entrant (dépolarisant) au potentiel de repos. Les pompes Na^+/K^+ -ATPase permettent le maintien du gradient de concentration.

a) Les canaux sodiques voltage-dépendants

Les canaux sodiques nodaux des axones humains font partie de la famille des canaux sodiques voltage-dépendants (Na_v). Ces canaux sont activés lors de la dépolarisation et sont hautement sélectifs pour les ions sodium (Hille, 2001). Différents sous-types sont présents au niveau du système nerveux périphérique, Na_v 1.1, Na_v 1.6, Na_v 1.7, Na_v 1.8 et Na_v 1.9 (Goldin, 2000). Au niveau des nerfs moteurs périphériques, c'est le sous-type Na_v 1.6 qui est exprimé en haute concentration (Caldwell *et al.*, 2000). Ce sous-type serait responsable des courants sodiques transitoires (Na_t) mais également des courants sodiques persistants (Na_p) (Drouillas *et al.*, 2023). **Les canaux Na_v** sont situés au niveau du nœud de Ranvier ($1000 - 2000/\mu m^2$). La plupart de ces canaux (98%) sont responsables du **courant sodique transitoire (Na_t)**. Ils jouent un rôle essentiel dans la genèse et la propagation des PA dans les cellules excitables. Ils s'ouvrent rapidement lors de l'afflux de charge positive à la face interne du canal et de la décharge de la capacité membranaire. Leur ouverture entraîne un courant ionique entrant, maximal lorsque la membrane est dépolarisée aux environs de -20 à -10 mV. Après l'ouverture, ces canaux s'inactivent rapidement (en moins d'une milliseconde) mettant fin à l'entrée de sodium. L'inactivation rapide des canaux Na_t est essentielle à plus d'un titre. Celle-ci empêche une

dépolarisation excessive, limite la fréquence maximale de décharge des PA, déclenche la repolarisation et garantit la propagation unidirectionnelle du signal nerveux. Les canaux responsables du **courant sodique persistant (Na_p)** constituent 2 % des canaux sodiques nodaux. Contrairement aux canaux Na_t, ils présentent une inactivation lente ou incomplète, ce qui entraîne un courant sodique persistant dans la cellule au potentiel de repos. Ces courants sodiques persistants, bien que faibles, joueraient un rôle important dans le contrôle fin de l'excitabilité axonale. En effet, ils sont impliqués dans le maintien du potentiel de repos de la membrane (Bostock et Rothwell, 1997). Ils pourraient donc constituer le *substratum* des canaux Na⁺ « de fuite ». De plus, ils peuvent faciliter le déclenchement des PA en abaissant le seuil d'excitabilité, favorisant ainsi des décharges neuronales répétitives (Taddese et Bean, 2002) et donc des contractions musculaires prolongées, pour assurer le maintien soit du tonus, soit d'une activité locomotrice (Zhong *et al.*, 2007). Dans les axones sensitifs, ces courants (dus ici à Na_v1.7, 1.8 et peut-être 1.9) pourraient favoriser une tendance accrue à l'activité ectopique, et ainsi contribuer au développement de douleurs chroniques d'origine neuropathique (Bostock et Rothwell, 1997 ; Mogyoros, 1997).

b) Les canaux potassiques voltage-dépendants et autres

Les canaux potassiques représentent la famille la plus vaste des canaux ioniques. Il existe de nombreux types de canaux potassiques au niveau de l'axone dont les canaux potassiques voltage-dépendants (K_v), les canaux de fuite, les canaux sensibles au calcium, au sodium et à l'ATP. Nous nous intéresserons essentiellement aux canaux voltage-dépendants, comprenant les canaux potassiques rapides (K_f) et lents (K_s) et aux canaux de fuite. **Les canaux K_f** sont formés principalement de sous-unités K_v 1.1 et K_v 1.2 et sont situés en haute concentration au niveau du juxtaparancœud (Wang *et al.*, 1993 ; Pinatel et Faivre-Sarrailh, 2020). Ils sont caractérisés par une cinétique d'activation rapide et s'ouvrent à un potentiel membranaire entre - 50 mV et 50 mV. Ils ne participent pas directement à la repolarisation après la PA mais jouent un rôle essentiel dans la limitation de la réexcitation du nœud de Ranvier (Barrett et Barrett, 1982 ; Hille, 2001). **Les canaux K_s** sont présents à la fois au niveau du nœud de Ranvier et de l'internœud et sont formés d'une combinaison de sous unités K_v 7.2 et K_v 7.3 (Shapiro *et al.*, 2000). Ils présentent une cinétique d'activation plus lente de l'ordre de plusieurs dizaines de millisecondes et sont responsables du courant M, un courant potassique non inactivant (Marrion, 1997). Ils s'activent lentement à partir de - 60 mV et préviennent les dépolarisations extrêmes, surtout pendant les décharges répétitives de courtes durées (Franssen, 2019). Au niveau du nœud de Ranvier, des

canaux potassiques de fuite (Lk) de type K2P ont également été décrits (Kanda *et al.*, 2019). Ces canaux sont ouverts au potentiel de repos. Ils participeraient à la repolarisation suivant le PA et joueraient, à ce titre, un rôle essentiel dans la transmission d'influx à haute fréquence.

c) Les canaux HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated)

Les canaux HCN sont situés au niveau de l'internœud et sont activés lentement par l'hyperpolarisation. Ils sont responsables du courant I_h , un courant entrant de sodium et de potassium. Ils commencent à s'activer autour de -40 mV à -60 mV et leur activation atteint son maximum à -110 mV. Étant activés au potentiel de repos membranaire, ils contribuent également au maintien de celui-ci. Ces canaux limitent l'hyperpolarisation induite par l'augmentation de l'activité des pompes Na^+/K^+ -ATPase, lors des stimulations axonales prolongées (Krishnan *et al.*, 2009).

d) Les pompes Na^+/K^+ -ATPase

Les pompes Na^+/K^+ -ATPase sont les transporteurs actifs les plus importants des cellules animales. Comme évoqué précédemment, elles exploitent l'énergie fournie par l'ATP pour expulser trois ions sodium hors de la cellule tout en permettant l'entrée de deux ions potassium (Skou, 1957). Elles permettent donc de maintenir le gradient de concentration de ces ions à travers la membrane axonale ce qui est essentiel à la genèse des PA. Elles jouent également un rôle mineur dans le maintien du potentiel membranaire de repos. L'inactivation des pompes, qu'elle soit induite par l'ischémie (déficit en ATP) ou par l'application d'inhibiteurs tels que l'ouabaïne, entraîne une accumulation de charges positives dans le compartiment intracellulaire. Cette perturbation ionique provoque une modification du volume cellulaire. En effet, l'augmentation de l'osmolarité liée à l'accumulation de sodium est à l'origine d'une rétention d'eau au niveau de l'axone (Han *et al.*, 2023). Dans un second temps, l'inactivation de ces pompes sera responsable d'une dépolarisation axonale en raison de la disparition des gradients de K^+ et Na^+ notamment (Thomas, 1972 ; Bostock *et al.*, 1991). Au contraire, lors d'une activité prolongée (tétanisation), les pompes Na^+/K^+ -ATPase s'activent intensément en réponse à l'accumulation excessive de sodium au niveau de la membrane. Cette activité accrue des pompes entraîne une hyperpolarisation membranaire au cours de la phase post-tétanique. Dans certaines conditions pathologiques, ce phénomène peut être responsable de blocs de conduction axonale lors d'une stimulation à haute fréquence (Bostock et Grafe, 1985 ; Kaji et Sumner, 1989).

3. Protéines d'ancrage

La stabilité et la distribution précise des canaux ioniques dans les fibres nerveuses myélinisées reposent sur un réseau complexe de protéines d'ancrage et d'adhérence (**Figure 2**). Au niveau du nœud de Ranvier périphérique, les canaux sodiques (Na^+) sont fixés au cytosquelette axonal par l'ankyrine-G, qui les relie à la spectrine, et par des interactions extracellulaires entre la cellule de Schwann et l'axone, telles que la neurofascine-186 (NF186) et la *Neuronal Cell Adhesion Molecule* (NrCAM) (Rasband et Peles, 2021 ; Feinberg *et al.*, 2010). Les microvillosités des cellules de Schwann contribuent à leur ancrage grâce à la gliomédine, qui interagit avec NrCAM et NF186 pour initier le regroupement des canaux Na_v (Eshed *et al.*, 2005). Dans la région juxtaparanodale, les canaux potassiques ($\text{Kv}1.1$, $\text{Kv}1.2$) sont organisés par le complexe *Contactin-associated protein-2/Transient Axonal Glycoprotein-1* (Caspr-2/TAG-1), garantissant leur confinement spatial (Scherer et Arroyo, 2002). Au paranode, l'ensemble Caspr1/contactine1–Neurofascine-155 forme des jonctions septées qui séparent les domaines nodaux et juxtaparanodaux (Bhat *et al.*, 2001). Par ailleurs, des protéines de la matrice extracellulaire telles que le perlecan, les collagènes, ou les laminines participent à la stabilisation durable du complexe nodal et à l'alignement des microvillosités de Schwann (Colombelli *et al.*, 2015 ; Rasband et Peles, 2021).

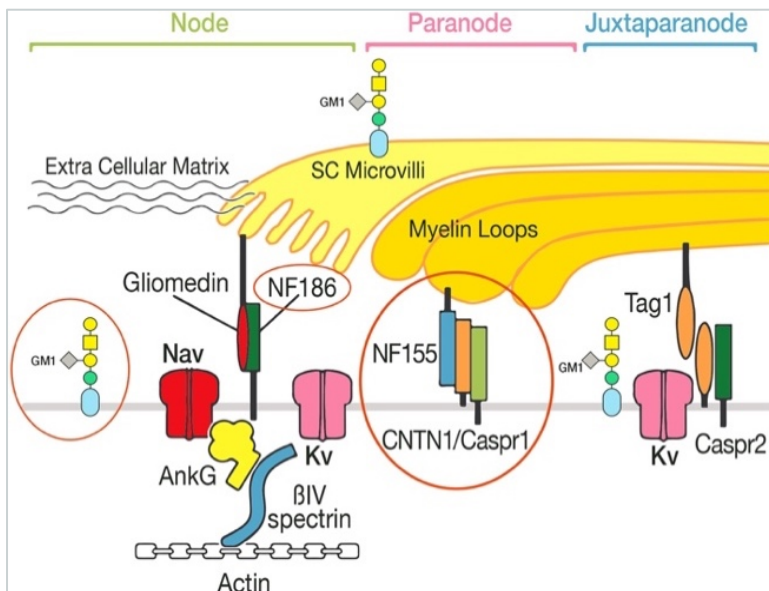


Figure 2. Organisation moléculaire simplifiée de la région nodale, d'après Uncini, 2023. Nav = canal sodique dépendant du voltage ; Kv = canal potassique dépendant du voltage ; NF186 = Neurofascin 186 ; NF155 = Neurofascin 155 ; AnkG = Ankyrin G ; βIV spectrin = Beta-IV spectrin ; Caspr1 = Contactin-associated protein 1 ; Caspr2 = Contactin-associated protein 2 ; CNTN1 = Contactin-1 ; Tag1 = Transient Axonal Glycoprotein 1 ; SC = cellule de schwann.

4. Potentiel d'action

Pour comprendre le PA, il faut se rappeler que l'axone est assimilable à un circuit électrique résistance-capacité (RC) en parallèle. Ce sont les canaux ioniques qui modulent la résistance (R), tandis que la double couche lipidique membranaire joue le rôle de capacité (surface isolante entre deux milieux conducteurs). À chaque variation du potentiel membranaire, un courant capacitif apparaît. Son intensité (IC) dépend de la capacitance (C mesurée en Farad, proportionnelle à la surface membranaire), et du delta de potentiel (V) divisé par le delta de temps (dV/dt).

Quand le nœud Ranvier est excité par l'arrivée de charges positives venant du nœud en amont, celles-ci annulent les charges négatives proches de la bicouche lipidique. Les charges positives correspondantes qui se trouvaient en regard à l'extérieur de la membrane s'éloignent, ce qui constitue le courant capacitif sortant. Il s'ensuit l'ouverture des canaux Na_t . La phase de dépolarisation du PA (avec des vitesses de l'ordre de 100 V/s) est dite régénérative une fois enclenchée, car la dépolarisation initiale permet une activation encore plus rapide des canaux Na_t qui ne s'étaient pas encore ouverts. Ensuite, l'inactivation des canaux Na_t et l'ouverture constante de canaux K_2P ramène le potentiel membranaire vers -70 mV grâce à la reconstitution de la séparation de charges initiale. Rapidement, les canaux Na_t se désactivent. Le nœud est prêt pour un nouveau PA (Hodgkin et Huxley, 1952).

Le PA est une réponse tout ou rien qui, si les conditions sont favorables, est transmise à distance contrairement au potentiel électrotonique. Pour les axones myélinisés, la transmission à distance se fait par des « sauts » successifs d'un nœud de Ranvier à un autre (conduction saltatoire). La compréhension de la conduction nerveuse saltatoire a évolué au cours du temps. Au début, l'explication était simpliste. La gaine de myéline n'était vue que comme un isolant et les influx nerveux n'avaient pas d'autre choix que de sauter d'un nœud de Ranvier à l'autre. Ensuite, l'explication s'est complexifiée. Après l'ouverture des canaux Na_t , au niveau du nœud de Ranvier activé, le courant ionique entrant entraîne un courant axonal longitudinal de charges positives qui va à son tour dépolariser le nœud de Ranvier suivant (\Rightarrow courant capacitif sortant). Si cette dépolarisation est suffisante, elle entraîne une ouverture des canaux Na_t et ainsi de suite (**Figure 3**) (Franssen, 2019). Actuellement, pour rendre compte notamment de la rapidité de transmission internodale des influx nerveux (de l'ordre de 20 μ s), un nanocircuit périaxonal (entre la myéline et l'axone) de très faible résistance est ajouté au modèle (Abdollahi et Prescott, 2024). Dans les conditions physiologiques, la genèse d'un PA par un nœud de Ranvier a une haute probabilité

car sa dépolarisation par les courants venant du nœud précédent est forte et le courant disponible à travers les canaux $Na_v1.6$ environ cinq fois supérieur au courant nécessaire pour produire ce PA (= facteur de sécurité de la conduction saltatoire).

Les canaux Na_t s'activent rapidement (constante de temps autour de 0,2 ms à 0 mV) et s'inactivent également rapidement (1 à 1,5 ms à 0 mV) (Hille, 2001). Les canaux potassiques vont également s'ouvrir lors de la dépolarisation membranaire, mais plus lentement. Les canaux K_f s'ouvrent après 1,5 ms et s'inactivent lentement (Hille, 2001). Ils provoquent une sortie de potassium et donc une repolarisation membranaire. Les canaux K_s sont activés de façon beaucoup plus lente après 20 ms.

Après le passage du PA, l'excitabilité de l'axone est modifiée. Il sera d'abord inexcitable durant la période réfractaire absolue (PRA), puis hypoexcitable durant la période réfractaire relative (PRR). Ensuite l'axone va présenter une période de superexcitabilité appelée la période supernormale précoce et enfin une période d'hypoexcitabilité, à savoir la période sous normale tardive (Bergmans, 1970). Ces différentes périodes seront détaillées un peu plus loin dans ce travail.

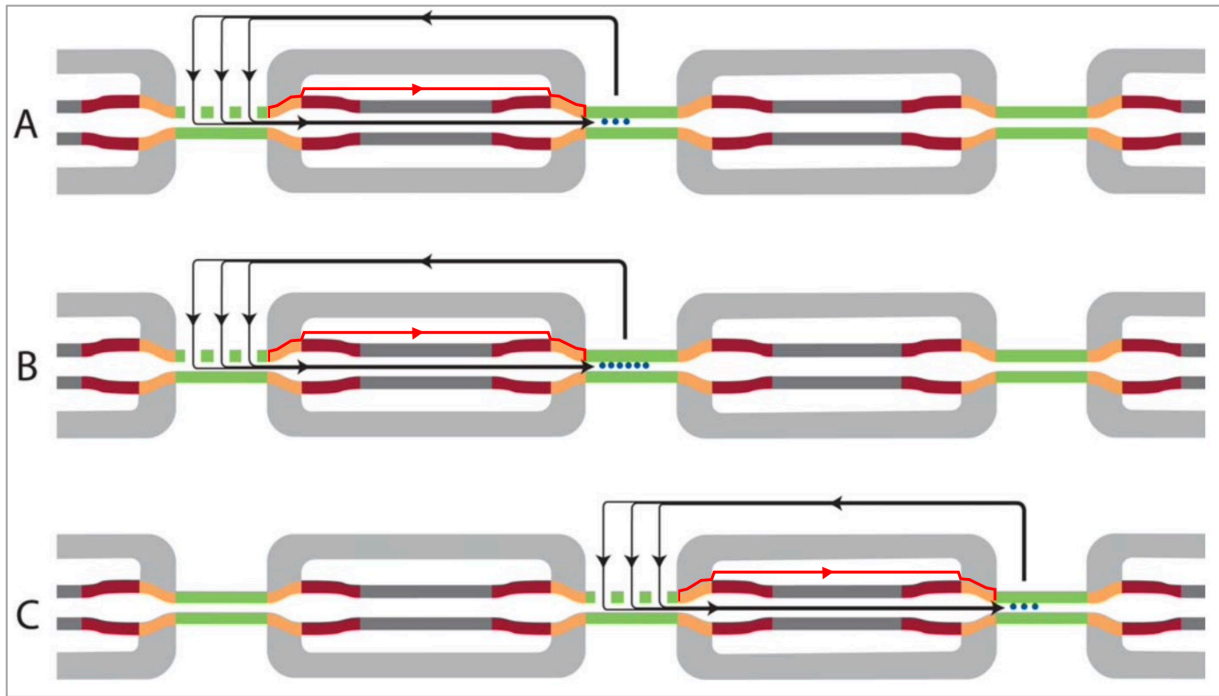


Figure 3. Propagation saltatoire du potentiel d'action dans un axone myélinisé normal (d'après Franssen et Straver, 2013). **(A)** Au niveau du nœud actif (à gauche), les canaux sodiques transitoires s'ouvrent, ce qui induit un courant d'ions Na^+ entrant à l'origine du potentiel d'action. Ce flux crée un circuit de courant qui génère, au niveau du nœud suivant (au centre), un courant capacitif sortant (courant de dépolarisation). **(B)** En effet, les charges positives accumulées à la face interne du nœud sur le point d'être activé entraînent un retrait équivalent à l'extérieur de ce même nœud. Il en résulte une dépolarisation du nœud. **(C)** Dès que le nœud atteint le seuil de dépolarisation, ses canaux sodiques s'ouvrent, et le courant capacitif sortant se transforme alors en courant ionique entrant (potentiel d'action). Nous avons ajouté à ce modèle une voie périaxonale de faible résistance (flèche rouge) correspondant au modèle de double câble décrit récemment par Abdollahi et Prescott (2024). Grâce à ce double câble (axone + nanocircuit périaxonal), le courant contournerait la membrane axonale à forte capacitance et emprunterait un chemin périaxonal plus direct, activant le nœud suivant en l'espace de quelques dizaines de microsecondes.

C. Physiopathologie des neuropathies démyélinisantes

Pour ce mémoire, nous nous sommes principalement intéressés à l'excitabilité des axones moteurs dans les neuropathies périphériques démyélinisantes. Nous aborderons brièvement dans ce chapitre leur physiopathologie, en mettant en lumière les particularités propres aux différentes pathologies étudiées.

La démyélinisation généralisée peut être reproduite expérimentalement à l'aide de modèles immunologiques. En 1955, Waksman et Adams ont introduit le terme de « névrite allergique expérimentale » pour désigner une neuropathie périphérique induite chez l'animal par l'inoculation de tissu nerveux périphérique, issu de la même espèce ou d'une espèce différente, en association avec des adjuvants. Ce modèle se caractérisait par une destruction marquée de la myéline, avec une préservation relative des axones.

La démyélinisation provoque un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse, voire des blocs de conduction (Cragg et Thomas, 1964). Ces phénomènes traduisent une diminution, temporaire ou persistante, du facteur de sécurité. Celui-ci se définit par le rapport entre le courant disponible et le courant requis. Dans un axone sain, il varie entre 5 et 7. En situation de démyélinisation, il peut chuter en raison d'une réduction du courant disponible, d'une augmentation du courant requis, ou des deux. Tant que ce facteur reste supérieur à 1, la conduction persiste, mais est ralentie. En revanche, s'il passe sous ce seuil, la conduction internodale est interrompue. Sur des segments internodaux fortement démyélinisés, un stress physiologique modéré, tel qu'un changement de température ou une fréquence de stimulation élevée, peut suffire à transformer une conduction ralentie en bloc de conduction complet. Cela rend compte des blocs liés au chaud, au froid ou à la fréquence (Rasminsky et Sears, 1972 ; Rasminsky, 1973 ; Low et McLeod, 1977).

La démyélinisation segmentaire internodale entraîne une diminution du courant disponible, du fait de la fuite du courant à travers une gaine de myéline amincie. Des modélisations numériques de la démyélinisation segmentaire ont montré que le temps de conduction internodal augmentait à mesure que l'épaisseur de la myéline diminuait. La propagation se poursuivait au-delà d'un seul internode démyélinisé jusqu'à ce que l'épaisseur de la myéline soit uniformément réduite à moins de 2,7 % de son épaisseur normale (Koles et Rasminsky, 1972).

Lorsqu'elle affecte la région paranodale, la démyélinisation élargit le nœud de Ranvier. Cette augmentation de surface nodale s'accompagne d'une capacité électrique accrue, nécessitant une charge plus importante pour atteindre le seuil de dépolarisation, ce qui allonge le délai de conduction, voire le bloque totalement (Rasminsky et Sears, 1972). De plus, la dispersion des canaux sodiques vers les régions paranodales liée à un désancrage local de la myéline s'accompagne d'une diminution des courants sodiques de pointe (Schwarz *et al.*, 1991).

Dans le cas d'une démyélinisation juxtaparanodale, les canaux potassiques rapides de cette zone peuvent se retrouver exposés ou migrer vers le nœud. Leur activation prématurée par le courant dépolarisant raccourcit la durée du PA ou entraîne un bloc de conduction (Schwarz *et al.*, 1991). Plusieurs travaux ont montré que la désorganisation des regroupements de canaux ioniques au niveau nodal et juxtaparanodal contribue aux déficits de conduction et aux manifestations cliniques observés dans les neuropathies démyélinisantes (Novakovic *et al.*, 1998).

1. Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

La **PIDC** est la neuropathie inflammatoire chronique la plus fréquente bien que son incidence reste faible (0,33/100.000 habitants/an) (Broers *et al.*, 2019). Elle a été décrite pour la première fois par Dyck *et al.* en 1975. Il s'agissait d'une neuropathie inflammatoire acquise, avec ralentissement des vitesses de conduction et dont l'évolution pouvait être récurrente-rémittente, s'aggraver progressivement ou par paliers successifs (Dyck *et al.*, 1975). Depuis cette première description, de nombreuses publications ont permis une meilleure caractérisation clinique et électrophysiologique de cette entité. La PIDC dite « typique » débute le plus souvent par des paresthésies et une faiblesse en distalité des membres, accompagnée de difficultés à la marche. L'examen clinique révèle une faiblesse musculaire progressive, symétrique, touchant les muscles proximaux et distaux, une atteinte sensitive ainsi qu'une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux (Van den Bergh *et al.*, 2021). Il existe plusieurs variants phénotypiques de la PIDC. Certains auteurs suggèrent d'ailleurs que la PIDC ne constitue pas une entité pathologique unique, mais plutôt un spectre de maladies distinctes. Celles-ci résulteraient de variations immunogénétiques responsables de phénotypes cliniques différents (Mathey *et al.*, 2015). Outre la forme typique, sont décrites la forme distale, touchant préférentiellement les membres inférieurs ; la forme focale ou multifocale (syndrome de Lewis Sumner ou **MADSAM**), limitée à un ou deux membres ; les formes motrice pure et sensitive pure (Van den Bergh *et al.*, 2021).

La pathogenèse de la PIDC demeure encore incomplètement élucidée. Elle résulterait d'une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes du nerf périphérique, localisés principalement au niveau des nœuds et des paranœuds de Ranvier. Les principales cibles antigéniques identifiées à ce jour sont des protéines d'adhérence axo-gliales telles que les neurofascines-155/186, la contactine-1 et Caspr-1 (Mathey *et al.*, 2015). Cette réponse immunitaire pourrait être induite par un mécanisme de mimétisme moléculaire, dans lequel des antigènes d'origine infectieuse ou environnementale présentent des similitudes structurelles avec ces protéines, entraînant une réaction croisée et une auto-immunité persistante. La théorie dominante est que des mécanismes à la fois cellulaires et humoraux agissent conjointement dans une réponse immunitaire anormale, entraînant des lésions des nerfs périphériques (**Figure 4**). L'immunité cellulaire est suggérée par l'observation de démyélinisation médiée par l'invasion de la myéline par des lymphocytes T et des macrophages (Vital *et al.*, 2000). L'immunité humorale est suggérée par l'induction de la démyélinisation chez des animaux après administration d'IgG ou de sérums provenant de patients

atteints de PIDC (Yan *et al.*, 2000). Des hypothèses ont été formulées pour expliquer les différences physiopathologiques entre les divers variants phénotypiques de la PIDC. Par exemple, dans le syndrome de Lewis-Sumner, l'immunité cellulaire a été proposée comme mécanisme prédominant, contrairement à la forme typique de PIDC, où des mécanismes humoraux seraient en cause (Kuwabara *et al.*, 2015). Cette distinction repose notamment sur des différences électrophysiologiques : le syndrome de Lewis-Sumner présente une atteinte prédominante des segments intermédiaires, associée à des blocs de conduction multifocaux. Ces anomalies pourraient résulter d'une altération de la barrière hémato-nerveuse, induite par l'activation locale de molécules d'adhésion, de cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires. À l'inverse, dans la PIDC typique, la démyélinisation semble plutôt affecter les segments proximaux et distaux, où la barrière hémato-nerveuse est physiologiquement plus perméable, même en l'absence de processus pathologique. Cette particularité anatomique confère à ces régions une vulnérabilité accrue, pouvant favoriser l'action de mécanismes humoraux dans un contexte inflammatoire.

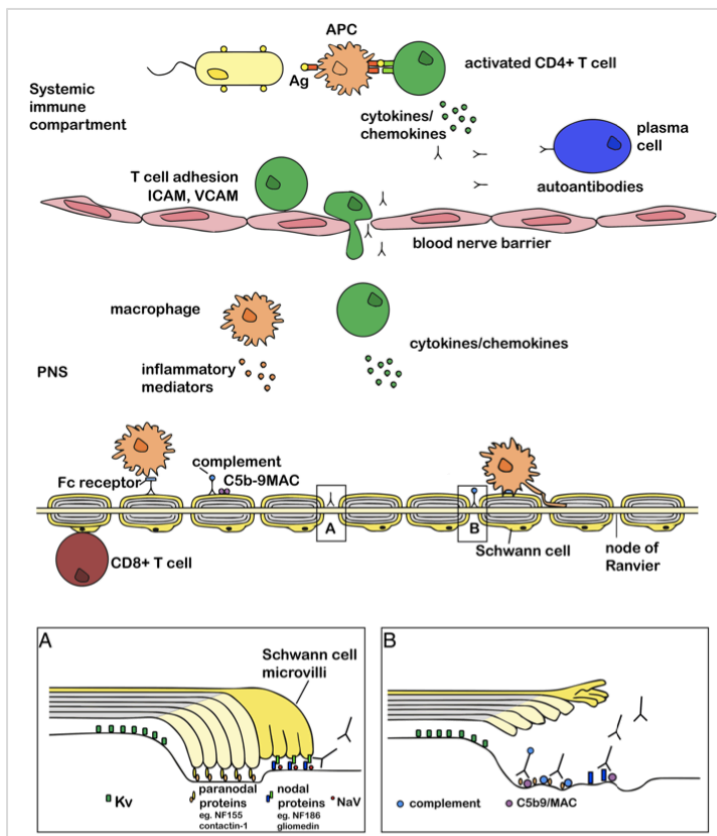


Figure 4. Immunopathogenèse de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) selon Mathey *et al.*, 2015. L'antigène est présenté aux lymphocytes T autoréactifs dans le compartiment immunitaire périphérique. Les lymphocytes T sont activés, subissent une expansion clonale, libèrent des médiateurs inflammatoires et traversent la barrière hémato-nerveuse (BHN). La rupture de la BHN permet à des facteurs humoraux, tels que les auto-anticorps, d'accéder à l'endonevrite. Des dommages supplémentaires peuvent être causés par les macrophages, le dépôt de complément, la formation du complexe C5b-9/complexe d'attaque membranaire (MAC) et la lyse directe des cellules par les lymphocytes CD8⁺. **(A)** La liaison d'un auto-anticorps au niveau du nœud de Ranvier pourrait bloquer la conduction saltatoire. **(B)** La liaison d'un anticorps, suivie par la fixation du complément conduit à la perturbation ou à la destruction du nœud et des zones environnantes.

Les modifications histologiques observées dans les biopsies nerveuses de patients avec une PIDC associent : œdème, démyélinisation, formation de bulbes d'oignons, dégénérescence axonale et infiltrats inflammatoires périvasculaires ou endoneuriaux de macrophages et de cellules T (Dyck *et al.* 1975 ; Schmidt *et al.* 1996).

Les critères diagnostiques de PIDC ont été révisés en 2021 par l'Académie Européenne de Neurologie et la Société du Nerf Périphérique (Van den Bergh *et al.*, 2021). L'électrophysiologie constitue un élément central de cette évaluation. Dans la forme typique, des anomalies de conduction témoignant d'une démyélinisation, telles qu'un ralentissement de la vitesse de conduction, un allongement de la latence distale motrice, un allongement de la latence de l'onde F (réponse motrice indirecte, rétrograde puis descendante le long de l'axone moteur alpha, qui renseigne sur la conduction proximale des nerfs moteurs), un bloc de conduction ou une dispersion temporelle, doivent être mises en évidence dans au moins deux nerfs moteurs. Par ailleurs, des anomalies de conduction doivent également être observées au niveau d'au moins deux nerfs sensitifs.

2. Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Le SGB est une polyradiculonévrite à médiation immunitaire, responsable d'environ 100.000 nouveaux cas par an dans le monde (0,62 à 2,66 cas/ 100.000 habitants / an) (Sejvar *et al.*, 2011a). Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1916 par Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré et André Strohl qui présentaient deux cas de paralysie généralisée transitoire avec une élévation anormale du taux de protéines dans le liquide céphalo-rachidien (Guillain *et al.*, 1916).

Chez la majorité des patients, l'apparition aiguë des symptômes neurologiques est précédée d'un épisode infectieux. D'après *l'International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study*, on retrouve un événement déclencheur dans les quatre semaines précédant le début des symptômes neurologiques chez 76 % des patients, principalement des infections des voies respiratoires supérieures (35 %) et des gastro-entérites (27 %) (Doets *et al.*, 2018). Cliniquement, la plupart des patients présentent une neuropathie aiguë atteignant son pic en moins de quatre semaines, avec une faiblesse musculaire, une hyporéflexie ou une aréflexie, ainsi qu'une élévation de la concentration de protéines dans le liquide céphalo-rachidien (Hughes et Cornblath, 2005 ; Sejvar *et al.* 2011b). Il existe de nombreux sous-types de ce syndrome (Grapperon *et al.*, 2019).

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante aiguë, forme principale de SGB, que nous désignerons dans la suite de ce mémoire par l'acronyme **SGBd**, se caractérise sur le plan histologique par une démyélinisation segmentaire. Celle-ci peut débiter au niveau du nœud de Ranvier, mais s'étend le plus souvent à l'ensemble de l'internœud (Uncini *et al.*, 2013) (**Figure 5**). Des infiltrats inflammatoires composés de lymphocytes T et de macrophages sont présents, ces derniers jouant un rôle actif dans la dégradation de la myéline (Asbury *et al.*, 1969 ; Wanschitz *et al.*, 2003).

Sur le plan électrophysiologique, le SGBd se caractérise par des ralentissements de la conduction nerveuse, la présence de blocs de conduction, et une dispersion temporelle excessive des potentiels d'action globaux musculaires (PAGM) (Hadden *et al.*, 1998 ; Uncini et Kuwabara, 2012). Le ralentissement de la conduction nerveuse motrice progresse généralement pendant six à dix semaines. La résolution des blocs de conduction s'accompagne d'une dispersion temporelle des PAGM, conséquence de la remyélinisation par des fibres conduisant plus lentement (Uncini *et al.*, 2013) (**Figure 5**).

Outre le SGBd, des formes dites axonales primitives ont été décrites, telles que la neuropathie axonale motrice aiguë et la neuropathie axonale motrice et sensitive aiguë correspondant aux acronymes anglo-saxons *AMAN* et *AMSAN* (Feasby *et al.*, 1986 ; McKhann *et al.*, 1991), et que nous désignerons par la suite sous l'acronyme **SGBa**. Ces formes sont fortement associées à la présence d'auto-anticorps dirigés contre des gangliosides tels que GM1 ou GD1a (Ho *et al.*, 1999 ; Yuki *et al.*, 1999).

Le SGBa était initialement considéré comme une simple axonopathie, caractérisée par une réduction d'amplitude des PAGM. Cependant, il a été montré que les patients atteints de SGBa peuvent présenter une défaillance de conduction, sans perte axonale et réversible *ad integrum*, suggérant un mécanisme autre qu'une axonopathie ou une démyélinisation classique (Kuwabara *et al.*, 1998). Une perturbation nodale liée à la présence d'anticorps anti-ganglioside avec activation du complément était évoquée. La réactivité croisée entre les lipo-oligosaccharides de *Campylobacter jejuni* et les gangliosides humains était envisagée comme mécanisme probable de l'initiation de cette réponse auto-immune (Yuki *et al.*, 1993). Certains ont suggéré que les formes classiques de SGB seraient des para-internodopathies ; tandis que les SGBa seraient des nodo-paranodopathies (Uncini et Vallat, 2018).

Sur le plan électrophysiologique, les SGBa associés à des anticorps anti-gangliosides présentent des blocs de conduction ou un ralentissement initial de la conduction nerveuse, simulant une démyélinisation. Cependant, ces anomalies peuvent se résoudre rapidement, sans passer par les signes évocateurs d'une démyélinisation, ou aboutir à une réduction de l'amplitude des PAGM dans le cas d'une destruction axonale secondaire. En effet, le dysfonctionnement ou la désorganisation primaire au niveau du nœud de Ranvier engendre un *continuum* physiopathologique allant d'un échec transitoire de la conduction nerveuse jusqu'à la dégénérescence axonale (Uncini *et al.*, 2013) (Figure 5).

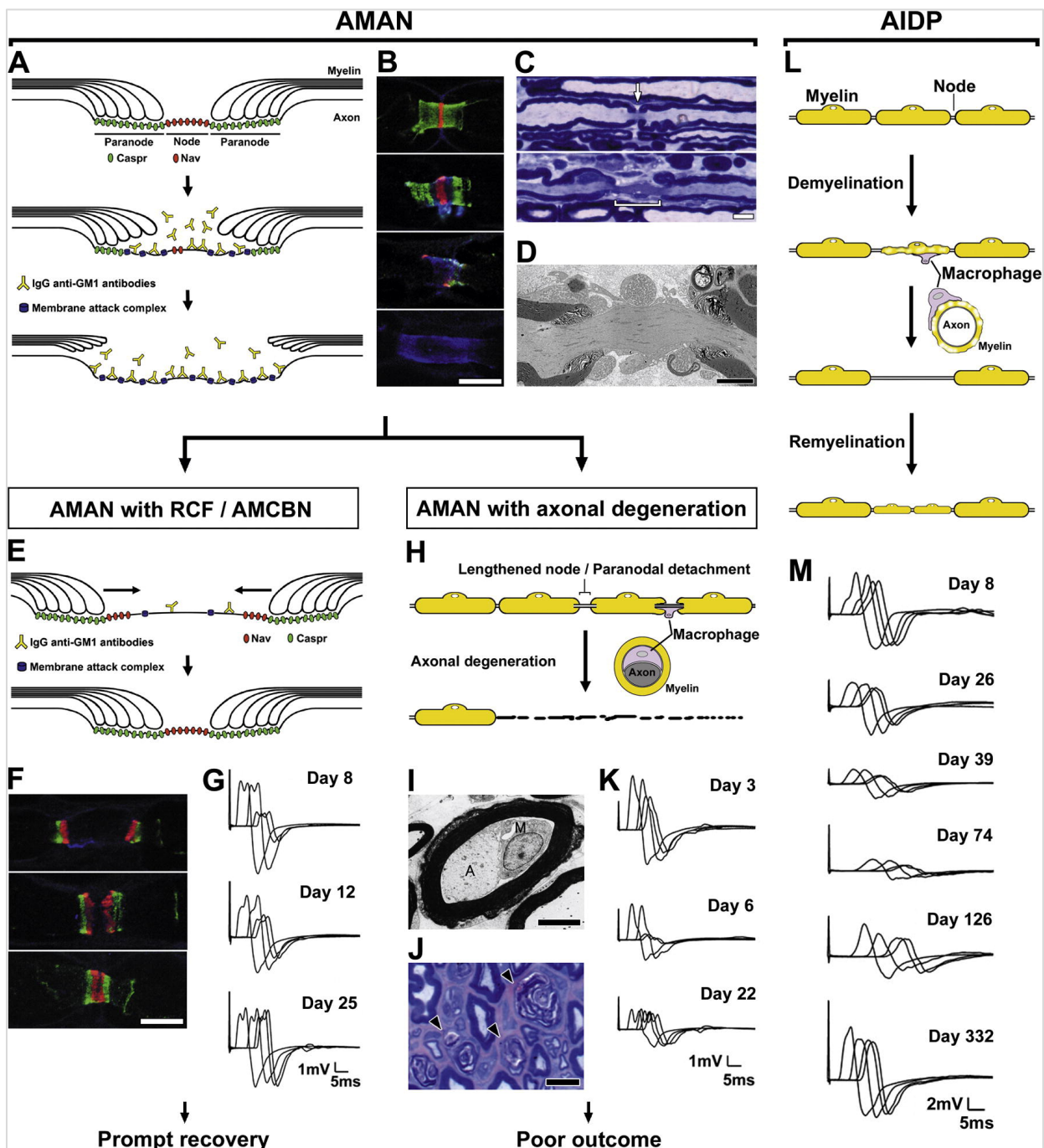


Figure 5. Physiopathologie et traduction électrophysiologique des syndromes de Guillain-Barré axonaux (*AMAN*) et démyélinisants (*AIDP*), d'après Uncini *et al.* (2013). **À gauche AMAN :** (A–D) Perturbation nodale aiguë. (A) Schéma illustrant un nœud normal (en haut), un stade précoce (au milieu) et un stade avancé (en bas) de perturbation nodale. Caspr : protéine associée à la contactine ; Nav : canal sodique voltage-dépendant. (B) Immunomarquage des racines ventrales de lapins normaux (en haut) ou atteints d'AMAN avec des anticorps IgG anti-GM1. L'attaque auto-immune (bleu : complexe d'attaque membranaire) débute au niveau des nœuds, puis s'étend aux paranœuds. Les amas de canaux sodiques nodaux Nav (rouge) ou de Caspr paranodale (vert) sont détruits, puis finissent par disparaître. (C) Coloration au bleu de toluidine des racines ventrales de lapins AMAN. La flèche indique un nœud normal (en haut). L'accolade indique un nœud anormalement allongé (en bas). (D) Microscopie électronique montrant un nœud anormalement allongé et un décollement de la myéline paranodale dans les racines ventrales d'un lapin AMAN. À ce stade, la cascade peut suivre deux voies : (E) Réparation rapide des nœuds altérés, comme dans l'AMAN avec défaillance de conduction réversible (*RCF*) ou neuropathie motrice aiguë par bloc de conduction (*AMCBN*), associée à une récupération rapide et favorable (E–G). (E) Schéma illustrant le modèle de récupération des nœuds atteints. (F) Immunomarquage des racines ventrales de lapins AMAN en phase de récupération. Le dépôt du complexe d'attaque membranaire est réduit. Des amas de canaux Nav (rouge) et de Caspr (vert) se reforment de part et d'autre des nœuds affectés et semblent fusionner pour créer un nouveau nœud de Ranvier. (G) Conductions motrices sériées du nerf ulnaire chez un patient AMAN avec un titre élevé d'anticorps IgG anti-GM1. Le jour 8, un bloc de conduction (BC) est présent au niveau du segment du coude avec une vitesse de conduction (VC) lente. Le BC s'améliore au jour 12 et disparaît au jour 25 avec normalisation de la VC et sans apparition de dispersion temporelle du potentiel global d'action musculaire (PAGM). (2) Progression vers une AMAN typique avec dégénérescence axonale, associée à un pronostic défavorable (H–K). (H) Schéma illustrant la perturbation nodale avec des espaces nodaux anormalement allongés évoluant vers une dégénérescence axonale. Les macrophages migrent depuis les espaces nodaux vers l'espace périaxonal pour éliminer les axones dégénérés. (I) Microscopie électronique d'une racine ventrale de lapin AMAN. Un macrophage (M) se trouve dans l'espace périaxonal avec un axone lésé (A), en présence d'une gaine de myéline intacte. (J) Coloration au bleu de toluidine d'un nerf sciatique de lapin AMAN. Les têtes de flèche indiquent les fibres nerveuses dégénérées. (K) Conductions motrices sériées du nerf ulnaire chez un patient AMAN avec un titre élevé d'anticorps IgG anti-GM1 et -GD1a. Le jour 3, seule une légère diminution de l'amplitude du PAGM proximale est observée au niveau du coude. Le jour 6, un BC est présent. Au jour 22, une diminution de toutes les amplitudes des PAGM est observée, indiquant une évolution vers une dégénérescence axonale. **À droite AIDP :** (L) Schéma du processus de démyélinisation et de remyélinisation segmentaire, et de l'attaque des macrophages sur la surface externe de la gaine de myéline. (M) Études sériées de conduction motrice chez un patient AIDP sans anticorps anti-gangliosides. Le jour 8, les conductions sont dans les limites normales. Le jour 39, la latence motrice distale est prolongée, un BC est présent et la VC est lente au niveau du segment du coude. Le jour 74, la latence motrice distale augmente, toutes les amplitudes des PAGM sont réduites avec une augmentation de durée par rapport au jour 8, et toutes les VC sont lentes. Les conductions nerveuses sont presque normales au jour 332.

3. Neuropathie motrice multiple (NMM)

La **NMM** est également une neuropathie acquise inflammatoire. Son incidence est également faible, entre 0,3 et 0,6 cas / 100 000 habitants / an (Mahdi-Rogerset et Hugues, 2014 ; Matsui, 2012). Elle se caractérise par une atteinte purement motrice responsable d'une faiblesse multifocale progressive (Pestronk *et al.*, 1988).

Une caractéristique électrophysiologique clé est la présence de blocs de la conduction des axones moteurs (*Joint Task Force of the EFNS and the PNS*, 2010). Ces blocs de conduction étaient autrefois attribués à de la démyélinisation. Toutefois, le concept de nodo-paranodopathie, récemment proposé, pourrait également s'appliquer à ce cadre pathologique (Claytor *et al.*,

2025 ; Fehmi *et al.*, 2018). L'atteinte prédomine généralement au niveau des membres supérieurs. Les nerfs sensitifs sont épargnés.

Des auto-anticorps anti-gangliosides de type GM1 sont retrouvés chez 40 % des patients présentant une NMM et sont de type IgM (Taylor *et al.*, 2000 ; Cats *et al.*, 2010). Les gangliosides, tels que les GM1, sont largement exprimés au niveau de la myéline ainsi que sur les axones des nerfs sensitifs et moteurs (Svennerholm *et al.*, 1994). Ils jouent un rôle essentiel dans le maintien de la structure et de l'homéostasie des nerfs. Leur concentration est particulièrement élevée au niveau des nœuds de Ranvier et des régions paranodales adjacentes (Susuki *et al.*, 2007). Les anticorps anti-GM1 seraient pathogènes par des mécanismes à la fois directs et indirects (Yeh *et al.*, 2020) (**Figure 6**). Les anticorps anti-GM1 pourraient entraîner une perturbation fonctionnelle directe par une augmentation du courant potassique au niveau des paranœuds et une altération des voies de signalisation calciques (Harschnitz *et al.*, 2016 ; Takigawa *et al.*, 1995). Ils pourraient également provoquer une atteinte membranaire indirecte via la voie classique du complément (Yuki *et al.*, 2011).

Sur le plan électrophysiologique, il s'agit de documenter l'atteinte multitrunculaire, des axones moteurs, d'installation progressive. Le signe caractéristique de cette pathologie est le bloc de conduction motrice persistant. Quand celui-ci est très proximal, en amont du point d'Erb, sa mise en évidence en ENMG est difficile. Une technique permet de résoudre le problème de façon très élégante, c'est la triple stimulation (Attarian *et al.*, 2005 ; Deroide *et al.*, 2007).

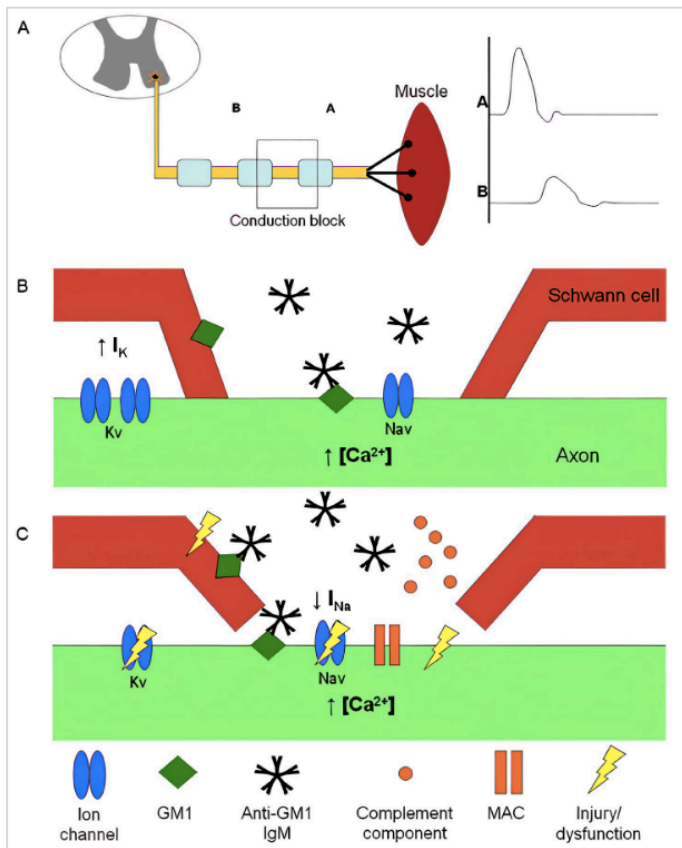


Figure 6. Schéma simplifié des mécanismes potentiels de dysfonction et de lésion nerveuse dans la neuropathie motrice multifocale (NMM) selon Yeh *et al.*, 2020. (A) Les IgM anti-GM1 peuvent provoquer à la fois des perturbations directes et indirectes (via le complément) des axones moteurs, entraînant ainsi un bloc de conduction focal. (B) Les effets directs comprennent la perturbation de l'homéostasie calcique, avec augmentation des concentrations intracellulaires de calcium, et une augmentation du courant potassique. (C) Les effets indirects sont médiés par la voie classique du complément, avec formation du complexe d'attaque membranaire (MAC). Ces mécanismes peuvent conduire à la destruction des canaux sodiques nodaux, à l'altération des parancœuds avec modification des regroupements des canaux potassiques, et à des lésions neuronales aboutissant finalement à la dégénérescence axonale. Nav : canal sodique dépendant du voltage ; Kv : canal potassique dépendant du voltage ; iNa : courant sodique ; iK : courant potassique.

4. Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A)

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) a été décrite pour la première fois de façon contemporaine par Charcot et Marie à Paris, et par Tooth en Angleterre en 1886 sous le terme d'atrophie musculaire péronière (Charcot et Marie, 1886 ; Tooth, 1886). Leur description du syndrome, qui fut ensuite nommé d'après leurs noms, rapportait déjà les principales caractéristiques cliniques incluant l'hérédité, les déformations squelettiques, l'amyotrophie et la faiblesse progressive des muscles distaux, ainsi que l'attribution à une atteinte des nerfs périphériques.

La prévalence globale du CMT (tous types confondus) est estimée entre 17/100.000 et 40/100.000 personnes (Martyn et Hughes, 1997), avec une incidence de 1/100.000 habitants/an (Vaeth *et al.*, 2017). Le sous-type **CMT1A** est le sous-type le plus fréquent, représentant environ 50 à 70 % des cas de CMT. Sa transmission est de type autosomique dominante et il est dû à des variants pathogènes du gène *PMP22* (*Peripheral myelin protein-22*). La cause la plus fréquente est une duplication de ce gène sur le chromosome 17p11.2 (Raeymaekers *et al.*, 1991). L'augmentation du nombre de copies du gène entraîne une surexpression de la protéine PMP22.

Cette glycoprotéine transmembranaire est composée de 160 acides aminés et est principalement exprimée dans les cellules de Schwann du système nerveux périphérique. Sur le plan histologique, les nerfs des patients atteints de CMT1A se caractérisent par la présence de nombreux bulbes d'oignon autour des axones myélinisés. Ces bulbes d'oignon représentent des processus excessifs de la membrane des cellules de Schwann autour de fibres nerveuses qui ne parviennent pas à former une myéline compacte normale (Thomas, 1997).

Cette maladie se caractérise par une sévérité très variable. Typiquement, les patients présentent une atrophie et une faiblesse des muscles distaux des membres. Cette atteinte est généralement associée à une perte sensitive distale, à des déformations squelettiques, ainsi qu'à une diminution, voire une absence des réflexes ostéotendineux. Cependant, certains patients présentent un retard dans l'acquisition des étapes motrices et développent des déformations squelettiques sévères (notamment une scoliose), ainsi qu'une faiblesse proximale marquée. Ils peuvent nécessiter l'usage d'aides à la marche, voire, dans de rares cas, devenir dépendants d'un fauteuil roulant. À l'inverse, d'autres patients sont peu symptomatiques, voire totalement asymptomatiques, et mènent une vie normale ou quasi normale (Pareyson *et al.*, 2006).

Sur le plan électrophysiologique, les patients souffrant d'un CMT1A présentent un ralentissement uniforme de la conduction nerveuse (Dyck et Lambert 1968a, 1968b ; Harding et Thomas, 1980). Cette homogénéité de l'atteinte se traduit par des ralentissements de la conduction nerveuse à la fois distaux et proximaux, et par une sévérité identique entre différents nerfs d'un même segment ou entre les différents axones d'un même tronc nerveux. Le ralentissement uniforme de la conduction dans la maladie CMT1A est une caractéristique importante qui la distingue des neuropathies démyélinisantes inflammatoires acquises, davantage caractérisées par un ralentissement asymétrique et non uniforme, avec dispersion temporelle et bloc de conduction (Lewis et Sumner, 1982). Chez les patients atteints de CMT1, la dysfonction constitutionnelle des cellules de Schwann et de la myéline est généralisée, tandis que dans les neuropathies inflammatoires, les altérations acquises de la myéline sont dispersées de manière aléatoire.

Il n'y a pas si longtemps, le groupe des maladies de type CMT faisait partie des maladies orphelines, pour lesquelles il n'y avait aucun espoir de traitement curatif. Depuis peu, grâce aux prouesses médicales en cours, l'approche thérapeutique de ces maladies est en train de changer (Beloribi-Djefafia et Attarian, 2023).

5. Pour conclure

Nous venons de présenter les principales neuropathies périphériques démyélinisantes rencontrées en pratique clinique qui constituent également le cœur de notre étude. Ces neuropathies se répartissent en deux grands groupes aux mécanismes physiopathologiques distincts. D'un côté, la neuropathie de type CMT1A, neuropathie héréditaire la plus fréquente, se caractérise par une altération diffuse de la myéline d'origine génétique. Les patients atteints de cette maladie présentent un ralentissement homogène des vitesses de conduction nerveuse. De l'autre, les neuropathies inflammatoires acquises qui regroupent des formes aiguës, comme le SGB, et des formes chroniques, comme la PIDC et la NMM. Ces pathologies se distinguent par une atteinte plus asymétrique et multifocale, résultant d'un processus inflammatoire dirigé contre les nerfs périphériques.

D. Paramètres permettant d'étudier l'excitabilité axonale

À ce jour, l'étude de l'excitabilité axonale périphérique a donné lieu à de nombreux travaux scientifiques permettant d'enrichir les connaissances dans ce domaine. Différents paramètres définissant l'excitabilité axonale peuvent être mesurés à l'aide d'outils plus ou moins sophistiqués. Nous décrirons ici en détails ces différentes procédures ainsi que les principales modifications de l'excitabilité retrouvées dans les neuropathies périphériques (un tableau synthétique est disponible dans l'[Annexe 1](#)).

1. Courbe stimulus-réponse

La courbe stimulus-réponse étudie l'amplitude de la réponse motrice évoquée en fonction de l'intensité de stimulation appliquée au nerf (**Figure 7**). L'idée étant que plus l'intensité de stimulation est faible pour obtenir une réponse motrice donnée, plus le nerf est excitable. Dans les années quatre-vingt, Brismar eut l'idée d'étudier la courbe de recrutement des axones moteurs en mesurant, dans un enregistrement de surface, la taille du PAGM évoqué par 80 stimuli d'intensité croissante, depuis une intensité infraliminaire jusqu'à une intensité supramaximale (Brismar, 1985). Pour se libérer de facteurs extraneuraux tels que l'impédance cutanée, la température et la distance entre le nerf et la stimulation de surface, Brismar proposa le rapport $(i_{90}-i_{10})/i_{10}$ dans lequel i_{10} et i_{90} correspondaient à l'intensité nécessaire pour évoquer un PAGM dont l'amplitude représentait respectivement 10 % et 90 % de la réponse supramaximale (**Figure 7**). Le ratio moyen était de 0,16 chez les sujets normaux. Un des avantages de ces courbes

stimulus-réponse était de détecter précocement des troubles de l'excitabilité du nerf étudié, le rapport de seuils augmentant dès qu'une fraction des axones moteurs présentait une hypoexcitabilité. Chez les patients souffrant de diabète ou d'insuffisance rénale chronique, ces ratios étaient augmentés (0,29 et 0,24 respectivement). La pente de la courbe, quant à elle, renseignait plutôt sur la variabilité interaxonale des seuils d'excitabilité (Lefaucheur *et al.*, 2006). Une pente raide suggérait une distribution homogène des seuils, tandis qu'une pente plus faible indiquait une plus grande variabilité.

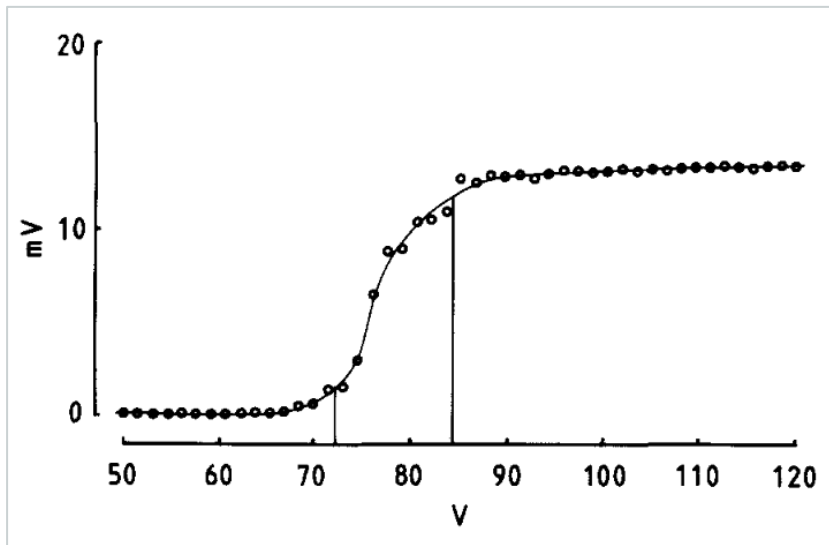


Figure 7. Courbe stimulus-réponse, d'après Brismar (1985). Seuils obtenus pour le nerf médian à partir de la relation entre le potentiel global d'action musculaire et l'intensité de la stimulation nerveuse. Les lignes verticales indiquent les voltages correspondant à 10 % (S10) et 90 % (S90) de la réponse maximale.

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

Le travail de Cappelen-Smith *et al.* (2001), suivi par celui de Sung *et al.* (2004), a fourni un bel exemple d'application des courbes stimulus-réponse. Chez des patients avec une PIDC, par comparaison avec des sujets contrôles, la pente des courbes était réduite, tandis que les seuils d'intensité augmentaient (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 les sujets sains et les patients étaient d'autant plus marquées que l'intensité était élevée et se rapprochait de l'intensité supramaximale.

Meulstee *et al.* se sont interrogés sur la possibilité de différencier diverses neuropathies démyélinisantes, SGB, CMT1 et PIDC grâce à la courbe stimulus-réponse (Meulstee *et al.*, 1997). L'étude a révélé une réduction de l'excitabilité axonale dans les neuropathies périphériques de type PIDC et CMT1, caractérisée par une diminution de la pente et une augmentation de l' i_{90} . Des résultats similaires furent observés par Nodera *et al.* (2004) chez des patients avec un CMT1A. Kuwabara *et al.* (2002) rapportèrent une augmentation des seuils et une diminution de la pente chez des patients avec un SGBd. Ceci fut contredit par Pyun *et al.* (2017), qui montrèrent que ces paramètres étaient similaires à ceux des sujets contrôles dans cette pathologie. Cappelen-Smith *et al.* ont examiné cette courbe chez des patients atteints de NMM, sans observer de différences significatives par rapport aux sujets sains (Cappelen-Smith *et al.*, 2002).

2. Courbe intensité-durée

La courbe intensité-durée met en relation la durée du stimulus électrique avec l'intensité de celui-ci. Il s'agit donc ici de s'intéresser aux caractéristiques de la stimulation nerveuse qui permet d'évoquer une réponse motrice dont l'amplitude est fixée au départ. La courbe intensité-durée est à la base des deux paramètres d'excitabilité que sont la rhéobase et la chronaxie. La **rhéobase** se définit comme étant **l'intensité minimale de courant permettant d'évoquer une réponse motrice d'amplitude prédéfinie (cible) lorsque la durée du stimulus est infinie** (Lapicque et Lapicque, 1903). La **chronaxie** correspond à **la durée du stimulus juste nécessaire pour évoquer la réponse motrice cible lorsque l'intensité de courant est égale à deux fois la valeur de la rhéobase** (Lapicque et Lapicque, 1903) (**Figure 8**).

La rhéobase est liée aux propriétés du nœud de Ranvier et est inversement proportionnelle à l'excitabilité nerveuse (Bostock et Rothwell, 1997). On comprend en effet facilement que plus la rhéobase est basse et plus le nerf est excitable. Il faut cependant garder à l'esprit que la rhéobase dépend aussi de facteurs extraneuraux comme l'impédance des électrodes stimulatrices ou des tissus biologiques à traverser pour arriver au nerf.

La chronaxie est une constante de temps (τ). Dans les axones périphériques myélinisés humains, la chronaxie est identique à la constante de temps de la courbe intensité-durée (*strength-duration time constant* ou SDTC), telle que modélisée par la loi de Weiss (Weiss, 1901 ; Mogyoros *et al.*, 1996). La SDTC est une constante de temps membranaire apparente, traduisant la relation inverse entre la durée et l'intensité du stimulus. En d'autres termes, la chronaxie qui est calculée en

modifiant les caractéristiques de la stimulation nerveuse est extrapolable à la constante de temps de la capacité nodale. Celle-ci dépend de deux composantes, l'une passive liée notamment à la surface du nœud de Ranvier et l'autre active en rapport avec les canaux sodiques persistants (Na_p) qui sont ouverts au potentiel de repos (Bostock et Rothwell, 1997 ; Mogyoros *et al.*, 1996). L'entrée de sodium au repos tend à dépolariser l'axone, ce qui le rend plus excitable. La part de la composante active dans la chronaxie (environ 500 μ s) est nettement plus importante que la composante passive (environ 50 μ s) (Bostock et Rothwell, 1997). Dans les pathologies démyélinisantes, il est probable que les deux composantes fluctuent en sens opposé. En effet, la composante passive tend à augmenter parallèlement à l'augmentation de la capacité nodale (la démyélinisation augmente la surface nodale), tandis que la composante active diminue par réduction de la densité des canaux Na_p nodaux. La part active l'emportant sur la part passive, la chronaxie tend à diminuer, en particulier dans les PIDC (Cappelen-Smith *et al.*, 2001).

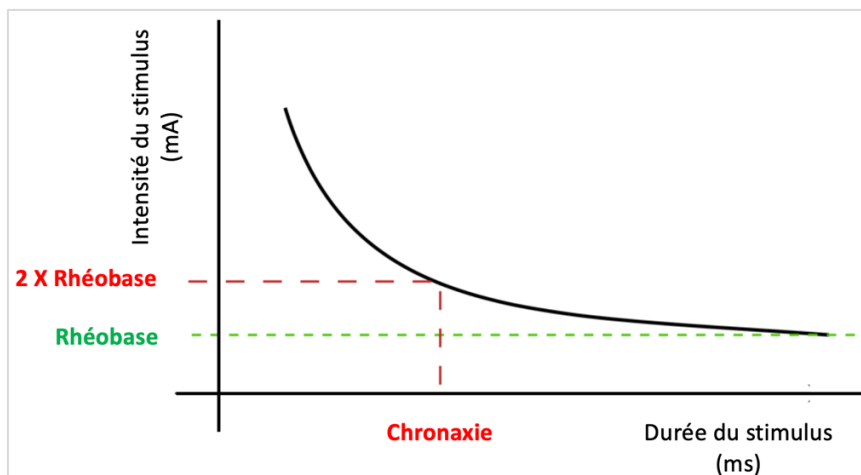


Figure 8. Courbe intensité-durée. La rhéobase se définit comme étant l'intensité minimale de courant permettant d'évoquer une réponse motrice d'amplitude prédéfinie lorsque la durée du stimulus est infinie. La chronaxie correspond à la durée du stimulus juste nécessaire pour évoquer la réponse motrice cible lorsque l'intensité de courant est égale à 2 fois la valeur de la rhéobase.

Différentes équations ont tenté de décrire la relation entre l'intensité et la durée du stimulus. La relation linéaire entre la charge (intensité x durée) et la durée du stimulus proposée par Weiss en 1901 était la plus adéquate et convenait aux larges fibres myélinisées (Weiss, 1901). L'équation proposée était $Q = R(t + \tau)$, où Q était la charge délivrée [l'intensité (I) x la durée du stimulus (t)], R était la rhéobase et τ était la chronaxie. En étudiant la réponse obtenue lors de la stimulation avec deux durées différentes, il était possible de calculer la chronaxie et la rhéobase (voir méthodologie).

L'étude de la courbe intensité-durée s'est révélée intéressante dans certaines pathologies du système nerveux périphérique. Nous reviendrons largement dans la suite de ce manuscrit sur les données de la littérature concernant la mesure de la chronaxie et de la rhéobase dans les

neuropathies périphériques. Les maladies du motoneurone se prêtent également à l'étude de la courbe intensité-durée. Chez les patients souffrant d'une sclérose latérale amyotrophique (SLA), Kanai *et al.* (2012) ont montré une relation inverse entre la survie et la chronaxie suggérant que les courants Na_p pourraient accélérer la mort neurale. En 2002, Priori *et al.* ont suggéré que la chronaxie pourrait permettre de discriminer les patients atteints d'une SLA, des patients présentant une neuropathie de type NMM. En effet, dans leur étude, la chronaxie était diminuée dans les NMM, notamment chez les patients qui n'avaient pas été traités récemment par de hautes doses d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV), alors qu'elle était augmentée dans les SLA. Cependant, les données de la littérature concernant les NMM restaient controversées. Les travaux de Cappelen-Smith *et al.* (2002) et de Boërio *et al.* (2010) ne mettaient en évidence aucune anomalie de la courbe intensité-durée chez leurs patients avec une NMM. Chez les patients souffrant d'une PIDC, plusieurs études décrivaient une diminution de la chronaxie (Boërio *et al.*, 2010 ; Cappelen-Smith *et al.*, 2001). Certains ont même observé une diminution plus importante de la chronaxie après l'injection d'IgIV (Boërio *et al.*, 2010). Ils ont suggéré que l'effet immédiat des IgIV pourrait être expliqué par leur effet sur les courants sodiques persistants. Chez les patients CMT1A et CMTX, la chronaxie restait comparable à celle des sujets contrôles (Liang *et al.*, 2014 ; Nodera *et al.*, 2004).

Des études plus récentes ont également suggéré que les paramètres de chronaxie et de rhéobase pourraient être utilisés comme biomarqueurs dans des études pharmacologiques et dans des essais cliniques. Wainger *et al.* (2021) rapportèrent une diminution de la chronaxie et une augmentation de la rhéobase chez les patients atteints d'une SLA ayant reçu un traitement par ezogabine, un antiépileptique réduisant l'excitabilité axonale. Créange *et al.* (2023), ont montré une diminution de la rhéobase et une augmentation de la chronaxie après la prise de hautes doses de biotine (vitamine H) chez les patients présentant une neuropathie démyélinisante. Cette augmentation de la chronaxie était corrélée à une amélioration du test de distance parcourue lors d'une marche de 6 minutes. Ruijs *et al.* (2022) ont mesuré l'effet sur l'excitabilité axonale de la mexilétine et du lacosamide, des bloqueurs sélectifs de canaux sodiques voltage-dépendants susceptibles de traiter les douleurs neuropathiques. La chronaxie était diminuée après la prise de lacosamide et inchangée avec la mexilétine.

Finalement, il est intéressant de noter que la courbe intensité-durée, comme les autres paramètres d'excitabilité, est sensible aux fluctuations du potentiel membranaire. Pour autant que la résistance d'entrée membranaire reste inchangée, la dépolarisation axonale va avoir pour

conséquence une diminution de la rhéobase et une augmentation de la chronaxie. Alors que, lors d'une hyperpolarisation axonale, les changements se feront dans une direction opposée (Kiernan et Bostock, 2000).

3. Cycle de récupération de l'excitabilité axonale

Le CRE correspond aux modifications de l'excitabilité de l'axone après le passage du PA. Ces modifications comprennent quatre périodes. D'abord, l'axone est inexcitable ce qui correspond à la PRA (Gotch et Burch, 1899). Ensuite, l'axone redevient progressivement excitable, mais reste dans un état d'hypoexcitabilité, c'est la PRR. Ces périodes réfractaires sont suivies d'une période supernormale où l'excitabilité axonale est augmentée et finalement d'une période sous-normale où l'excitabilité axonale est diminuée. **La PRA** est due à l'inactivation des canaux Na_t et **la PRR** à la désinactivation progressive de ces canaux et à des canaux K_f qui restent ouverts (Hodgkin et Huxley, 1952). En effet, après leur ouverture, les canaux Na_t s'inactivent rapidement (en moins d'une milliseconde). Ils restent ensuite inactivables pendant quelques millisecondes, quel que soit le stimulus. Ensuite, ils se désinactivent progressivement durant la PRR. Pendant cette période, si un stimulus de plus forte intensité est appliqué, une ouverture des canaux Na_t est possible. **La période supernormale** serait due à un reflux de courant provenant de la membrane internodale qui dépolarise le nœud. Ce courant est appelé « post-potentiel dépolarisant » (Barrett et Barrett, 1982). En 1982, Barrett et Barrett ont proposé un modèle électrique revisité de l'axone myélinisé afin d'expliquer l'origine du « post-potentiel dépolarisant ». Selon ce modèle, lors du passage du PA au niveau de l'internœud, une partie du courant est stockée par la capacité de la membrane internodale. Cette charge est ensuite libérée à travers une résistance de fuite via la myéline et transmise vers le nœud en amont. Ce courant induit alors une dépolarisation nodale, à l'origine d'une superexcitabilité qui est maximale 7 à 10 ms après le passage du PA (Kiernan *et al.*, 1996). **La période sous-normale tardive**, quant à elle, résulte de l'ouverture des canaux potassiques lents, qui provoquent une hyperpolarisation axonale par sortie d'ions potassium. L'ouverture et la fermeture de ces canaux étant un processus relativement lent, la période sous-normale est maximale 40 ms après le passage du PA, mais s'étend entre 15 ms et 100 ms (Kiernan *et al.*, 2020).

Le CRE peut être évalué en appliquant deux stimuli et en faisant varier l'intervalle interstimuli (IIS). Le premier stimulus est le stimulus conditionnant, supramaximal, le second stimulus est le stimulus test, d'intensité identique ou sous-maximale. Les réponses motrices obtenues au choc

test conditionné sont comparées à la réponse de référence obtenue au choc test non conditionné (appliqué de façon isolée). Lorsque le stimulus test est appliqué pendant la PRA, aucune réponse motrice n'est produite. Lorsqu'il est appliqué durant la PRR, la réponse motrice est présente, mais diminuée en amplitude. Durant la période supernormale, la réponse motrice au stimulus test est augmentée en amplitude, et durant la période sous-normale, la réponse motrice est à nouveau diminuée (Krnjevic *et al.*, 1955 ; Gilliatt et Willison, 1963) (**Figure 9A**). Il est également possible d'étudier le CRE via la technique de poursuite de seuil (Bostock *et al.*, 1998). Avec cette technique, ce n'est pas la variation d'amplitude de la réponse au stimulus test qui est étudiée, mais la variation d'intensité du choc test (seuil) nécessaire pour maintenir constante l'amplitude de la réponse motrice. Lors des périodes réfractaires et sous-normales, le seuil est augmenté, et il est diminué lors de la période supernormale (**Figure 9B**). Il est également possible d'étudier ce cycle en mesurant la modification de latence de la réponse motrice au stimulus test, celle-ci étant augmentée durant la PRR (Kopeck *et al.*, 1978).

Chaque axone possédant sa propre période réfractaire, le nerf présente une distribution de périodes réfractaires (Ingram *et al.*, 1987). La technique du double choc permet d'évaluer, au niveau du point de stimulation, la durée minimale de la PRA (correspondant à l'apparition d'une réponse au second choc) ainsi que la durée maximale de la PRR (correspondant à la récupération d'une réponse maximale au second choc). Pour étudier la distribution des valeurs des périodes réfractaires (minimale et maximale) sur l'ensemble des axones d'un nerf, il convient de recourir à la technique de double collision, qui ne sera toutefois pas abordée dans le présent travail.

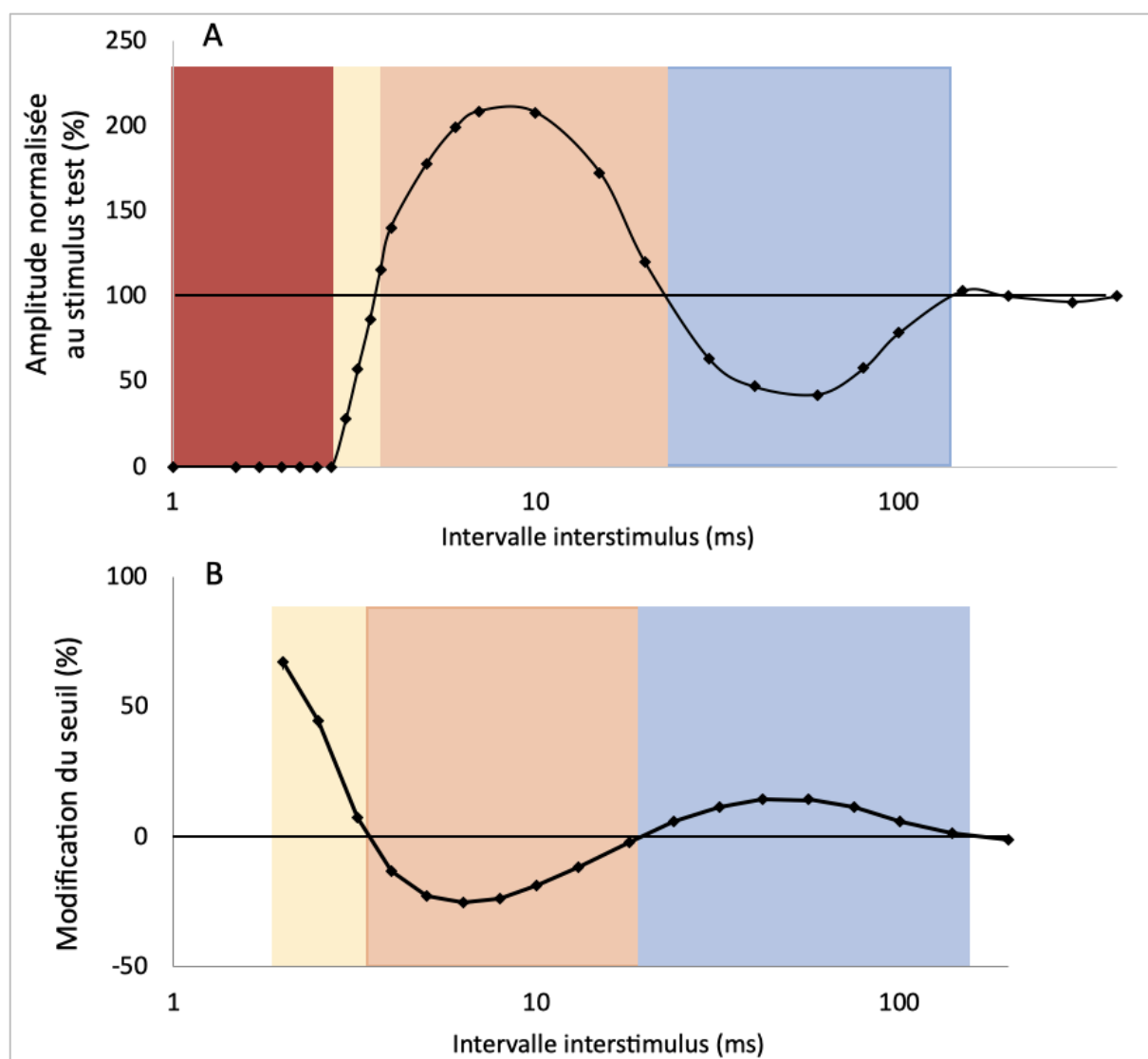


Figure 9. Étude du cycle de récupération de l'excitabilité axonale via une double stimulation nerveuse sur le nerf médian au poignet (détection sur le muscle court abducteur du pouce). Le premier stimulus (conditionnant) est supramaximal, le second stimulus (test) est inframaximal. L'intervalle interstimulus (IIS) varie entre 2 et 200 ms. Période réfractaire absolue en rouge ; période réfractaire relative en jaune ; période supernormale en beige ; période sous-normale en bleu. **A.** Étude de la variation d'amplitude de la réponse motrice évoquée au stimulus test en fonction de l'IIS. **B.** Étude de la variation du seuil (intensité nécessaire pour atteindre une amplitude de la réponse motrice égale à 40 % de la réponse maximale) au stimulus test en fonction de l'IIS.

Le CRE a été étudié dans de nombreuses neuropathies périphériques. Celui-ci était peu modifié chez les patients atteints d'un SGBd (Kuwabara *et al.*, 2002), bien que certains montraient une légère diminution de la réfractorité (Pyun *et al.*, 2017). En revanche, dans la forme axonale, la période réfractaire était prolongée (Kuwabara *et al.*, 2003, 2002 ; Pyun *et al.*, 2017).

Dans les neuropathies démyélinisantes chroniques de type CMT1A et PIDC, la réfractorité et la superexcitabilité étaient diminuées (Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Nodera *et al.*, 2004 ; Sung *et al.*, 2004). Ces anomalies ne pouvaient s'expliquer par la dysfonction d'un seul canal ionique ou par une simple modification du potentiel membranaire. Elles seraient dues à une modification

d'expression ou de distribution de différents canaux ioniques. En effet, la démyélinisation entraînerait une « dilution » des canaux le long de l'axone. Ceci réduirait la densité des canaux sodiques au niveau du nœud et exposerait les canaux potassiques rapides situés au niveau du juxtaparancœud (Schwarz *et al.*, 1991). L'ouverture précoce des canaux potassiques pourrait accélérer la repolarisation axonale.

Dans les NMM, certaines études n'ont observé aucune modification du CRE par rapport aux sujets contrôles (Boërio *et al.*, 2010 ; Cappelen-Smith *et al.*, 2002). D'autres, en revanche, ont mis en évidence une augmentation de la période supernormale, accompagnée d'une diminution de la PRR (Kiernan *et al.*, 2002a ; Kovalchuk *et al.*, 2020). Kiernan *et al.* (2002a) suggéraient que ces modifications résulteraient d'une dépolarisation axonale au niveau des blocs de conduction, associée à une hyperpolarisation en aval de ces blocs.

Une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) a mis en évidence une augmentation de la PRR et une diminution de la période supernormale, suggérant une dépolarisation axonale (Kiernan *et al.*, 2002b). Ces modifications de l'excitabilité étaient corrélées au taux de potassium, indiquant que l'hyperkaliémie était probablement la cause de cette dépolarisation. Les données du CRE chez les patients atteints d'une neuropathie diabétique fluctuent d'une étude à l'autre. Tandis que Kristensen *et al.* (2021) ne voyaient pas de modification du CRE chez les patients diabétiques, Krishnan et Kiernan (2005) montraient une diminution de la PRR et de la période supernormale.

4. Variation du seuil lors de l'électrotonus

L'électrotonus a pour but d'examiner les modifications du potentiel membranaire lors de l'application de longs courants conditionnants, hyperpolarisants ou dépolarisants infraliminaires (sans déclenchement du PA). Cette technique permet d'étudier les propriétés de la membrane internodale, contrairement aux autres techniques qui étudient essentiellement ce qui se passe au niveau du nœud de Ranvier. Lors de l'application d'un long courant dépolarisant (infraliminaire), la dépolarisation axonale est limitée, dans un premier temps, par l'ouverture des canaux potassiques rapides (K_f), et dans un second temps, par l'ouverture des canaux potassiques lents (K_s) (Baker *et al.*, 1987). Lors de l'arrêt du courant dépolarisant, la fermeture retardée des canaux potassiques est à l'origine d'une hyperpolarisation axonale. Lors de l'application d'un courant hyperpolarisant, l'hyperpolarisation axonale est limitée, dans un premier temps, par la fermeture des canaux ouverts au potentiel de repos (courant sodique persistant et courant potassique lent),

et, dans un second temps, par l'ouverture des canaux HCN après plusieurs dizaines de millisecondes (Howells *et al.*, 2016). Lors de l'arrêt du courant hyperpolarisant, la fermeture retardée de ces canaux entraîne une dépolarisation axonale.

Il est possible d'étudier ces mécanismes via l'appareillage de poursuite de seuil. En effet, contrairement aux appareils d'ENMG conventionnels qui ne peuvent délivrer que des stimuli dont la durée maximale est d'1 ms, grâce à cette méthodologie, il est possible d'appliquer des courants conditionnants d'une durée allant jusqu'à 100 ms (et même 200 ms lors de l'étude de la courbe I/V, voir plus loin). Le logiciel de poursuite de seuil analyse la variabilité du seuil (i40) à 26 moments différents, successivement pendant et après l'application du courant conditionnant, sur une période de 200 ms (**Figure 10**). La variabilité du seuil étant le reflet de la modification du potentiel membranaire, on peut ainsi suivre la modification de ce potentiel de membrane pendant et après l'application de courants conditionnants.

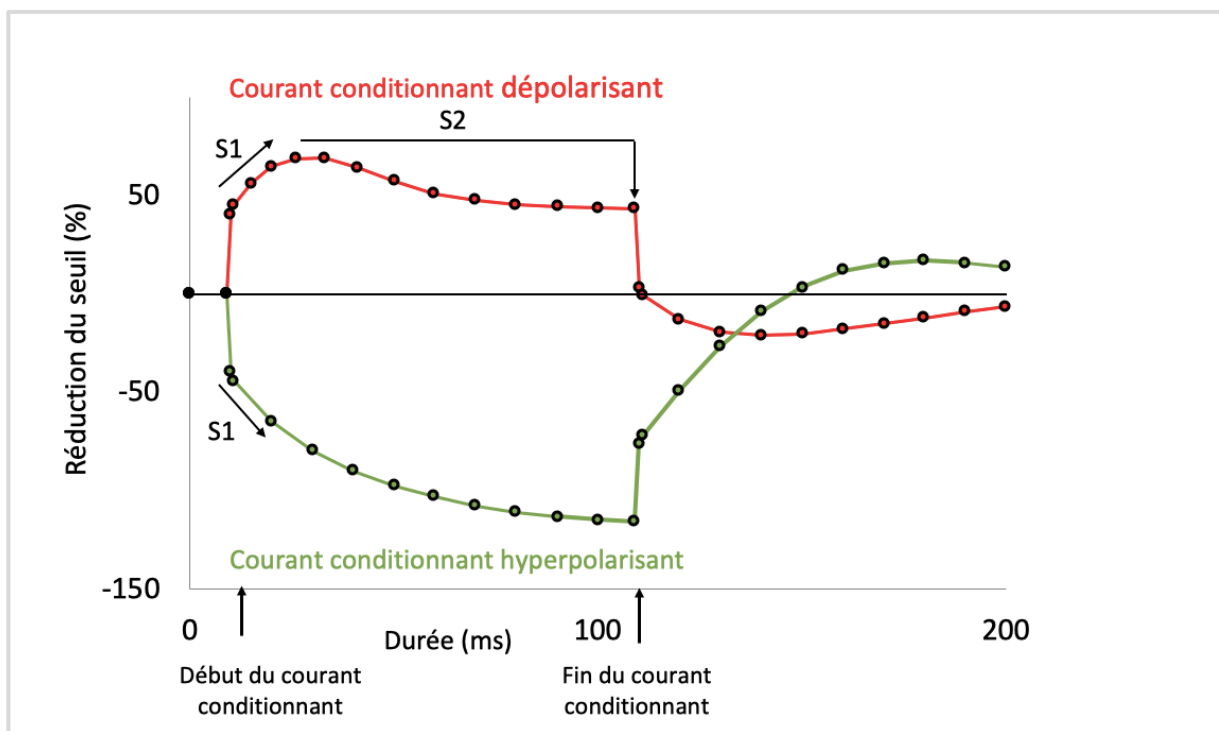


Figure 10. Modification du seuil lors de l'application de courants conditionnants dépolarisant (en rouge) et hyperpolarisant (en vert) de 100 ms. Lors de l'application d'un courant dépolarisant, le seuil va d'abord être réduit rapidement lors de la dépolarisation du nœud, puis le seuil va continuer à se réduire, mais de façon plus limitée grâce à l'ouverture des canaux K_f (phase S1), puis le seuil va augmenter progressivement lors de l'ouverture des canaux K_s (phase S2). À l'arrêt du courant dépolarisant, le seuil va augmenter, car la fermeture des canaux potassiques n'est pas instantanée. Lors de l'application d'un courant hyperpolarisant, le seuil va d'abord augmenter rapidement lors de l'hyperpolarisation du nœud puis plus lentement (phase S1) lors de la diffusion du courant hyperpolarisant au niveau de l'internœud. L'hyperpolarisation est limitée plus tardivement par l'activation lente des canaux HCN. La fermeture lente de ces canaux est également responsable de la réduction du seuil lors de l'arrêt du courant hyperpolarisant.

Chez les patients atteints de PIDC et CMT1A, les études ont montré une augmentation de la modification du seuil lors du conditionnement par des courants hyperpolarisants (Nodera *et al.*, 2004 ; Sung *et al.*, 2004). Cette augmentation de la modification de seuil lors de l'application d'un courant conditionnant était appelée « *fanning out* » (éventail ouvert) (**Figure 11**). Cette modification n'était pas systématique chez les patients atteints de PIDC et était d'autant plus importante que la durée de la maladie était longue, que le handicap était important, qu'il y avait peu de réponses aux traitements et que les vitesses de conduction étaient ralenties (Sung *et al.*, 2004). Dans les neuropathies héréditaires de type CMT1A, ce *fanning out* était observé aussi bien avec des courants conditionnants dépolarisants qu'hyperpolarisants (Nodera *et al.*, 2004). Dans les neuropathies démyélinisantes aiguës de type SGBd, en revanche, l'électrotonus seuil ne montrait pas de modification par rapport aux sujets sains (Kuwabara *et al.*, 2002 ; Pyun *et al.*, 2017). L'origine des modifications de l'électrotonus dans les neuropathies démyélinisantes chroniques reste incertaine.

Des changements similaires étaient observés lorsque le potentiel membranaire était modifié expérimentalement par des manœuvres d'ischémie (Kiernan et Bostock, 2000). Lors de la dépolarisation axonale induite par l'ischémie, la plupart des canaux ioniques voltage-dépendants s'ouvraient, réduisant ainsi la résistance membranaire (Bostock *et al.*, 1998). Cela entraînait une diminution des variations de seuil lors de l'électrotonus seuil, un phénomène appelé « *fanning in* » (éventail fermé) (**Figure 11**). À l'inverse, en phase post-ischémique, l'axone s'hyperpolarisait, ce qui favorisait la fermeture des canaux ioniques et augmentait la résistance membranaire. L'électrotonus seuil mettait alors en évidence un *fanning out*. Ainsi, le *fanning in* observé dans les neuropathies associées à une IRC refléterait une dépolarisation membranaire due à l'hyperkaliémie (dont nous avons déjà parlé lors de l'étude du CRE page 28) (Kiernan *et al.*, 2002b). De même, chez les patients atteints de neuropathie diabétique, un *fanning in* était également observé. Il serait attribué à un dysfonctionnement des pompes Na⁺/K⁺-ATPase, secondaire à l'ischémie (Krishnan et Kiernan, 2005 ; Kwai *et al.*, 2013 ; Sung *et al.*, 2012).

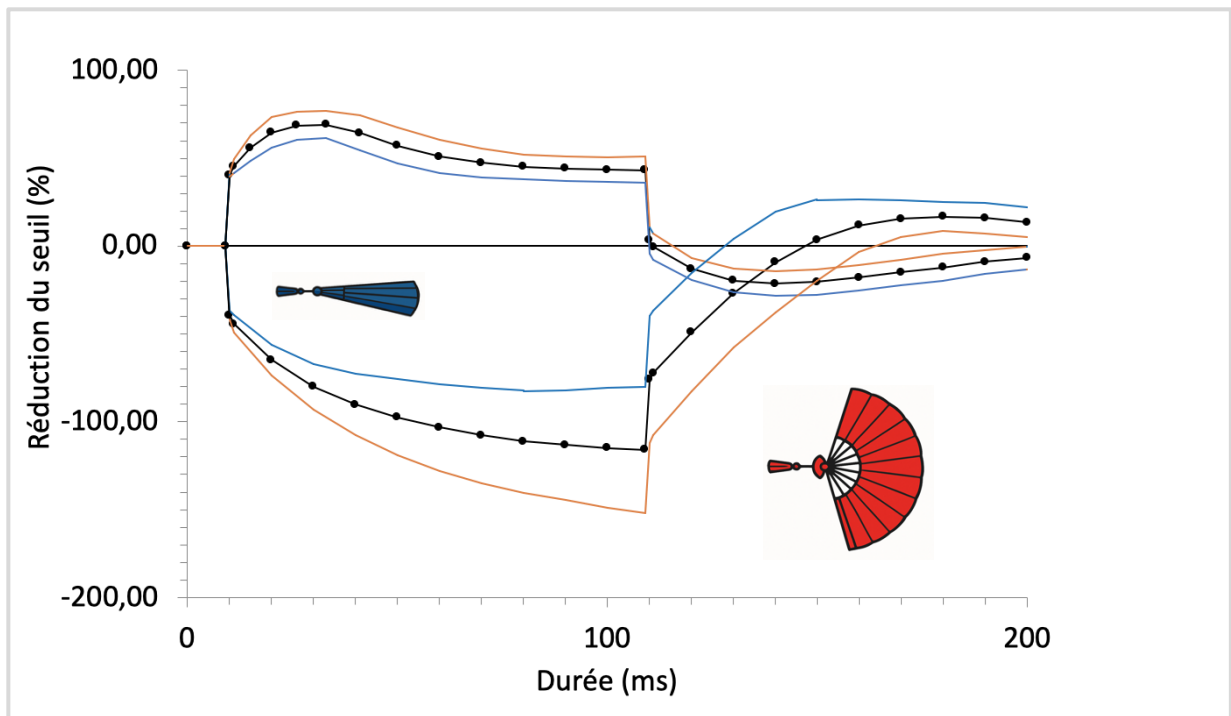


Figure 11. Illustration du « *fanning-in* » (éventail fermé) (en bleu) et du « *fanning-out* » (éventail ouvert) (en orange) de la modification du seuil lors de l'électrotonus. Le « *fanning-in* » correspond à une diminution de la modification du seuil lors de l'application de courants conditionnants dépolarisants et hyperpolarisants et le « *fanning out* » à une augmentation de la modification du seuil lors de l'application de ces courants.

5. Courbe courant-seuil

Comme pour l'électrotonus seuil, la réalisation d'une courbe courant-seuil (I/V) n'est pas transposable à un appareil d'ENMG conventionnel compte tenu de l'utilisation de courants de longue durée. Ici aussi, il s'agit d'étudier les propriétés de la membrane internodale en appliquant de longs courants conditionnants, dépolarisants et hyperpolarisants. La durée des courants conditionnants est de 200 ms et la variation du seuil (et donc l'effet sur le potentiel membranaire) est mesurée uniquement à la fin des 200 ms. Seize courants conditionnants sont appliqués successivement allant de 100 % du seuil en hyperpolarisation jusque 50 % du seuil en dépolarisation. La courbe I/V représente la modification du seuil en fonction du courant conditionnant appliqué (**Figure 12**). La pente I/V au repos (la pente immédiatement au-dessus et en dessous de la ligne correspondant à zéro injection de courant) fournit des informations sur la conductance membranaire au repos et sera affectée par le degré d'ouverture ou de fermeture des canaux ioniques au potentiel de repos. Plus la pente est raide et plus la conductance globale est élevée, et à l'inverse plus la pente est douce et plus la conductance globale est faible. Les parties les plus pentues de la courbe I/V en dépolarisation et hyperpolarisation reflètent les courants rectifiants entrant et sortant et donc l'accommodation de la membrane aux changements de potentiels. Plus la pente est élevée et plus l'accommodation au changement de potentiel est

importante (Kiernan *et al.*, 2020). Lors de l'application de courants dépolarisants, l'accommodation est due aux courants potassiques, principalement par les canaux ioniques K_s . Lors de l'hyperpolarisation, elle est due aux courants I_h par les canaux HCN.

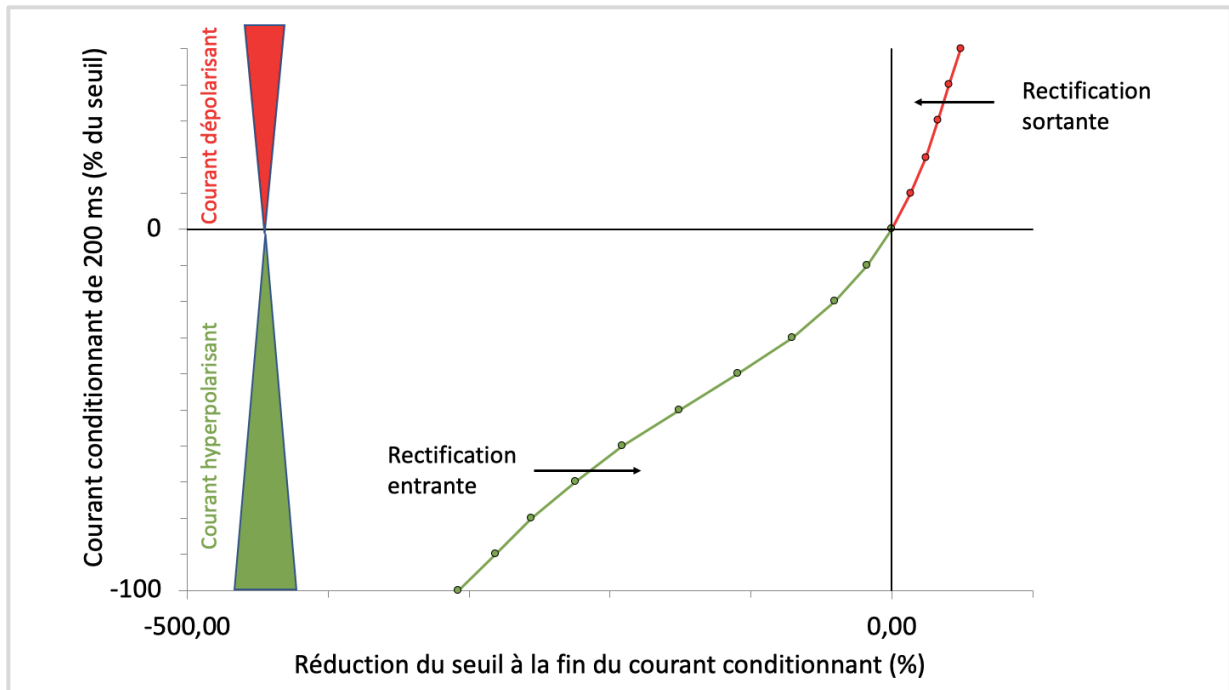


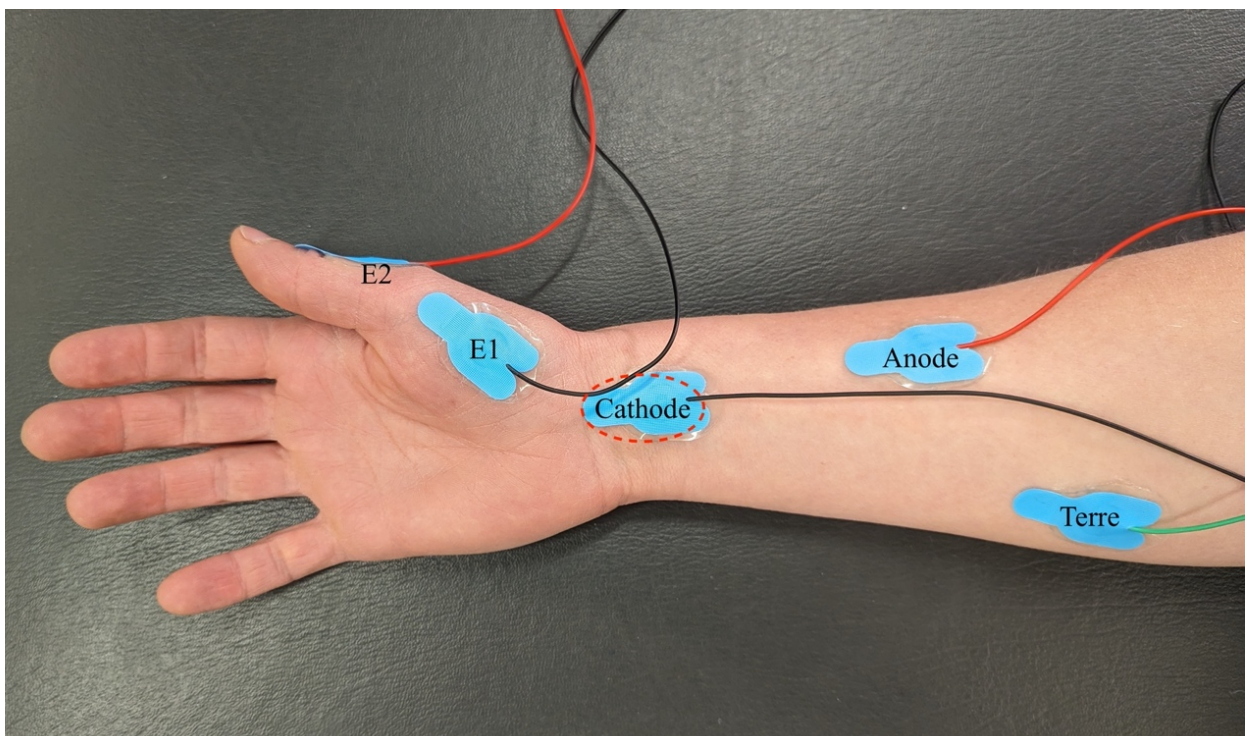
Figure 12. Courbe courant-seuil (I/V) réalisée avec l'appareillage de poursuite de seuil. Étude de la modification du seuil après l'application de longs courants (200 ms) dépolarisants (rouge) et hyperpolarisants (vert). Lors de l'application de courants dépolarisants, la diminution du seuil est partiellement compensée par l'ouverture des canaux potassiques (rectification sortante). Lors de l'application de courants hyperpolarisants, l'augmentation du seuil est compensée partiellement par l'ouverture des canaux HCN responsable des courants I_h (rectification entrante).

Les études menées chez des patients atteints de neuropathies démyélinisantes chroniques (PIDC et CMT1A) ont révélé une augmentation de l'accommodation aux courants hyperpolarisants (Nodera *et al.*, 2004 ; Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Sung *et al.*, 2004). Dans les neuropathies démyélinisantes aiguës de type SGBd, par contre, il ne semble pas y avoir de modification de la courbe I/V (Pyun *et al.*, 2017).

Bostock *et al.* ont montré que l'accommodation à l'hyperpolarisation était plus marquée pour les nerfs sensitifs que pour les nerfs moteurs. Cette constatation pourrait traduire une expression plus importante des canaux HCN au niveau des fibres sensitives (Bostock *et al.*, 1994). La surexpression des canaux HCN favoriserait l'émergence de décharges ectopiques. Ces canaux pourraient, selon certains, constituer une cible thérapeutique particulièrement intéressante dans le traitement des douleurs neuropathiques liées à un traumatisme nerveux (Chaplan *et al.*, 2003). Par ailleurs, une étude menée chez des patients atteints de la maladie de Fabry a mis en évidence une plus grande accommodation aux courants hyperpolarisants au niveau des fibres sensitives du

nerf médian, ce qui pourrait refléter une augmentation des courants I_h (Geevasinga *et al.*, 2012). Cette augmentation était corrélée aux scores cliniques de neuropathie ainsi qu'à l'intensité de la douleur neuropathique. Ici aussi, la surexpression des canaux HCN pourrait être à l'origine des douleurs neuropathiques rapportées par les patients.

II. Buts de l'étude et méthodologie générale



A. Buts de l'étude

Le but principal de cette recherche était de développer de nouveaux outils électrophysiologiques permettant d'évaluer l'excitabilité des neurones moteurs périphériques lors d'examens ENMG de routine. L'interprétation des données de l'ENMG et de l'étude de la conduction nerveuse en particulier, repose principalement sur une analyse bidimensionnelle basée sur l'amplitude des réponses évoquées et la vitesse de conduction nerveuse. L'excitabilité nerveuse n'est jamais prise en compte en clinique. Or, les travaux de recherche scientifique dans ce domaine sont très nombreux. Ces dernières années, les publications sur l'excitabilité nerveuse sont presque exclusivement le fait de l'équipe d'Hugh Bostock (*Queen Square, London*) et de son réseau scientifique (Bostock *et al.*, 1998 ; Kiernan *et al.*, 2020). Malheureusement, pour exploiter soi-même le fruit de ces recherches et éventuellement l'appliquer en clinique neurologique, il faut acquérir un matériel spécialement dédié, s'acquitter d'une licence renouvelable et se former à l'occasion d'ateliers régulièrement organisés par les membres de l'équipe de Bostock. Ces différentes étapes ne sont pas insurmontables, mais le fait est que l'étude de l'excitabilité axonale est très loin d'être largement pratiquée dans les laboratoires d'électrophysiologie clinique. Forts de cette constatation, nous nous sommes demandés dans quelle mesure il était possible d'étudier l'excitabilité axonale avec les appareils d'ENMG utilisés en routine, en développant de nouveaux outils, dans la perspective d'ajouter une troisième dimension à l'évaluation neurophysiologique du système nerveux périphérique. Dans un second temps, il nous faudrait valider les nouvelles procédures, notamment en évaluant dans quelle mesure elles constitueraient une aide au diagnostic des neuropathies périphériques.

Notre première démarche fut de réaliser des tests préliminaires pour tenter de déterminer dans quelle direction engager notre recherche. Notre objectif était d'établir une méthode simple d'évaluation de l'excitabilité nerveuse répondant aux critères suivants : pas de recours à un logiciel ou un matériel spécifique, une méthode rapide, confortable pour le patient (non invasive), mesurable en tout point du système nerveux périphérique avec peu ou pas de traitement des données après la phase d'acquisition. Les tests préliminaires consistèrent à faire varier l'intensité du stimulus, la durée du stimulus ou de déterminer l'intensité nécessaire pour obtenir une réponse motrice d'amplitude préétablie, et de mettre ces différents paramètres en relation, chez des sujets sains et des patients atteints d'une neuropathie démyélinisante. Il s'avéra assez rapidement que quantifier l'intensité nécessaire pour obtenir une réponse motrice d'amplitude maximale

permettait de distinguer sujets sains et patients avec une bonne sensibilité. La procédure iMAX se mettait en place. Après une première lettre à l'éditeur dans la revue *Clinical Neurophysiology* (Milants *et al.*, 2017), une large étude multicentrique (Tyberghein *et al.*, 2022), dont il sera question dans la suite de ce manuscrit, fut mise en place.

L'iMAX, procédure dérivée des courbes stimulus-réponse, nous sembla utile comme technique de dépistage d'un trouble de l'excitabilité nerveuse, mais insuffisante pour distinguer les différentes neuropathies démyélinisantes entre elles. Partant de ce constat, il nous fallut étoffer notre approche de l'excitabilité nerveuse en adaptant les logiciels de notre appareil d'ENMG conventionnel aux données de la littérature scientifique. Entre-temps, nous avons fait l'acquisition de l'appareillage permettant la poursuite de seuil. Ce matériel sophistiqué et en grande partie automatisé aborde l'étude de l'excitabilité en cinq tests distincts : 1) courbe stimulus-réponse, 2) courbe intensité-durée, 3) cycle de récupération de l'excitabilité, 4) électrotonus seuil et 5) courbes courant-seuil (Kiernan *et al.*, 2000). Pour les deux derniers tests, nous savions que nous ne pourrions pas mettre au point une technique équivalente avec notre appareil d'ENMG conventionnel, car, avec ce matériel, la durée de stimulation est limitée à 1 ms. Il était donc inenvisageable de créer des courants conditionnants d'une durée de 100 à 200 ms. Par contre, nous nous rendîmes compte qu'il était possible de proposer une version personnelle des tests 2) et 3).

À partir de là, les buts de notre étude étaient définis. Il s'agirait de confronter les trois premiers tests de la poursuite de seuil (*threshold tracking*) aux techniques alternatives que nous allions développer pour un appareil d'ENMG conventionnel. Par ailleurs, les tests 4) et 5) du *threshold tracking* seraient également évalués sur nos populations d'étude. Celles-ci seraient d'une part des sujets contrôles sains, et d'autre part des patients avec une neuropathie périphérique acquise ou héréditaire. La population contrôle saine permettrait de vérifier la reproductibilité des mesures, l'établissement des valeurs normatives et l'approfondissement des connaissances en matière de physiologie nerveuse normale.

B. Matériel et Méthode

1. Population

a) Taille d'effet

Pour estimer le nombre de sujets requis pour cette étude, la taille d'effet a préalablement été établie. À partir de nos données préliminaires sur l'iMAX (22 sujets sains et 22 patients atteints

de neuropathie démyélinisante), et grâce au d de Cohen et d'une table de puissance, il a été calculé que 17 sujets suffiraient pour détecter un effet positif (avec un seuil de signification de 0,05 et une puissance de 90 %) (Tyberghein *et al.*, 2022). D'après les données de Boërio *et al.*, chez les patients atteints de PIDC, la taille de l'échantillon nécessaire pour détecter un effet sur la chronaxie serait de 13 sujets (Boërio *et al.*, 2010). D'après Kiernan *et al.* chez les patients atteints de NMM, la taille d'échantillon nécessaire pour détecter un effet sur le pourcentage de superexcitabilité serait de 6 sujets (Kiernan *et al.*, 2002a).

Dans la littérature scientifique consacrée à l'excitabilité axonale, le plus grand groupe témoin était celui de Nodera *et al.* (2004), avec ses 53 sujets contrôles. Par ailleurs, la taille d'échantillon, pour les groupes de patients avec une neuropathie périphérique, était souvent de l'ordre de 10 patients, y compris dans des études publiées dans de grandes revues scientifiques telles que *Brain* (Nodera *et al.* 2004 ; Kiernan *et al.*, 2002a). Des études faites sur de plus grands échantillons doivent néanmoins être mentionnées, celles sur les PIDC de Sung *et al.* (2004) ($n = 21$), et celles sur les NMM de Priori *et al.* (2002) ($n = 18$) et de Kovalchuk *et al.* (2020) ($n = 20$). L'incidence des pathologies retenues dans ce travail est faible. La plus fréquente de ces maladies rares est le CMT dont la prévalence est estimée entre 17/100.000 et 40/100.000 personnes (Martyn et Hughes, 1997). Les pathologies inflammatoires du système nerveux périphérique aiguës (SGB) ou chroniques (PIDC, NMM) sont bien moins fréquentes encore (incidence inférieure à 2 pour 100.000 personnes).

En conséquence, la taille du groupe témoin a été fixée à cinquante volontaires sains. Les groupes de patients devraient compter au moins dix sujets chacun : (1) CMT, (2) SGB, et (3) neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (NIDC).

b) Groupe de sujets sains

Le groupe contrôle devait permettre d'évaluer la faisabilité et la fiabilité des méthodes qui allaient être mises au point et d'établir des limites de normalité pour les paramètres d'excitabilité qui sembleraient les plus pertinents. Les résultats obtenus dans ce groupe de sujets sains seraient confrontés à ceux des groupes de patients avec une neuropathie périphérique.

Cinquante sujets volontaires sains furent recrutés, dix sujets (5 femmes et 5 hommes) par décennie entre 20 et 60 ans et dix sujets (5 femmes et 5 hommes) au-delà de 60 ans. Les volontaires faisaient partie du staff médical ou paramédical, de leur famille ou de leurs amis.

Les critères d'exclusion pour le groupe de sujets sains étaient les suivants : signes cliniques ou électrophysiologiques d'une atteinte neurologique périphérique, diffuse ou localisée, incluant les neuropathies canalaire (syndrome du canal carpien, neuropathie du nerf ulnaire au coude, atteinte du nerf fibulaire au genou) et les facteurs de risque de neuropathie périphérique (diabète, abus d'alcool ou prise de médicaments neurotoxiques).

c) Groupes de patients présentant une neuropathie périphérique

Trois groupes de patients présentant une neuropathie démyélinisante ont été recrutés : des patients présentant une neuropathie héréditaire de type CMT, des patients présentant une neuropathie inflammatoire aiguë de type SGB et des patients présentant une NIDC de type PIDC ou NMM.

Les critères d'exclusion pour les patients avec une neuropathie périphérique étaient les suivants : pacemaker, amplitude de la réponse motrice (PAGM) < 2 mV, patiente enceinte ou en cours d'allaitement, patient ne pouvant pas participer à l'entièreté de l'étude, incapable de comprendre les conditions de réalisation de l'examen ou incapable de donner son consentement.

Pour le groupe de patients présentant une neuropathie de type CMT, seize patients ont été recrutés, quatorze CMT1A, un CMT1H et un CMT2T. Le diagnostic était confirmé par analyse génétique : duplication du gène *PMP22* pour les patients CMT1A, mutation du gène *FBLN5* pour la patiente CMT1H et délétion du gène *MME* pour le patient CMT2T.

Pour le groupe de patients présentant un SGB, vingt-deux patients qui présentaient une suspicion clinique et ENMG de SGB au stade aigu ont été recrutés. Dix-huit patients présentaient des anomalies ENMG plaidant pour une forme démyélinisante et quatre pour une forme axonale. Ces patients ont tous bénéficié d'une étude d'excitabilité dans les 3 mois après l'apparition des symptômes. Ensuite, la sélection des patients a été affinée à l'aide des critères de Brighton (Sejvar *et al.*, 2011b). Cinq patients ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères. Seuls les patients avec un niveau d'évidence 1 ou 2 ont été retenus pour ce mémoire (**Tableau 1**).

Tableau 1. Score de Brighton établi chez les patients présentant une suspicion de syndrome de Guillain-Barré (SGB). Seuls les patients ayant un niveau d'évidence 1 et 2 (fond bleu) ont été retenus pour l'étude.

Patient	Pas d'autre alternative au diagnostic	Abolition des ROT	Décours monophasique ente 12 h et 28 jours	Parésie flasque bilatérale des membres	< 50 cellules/ μ L à la PL	Augmentation des protéines à la PL	ENMG compatible	Score de Brighton
SGBd1	+	+	+	+	+	+	+/-	2
SGBd2	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd3	Lymphome							
SGBd4	+	+	-	+	+	+	-	3
SGBd5	+	+/-	+	+	-	-	+	4
SGBd6	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd7	+	+	+	+	+	-	+	2
SGBd8	+	+	+	+	?	?	+	2
SGBd9	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd10	+	+	+	+	+	-	+	2
SGBd11	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd12	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd13	+	+	+	+	+	-	+	2
SGBd14	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd15	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd16	+	+	+	+	-	+	+	2
SGBd17	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBd18	+	+	+	+	+	+	+	1
SGBa1	+	+	+	+	-	-	+	3
SGBa2	+	+	+	+	-	+	+	2
SGBa3	+	+	+	+	-	+	+	2
SGBa4	+	+	+	-	+	-	+/-	4

ROT = réflexes ostéotendineux ; PL = ponction lombaire ; SGBd = Syndrome de Guillain-Barré démyélinisant, SGBa= Syndrome de Guillain-Barré axonal ; ENMG = électroneuromyographie.

Concernant le groupe des patients présentant une NIDC, treize patients ont été recrutés : 6 PIDC, 6 NMM et un syndrome de Lewis et Sumner (MADSAM). Il s'agissait de patients suivis dans notre département de neurologie et traités par cures d'IgIV. Les patients répondaient aux critères publiés par l'*European Academy of Neurology (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010; Van den Bergh et al., 2021)*.

L'étude comprenait donc trois groupes de patients : CMT (n = 16), SGB (n = 17) et NIDC (n = 13). À partir de ces trois groupes, quatre sous-groupes de patients plus homogènes, présentant la même pathologie, ont été définis : CMT1A (n = 14), PIDC (n = 6), NMM (n = 6) et SGBd (n = 15).

2. Description du déroulement de la collecte des données

Le protocole d'expérimentation durait en moyenne 1 h 30. Les mesures réalisées (du côté dominant) étaient les suivantes :

- **Avec l'appareil d'ENMG conventionnel KEYPOINT® G3 :**
 - Mesures classiques de conduction : nerf sural, nerf radial sensitif, nerf fibulaire moteur, nerf ulnaire moteur, nerf médian moteur
 - Procédure iMAX : nerf médian, nerf ulnaire, nerf fibulaire
 - Courbe intensité-durée : nerf médian
 - Cycle de récupération de l'excitabilité axonale en condition basale, en ischémie et en post-ischémie : nerf médian
- **Avec l'appareil de poursuite de seuil DIGITIMER® :**
 - Protocole TRONDNF (TROND pour Trondheim en Norvège et NF pour stimulation non focale ou transcutanée) : nerf médian

Le patient était positionné en décubitus dorsal, genoux en extension pour les mesures aux membres inférieurs et assis avec les avant-bras en supination posés sur la table pour les mesures aux membres supérieurs (sauf pour les patients alités). La peau était nettoyée à l'aide d'une pâte abrasive et conductrice à hauteur des sites de détection et surtout de stimulation (jusqu'à une impédance $< 5 \text{ k}\Omega$ sous l'anode, la cathode et l'électrode terre). Un soin tout particulier a été accordé à cette étape. En effet, dans une étude consacrée à l'excitabilité axonale, compte tenu de la loi d'Ohm $V = RI$, il s'avère primordial de limiter au maximum les résistances extra-nerveuses.

La température du poignet a été maintenue au-dessus de 31°C à l'aide d'un dispositif conçu spécifiquement pour cette étude. Ce dispositif, fabriqué à Shenzhen (Chine), comprend un élément chauffant en silicone (diamètre 50 mm), un thermostat numérique, un transformateur 5V/12V et une connexion USB (**Figure 13**). Le contrôle rigoureux de la température était indispensable, car certains paramètres d'excitabilité, tels que la période réfractaire, étaient sensibles aux variations thermiques (**Figure 14**).

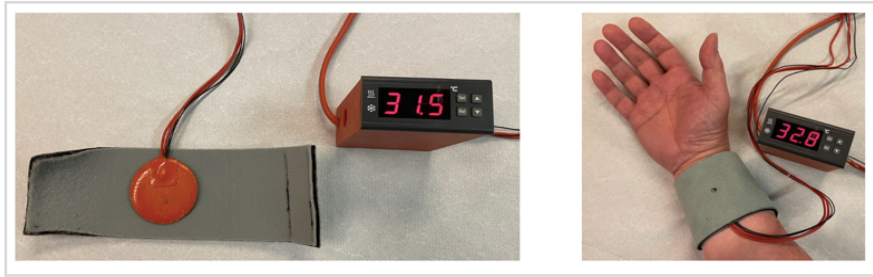


Figure 13. Bracelet chauffant autorégulateur maintenant la température cutanée au-dessus de 31 °C.

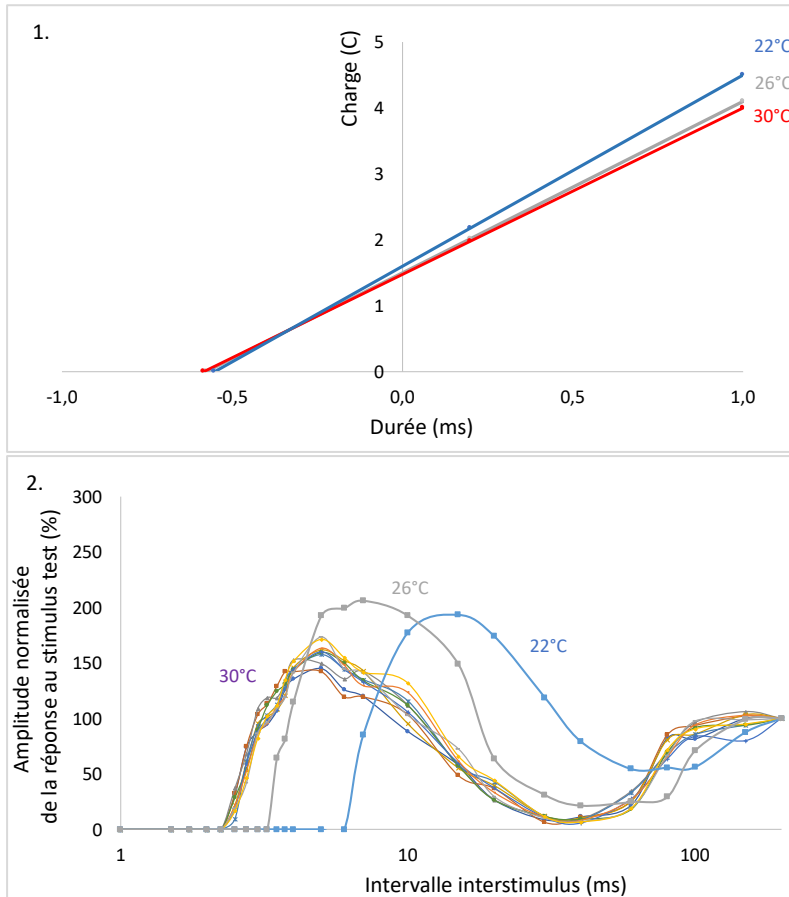


Figure 14. Étude de l'effet des variations de la température sur les paramètres d'excitabilité sur le nerf médian d'un sujet sain. 1) Courbe charge-durée à 30 °C (en rouge), 26 °C (en gris) et 22 °C (en bleu). La courbe est peu modifiée par les changements de température. 2) Cycle de récupération de l'excitabilité axonale (CRE) réalisé à plusieurs reprises à 30 °C (multicolore), à 26 °C (en gris) et à 22 °C (en bleu). Le CRE, et particulièrement la période réfractaire, est fortement impacté par les changements de température.

Les mesures classiques de conduction, ainsi que la procédure iMAX, étaient mesurées sur plusieurs nerfs à l'aide d'une stimulation par électrode-feutre. La procédure iMAX était ensuite réalisée spécifiquement au niveau du nerf médian, avec une stimulation par électrodes autocollantes. L'anode était déplacée pour les tests suivants, mais le reste du montage restait en place (**Figure 15**).

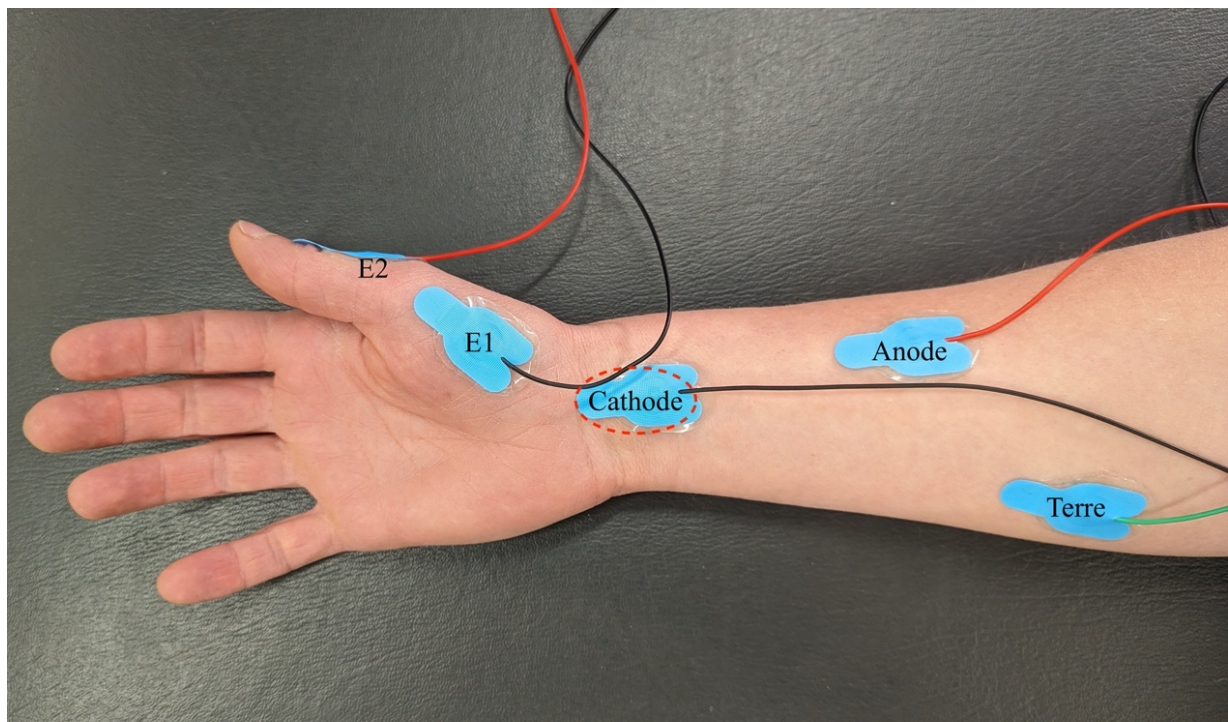


Figure 15. Placement des électrodes pour les mesures d'excitabilité (procédure iMAX, intensité-durée, cycle de récupération de l'excitabilité et protocole TRONDNF) sur le nerf médian. L'électrode E1 est placée sur le muscle court abducteur du pouce (à mi-distance entre l'articulation métacarpophalangienne du pouce et le milieu du pli palmaire distal du poignet) et l'électrode E2 sur le dos de la première phalange du pouce. La cathode est située à 2 cm du pli palmaire distal du poignet et l'anode à 8 cm en amont et latéralement (sauf pour l'iMAX où l'anode était située au dos du poignet : pointillés rouges). L'électrode terre est située sur l'avant-bras.

Lors de l'étude du CRE avec l'appareil d'ENMG conventionnel, des manœuvres d'ischémie étaient réalisées. Afin d'éviter toute interférence avec les autres tests, cette analyse était menée en dernier.

Chaque technique sera détaillée dans le chapitre correspondant. Les réglages de l'appareil d'ENMG conventionnel sont présentés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Réglages utilisés sur la machine d'électroneuromyographie conventionnelle pour les différents tests d'excitabilité.

Tests	Bande-passante (Hz)	Durée de stimulation (ms)	Balayage (ms/D)	Amplification (mV/D)
iMAX	2 – 5000	1	3	3
Courbe intensité-durée	2 - 5000	0,2 - 0,5 - 0,7 – 1,0	3	3
Cycle de récupération de l'excitabilité	20 - 5000	0,2	50	5

Afin d'évaluer le handicap dans les groupes de patients atteints d'une neuropathie périphérique, deux échelles fonctionnelles ont été réalisées, l'ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) et la R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) (Graham et Hughes, 2006 ; van Nes *et al.*,

2011) (**Annexes 2 et 3**). La force globale a été mesurée via le MRCSS (*Medical Research Council sum score*) (Kleyweg *et al.*, 1991) (**Annexe 4**) et la force de préhension a été quantifiée grâce à un dynamomètre de Jamar du côté dominant (Draak *et al.*, 2015 ; Rajabally et Narasimhan, 2013; Reynaud *et al.*, 2021).

La douleur ressentie par chacun des sujets étudiés (contrôles sains et patients atteints d'une neuropathie périphérique) a été évaluée à l'aide d'une échelle numérique de la douleur de 0 à 10, lors de la réalisation (1) de la procédure iMAX, (2) du CRE (avec épreuve d'ischémie) et (3) du protocole TRONDNF avec l'appareil de poursuite de seuil.

Bien que chaque technique soit détaillée plus loin dans le travail, la poursuite de seuil mérite une mise au point préalable. Elle nécessite un appareillage spécifique (*DS5 isolated bipolar stimulator developed by Digitimer Ltd, National Instruments USB-6341 with BNC terminals Part 782251-01, D440 amplifier designed by Digitimer*) et un programme dédié appelé QtracS. Cet appareillage permet, via un protocole semi-automatisé, appelé TRONDNF, de réaliser à la suite l'un de l'autre plusieurs tests d'excitabilité en une vingtaine de minutes sans modifier le placement des électrodes ou les réglages sur la machine (courbe stimulus-réponse, courbe intensité-durée, électrotonus seuil, courbe courant-seuil, cycle de récupération de l'excitabilité axonale). Comme décrit plus haut, cet appareil va mesurer la modification du **seuil** après l'application d'un stimulus conditionnant (supra ou infraliminaire). Le seuil correspond à l'intensité de courant nécessaire pour obtenir un PAGM d'amplitude égale à 40 % de la réponse maximale (**i40**). L'appareillage est équipé d'un système de rétrocontrôle permettant de maintenir ce seuil (poursuite de seuil) quelles que soient les conditions expérimentales (**Figure 16**). En effet, lorsque l'amplitude de la réponse motrice test est plus petite que la réponse cible (40 % du PAGM maximal), l'intensité du stimulus suivant est augmentée et, inversement, lorsque l'amplitude de la réponse est plus grande que la réponse cible, l'intensité du stimulus suivant est diminuée. L'ensemble de la procédure nécessitait près de 1000 stimulations. Concernant la fréquence de stimulation, nous avons le choix entre un protocole rapide et un protocole lent (stimulation à 1,25 Hz). Nous avons choisi le protocole lent pour limiter les artefact de mouvement et la fatigabilité musculaire.

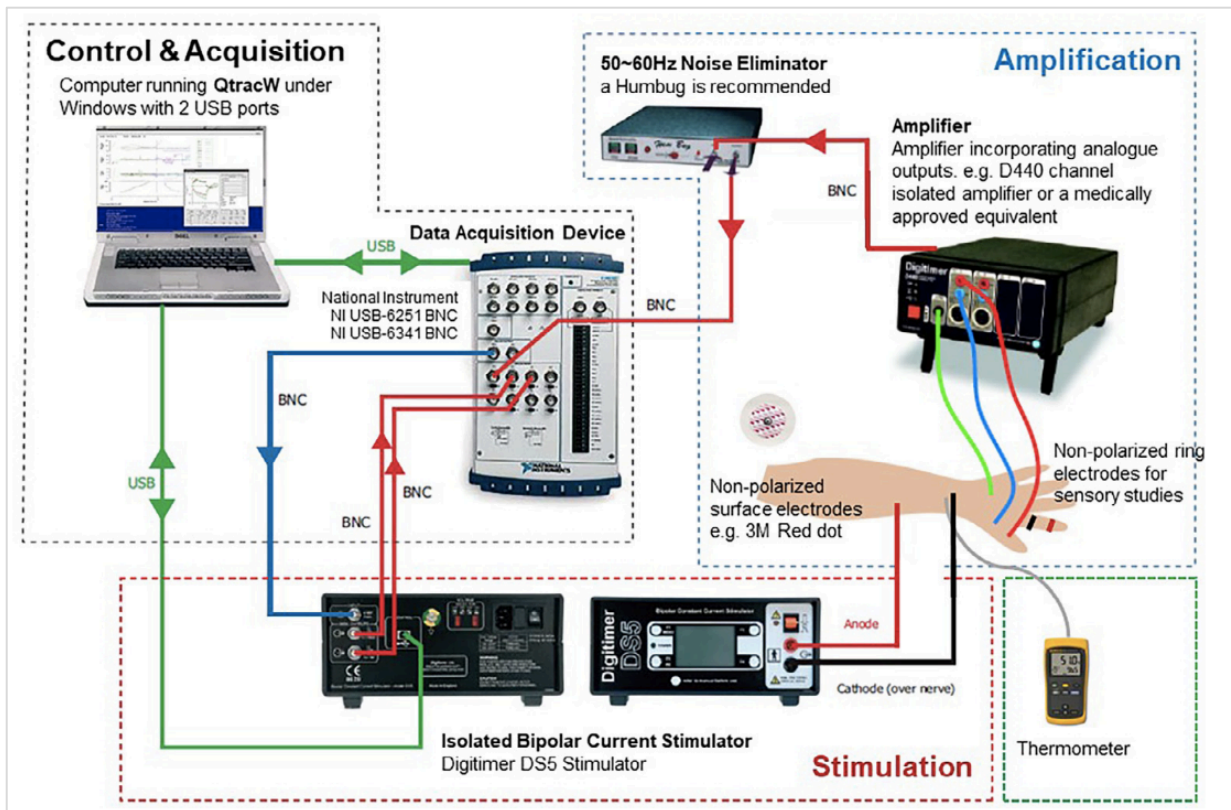


Figure 16. Appareillage permettant l'étude de l'excitabilité via la technique de « poursuite de seuil », d'après Kiernan *et al.*, 2020.

3. Statistiques

L'analyse statistique globale a été confiée au Centre Hospitalo-Universitaire de Biostatistique et Méthodes de Recherche (B-STAT) CHU de Liège – Université de Liège. Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.04) et de R version 4.3.3. Par la suite, pour répondre à certaines de nos interrogations, nous avons complété l'analyse par nous-mêmes à l'aide des logiciels JASP (version 0.19) et SAS (version 9.04).

Les données recueillies comprenaient les données biométriques : âge, genre, taille, poids, l'indice de masse corporelle (IMC), les échelles fonctionnelles, ainsi que les mesures de conduction nerveuse sur les nerfs : sural, radial, fibulaire, médian et ulnaire du côté dominant. Elles comprenaient également l'ensemble des paramètres d'excitabilité des différentes méthodes d'analyse : procédure iMAX, courbe intensité-durée, CRE, et protocole TRONDNF de l'appareillage de poursuite de seuil.

Les statistiques descriptives ont été exprimées sous forme de moyenne, de médiane et d'écart interquartile (EIQ) dans le groupe contrôle. Pour les comparaisons entre sous-groupes, seules les médianes et les EIQ ont été rapportés. Lorsque les moyennes et les ET sont repris dans certains

tableaux, c'est à titre purement indicatif, puis la statistique inférentielle a eu recours, presque systématiquement, à des tests non paramétriques.

En effet, en raison de l'hétérogénéité des variances, de la petite taille de certains sous-groupes, et du fait que certaines variables ne suivaient pas une distribution normale, des tests non paramétriques ont été employés la plupart du temps. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

L'analyse des relations entre les paramètres d'excitabilité et les variables biométriques (âge, genre, taille, poids et IMC) a été réalisée par une analyse de corrélation de Spearman et à l'aide de modèles de régression linéaire multiple. Cette analyse a été restreinte aux patients du groupe contrôle. Pour ne pas compliquer l'expression des valeurs normatives, celles-ci sont fournies par les valeurs de percentiles (P5 et P95). Cependant, lorsque certains paramètres dépendaient de variables biométriques, les modèles statistiques permettant d'ajuster les normes ont été utilisés.

Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour les comparaisons impliquant plus de deux groupes. Lorsque le modèle statistique s'avérait significatif, des comparaisons post-hoc ont été réalisées deux à deux selon la méthode de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (DSCF).

La comparaison des paramètres mesurés par les nouvelles techniques d'ENMG conventionnelle d'une part, et ceux de la poursuite de seuil d'autre part, a été réalisée par la corrélation de Pearson (coefficient r_p) si les données étaient distribuées normalement et par la corrélation de Spearman (coefficient r_s) dans le cas contraire. Ce type de corrélation a également servi à évaluer les éventuelles relations entre les paramètres d'excitabilité, les échelles fonctionnelles et les mesures classiques de conduction.

Pour l'étude de la reproductibilité, la comparaison test-retest a été réalisée à l'aide des coefficients de corrélation intraclasse (CCI), du diagramme de Bland-Altman et des CV.

Les comparaisons entre les conditions basales, d'ischémie et de post-ischémie dans un même groupe lors de la réalisation du CRE ont été menées à l'aide du test de Wilcoxon apparié.

Enfin, afin d'évaluer la performance diagnostique des différents paramètres d'excitabilité, nous avons, d'une part, étudié les courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*), avec calcul de l'aire sous la courbe (ASC) et du coefficient de Youden, et, d'autre part, eu recours à une analyse discriminante canonique. Celle-ci vise à résumer l'information contenue dans un ensemble de

variables en construisant de nouvelles dimensions (fonctions discriminantes) qui maximisent la séparation entre les groupes. Ces nouvelles dimensions sont des combinaisons linéaires des variables d'origine, choisies de manière à maximiser la variance intergroupe tout en minimisant la variance intragroupe. Le graphique illustre la répartition des individus selon les deux premières fonctions discriminantes : chaque point correspond à un individu, positionné en fonction de ses scores canoniques sur les deux axes. Les groupes apparaissent sous forme de nuages de points colorés. L'abscisse (CAN1) explique la plus grande partie de la variance entre les groupes. L'ordonnée (CAN2) explique la variance restante, de manière orthogonale à la précédente.

4. Présentation et traduction des résultats

Dans chaque chapitre, les résultats seront présentés de façon uniforme. Les comparaisons entre les groupes seront illustrées par des *box plots*, tandis que celles entre les sous-groupes seront synthétisées sous forme de tableaux. Les différences significatives (valeurs de p) seront indiquées conformément aux modalités décrites dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Code utilisé pour illustrer la valeur de p dans les *box plots* (étoiles) et les tableaux (couleurs).

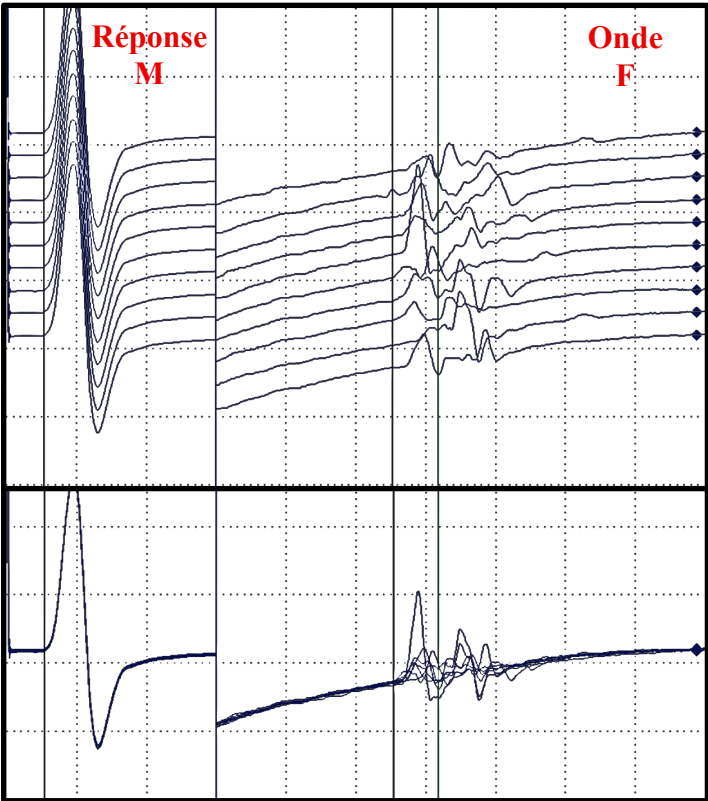
	$p > 0,5$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,0001$
<i>Box plots</i>		*	**	***	****
Tableaux	NS				

NS = non significatif.

5. Accord du Comité d'éthique

Notre protocole d'étude (sous le numéro : **Nr EudraCT ou Nr belge : B7072022000001**) a reçu l'approbation du Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (**Annexe 5**). Chaque participant, volontaire sain ou patient, a été dûment informé des buts de l'expérimentation, du déroulement des mesures, des risques éventuels, de l'anonymisation des données et de son droit à se rétracter à tout moment. Pour marquer son accord, chacun a signé un formulaire de consentement.

III. Mesures classiques de conduction



A. Matériel et Méthode

1. Population

La population étudiée est décrite à la page 40. Pour rappel, 50 sujets contrôles sains et trois groupes de patients ont été étudiés : CMT (n = 16), SGB (n = 17) et NIDC (n = 13). À partir de ces groupes, cinq sous-groupes ont été définis : contrôles (n = 50), CMT1A (n = 14), PIDC (n = 6), NMM (n = 6) et SGBd (n = 15).

2. Méthodologie

Les mesures classiques de conduction ont été réalisées à l'aide d'un stimulateur bipolaire de surface à tampons-feutres de 7 mm de diamètre avec 23 mm entre la cathode et l'anode (Natus, 9013L0362). Pour les nerfs sensitifs, la détection était assurée par des électrodes-feutres de 7 mm sur 20 mm avec 20 mm entre l'électrode active (E1) et l'électrode de référence (E2) (Spes Medica STRCP01571). Pour les nerfs moteurs, la détection était réalisée avec des électrodes autocollantes (Spes Medica DENIB05026).

Le placement des électrodes pour chaque nerf était le suivant :

- Nerf sural : E1 en rétromalléolaire externe (E2 distal), cathode 8 cm en amont (anode proximale)
- Nerf radial sensitif : E1 1 cm proximale à la base du 1^{er} métacarpien (E2 distal), cathode 8 cm en amont (anode proximale)
- Nerf fibulaire moteur :
 - E1 sur le muscle pédieux, E2 sur l'articulation métatarsophalangienne du 5^{ème} rayon, cathode à la cheville, à la tête du péroné et au creux poplité (anode proximale)
 - E1 sur le muscle tibial antérieur (au quart proximal de la distance entre la tubérosité tibiale antérieure et la malléole interne), E2 au-dessus de la malléole interne, cathode au creux poplité (anode proximale)
- Nerf ulnaire moteur : E1 sur le muscle abducteur du 5^e doigt (à mi-distance entre l'articulation métacarpophalangienne du 5^e doigt et le poignet), E2 sur le dos de la première phalange du 5^e doigt, cathode au poignet, 4 cm sous l'épitrachée et 4 cm au-dessus de l'épitrachée (anode proximale)
- Nerf médian moteur : E1 sur le muscle court abducteur du pouce (à mi-distance entre l'articulation métacarpophalangienne du pouce et le pli palmaire distal du poignet), E2

sur le dos de la première phalange du pouce, cathode au poignet et au coude (anode proximale)

Le bloc de conduction était défini par la comparaison de la composante négative initiale du PAGM enregistrée lors des stimulations proximale et distale. Il était retenu lorsque la surface se réduisait d'au moins 30 % avec une augmentation de la durée inférieure à 30 %, ou lorsque la réduction de surface atteignait au moins 50 % avec une augmentation de la durée supérieure à 30 % (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010) (Figure 17). De la même façon, une **dispersion temporelle** était retenue quand la durée augmentait d'au moins 30 % quand la réduction de la surface était inférieure à 50 %. Un **bloc de conduction proximal** était suspecté quand la persistance des ondes F était diminuée (< 30 % pour le nerf médian et < 70 % pour le nerf ulnaire).

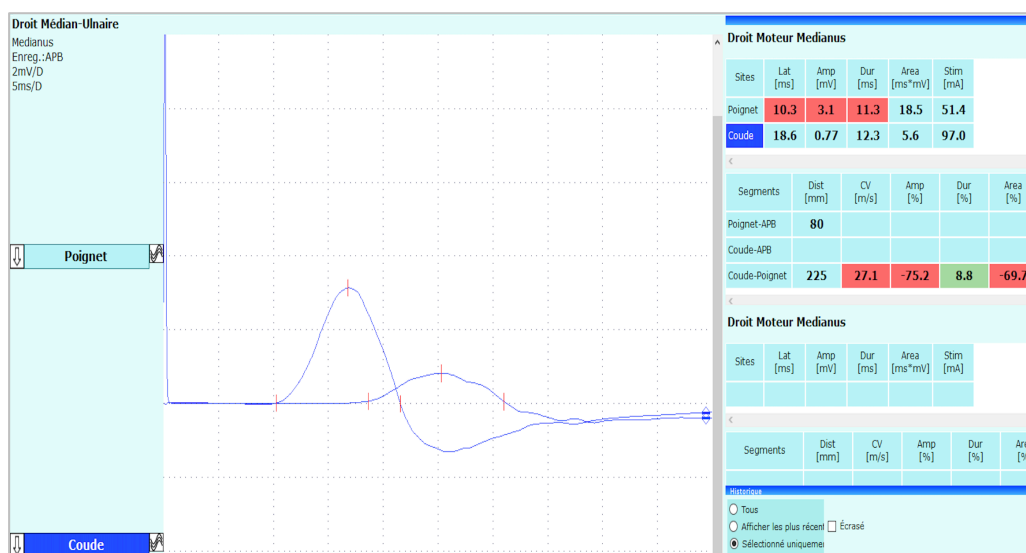


Figure 17. Illustration d'un bloc de conduction du nerf médian à l'avant-bras. Le nerf médian est stimulé au poignet (amplitude de la réponse motrice = 3,1 mV) et au coude (amplitude de la réponse motrice = 0,77 mV), les deux traces étant superposées. Le rapport d'amplitude permet d'identifier un bloc de conduction de 75 % entre le poignet et le coude. L'augmentation de la durée de la réponse motrice lors de la stimulation au coude est de 8,8 % par rapport à la réponse évoquée lors de la stimulation au poignet (< 30 %).

B. Résultats

1. Population

Les caractéristiques biométriques des quatre groupes, ainsi que les comparaisons entre groupes, sont présentées dans les **Tableaux 4 et 5**. Les groupes n'étaient pas homogènes en ce qui concernait l'âge, la taille et le genre. Lors des comparaisons effectuées deux à deux, le groupe NIDC se distinguait des autres par une taille moyenne plus élevée et un âge moyen plus avancé.

En ce qui concerne la répartition selon le genre, le groupe NIDC était majoritairement masculin, tandis que les groupes CMT et SGB présentaient une prédominance féminine.

Tableau 4. Caractéristiques biométriques (médiane \pm EIC) des quatre groupes avec comparaison des groupes par une analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis).

Paramètres	1 CMT (n = 16)	2 NIDC (n = 13)	3 SGB (n = 17)	4 Contrôle (n = 50)	Kruskal- Wallis <i>p</i>	DSCF (différence significative)
Âge (années)	39,5,0 \pm 17,8	64,0 \pm 14,0	50,0 \pm 28,0	43,0 \pm 27,8	0,0067	1 vs 2 2 vs 4
Poids (kg)	65,5 \pm 27,5	82,0 \pm 12,0	77,0 \pm 10,0	72,0 \pm 13,5	NS	
Taille (m)	1,69 \pm 0,13	1,80 \pm 0,1	1,67 \pm 0,12	1,75 \pm 0,13	0,0067	1 vs 2 2 vs 3
IMC (kg/m ²)	24,2 \pm 7,2	25,0 \pm 2,1	25,8 \pm 5,9	23,0 \pm 4,0	NS	

IMC = indice de masse corporelle ; CMT = maladie de Charcot Marie Tooth ; NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ; SGB = syndromes de Guillain-Barré axonaux et démyélinisants ; NS = non statistiquement significatif ; DSCF = comparaison des groupes 2 à 2 par la méthode Dwass, Steel, Critchlow-Fligner ; EIC = écart interquartile

Tableau 5. Répartition homme/femme dans les quatre groupes avec analyse par un Chi-Carré d'indépendance.

Paramètre	Catégories	CMT (n = 16)	NIDC (n = 13)	SGB (n = 17)	Contrôle (n = 50)	Chi-Carré <i>p</i> (Phi)
Genre	Homme	6	11	5	25	0,018 (0,26)
	Femme	10	2	12	25	

CMT = maladie de Charcot Marie Tooth ; NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ; SGB = syndromes de Guillain-Barré axonaux et démyélinisants ; Phi = taille de l'effet (d'autant plus grand qu'il est proche de 1).

2. Mesures de conduction

a) Sujets volontaires sains

Les résultats des mesures classiques de conduction pour les sujets contrôles sains sont présentées dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Données de conduction nerveuse chez les 50 sujets sains du côté dominant avec limites de normalité (méthode des percentiles).

Paramètres	Moyenne (n = 50)	ET	CV %	Médiane	EIQ	P5	P95
Nerf sural							
Amplitude (µV)	24,9	9,0	36	23,7	12,7	14,7	
Nerf radial sensitif							
Amplitude (µV)	43,5	13,3	31	42,9	24,2	23,3	
Nerf médian moteur							
Amplitude (mV)	9,4	1,6	17	9,0	2,6	7,2	
LDM (ms)	3,8	0,4	10	3,8	0,4		4,4
Vitesse avant-bras (m/s)	56,1	3,6	6	55,7	4,7	50,5	
Latence onde F-M (ms)	23,5	2,0	9	23,6	1,9		26,5
Nerf ulnaire moteur							
Amplitude (mV)	11,0	2,1	20	10,7	2,7	7,4	
LDM (ms)	3,1	0,3	10	3,1	0,4		3,7
Vitesse avant-bras (m/s)	59,2	4,8	8	58,4	4,6	52,1	
Vitesse coude (m/s)	51,7	5,0	10	50,9	6,4	44,8	
Latence onde F-M (ms)	24,6	2,1	9	24,1	2,7		28,0
Nerf fibulaire moteur (muscle pédieux)							
Amplitude (mV)	7,0	2,5	35	6,6	2,1	3,8	
LDM (ms)	4,3	0,5	12	4,3	0,7		5,2
Vitesse jambe (m/s)	47,9	3,5	7	48,0	4,9	42,0	
Vitesse genou (m/s)	51,6	7,1	14	51,3	9,2	41,8	
Latence onde F-M (ms)	45,3	4,1	9	45,6	6,0		52,1
Nerf fibulaire moteur (muscle tibial antérieur)							
Amplitude (mV)	6,5	1,2	18	6,4	1,7	3,3	
LDM (ms)	4,0	0,5	13	4,0	0,6		5,1

ET = écart type ; CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile ; P5 = percentile 5 ; P95 = percentile 95 ; LDM = latence distale motrice.

Les données recueillies dans le groupe contrôle ont été comparées à celles enregistrées chez les patients atteints d'une neuropathie périphérique (**Tableaux 7 et 8**). Par ailleurs, l'étude d'un large échantillon (n = 50) de sujets contrôles sains répartis de façon homogène selon l'âge, a permis de définir de nouvelles valeurs normatives (P5/P95), toujours utiles dans un laboratoire d'ENMG (**Tableau 6**).

b) Sujets présentant une neuropathie périphérique

Le **Tableau 7** présente les données de conduction des cinq sous-groupes. L'analyse de variance non paramétrique de type Kruskal-Wallis révélait une différence significative pour l'ensemble des paramètres.

Les comparaisons post-hoc entre sous-groupes, selon la méthode DSCF, sont détaillées dans le **Tableau 8**.

La comparaison concernant les mesures effectuées sur le nerf médian dans les groupes sont illustrées par des *box plots* (**Figure 18**).

Les données relatives à la présence de blocs de conduction et de dispersion temporelle sur les trois nerfs étudiés pour les différents sous-groupes sont présentées dans le **Tableau 9**.

Les données rapportées dans les **Tableaux (7-9)** et la **Figure 18** indiquent que les anomalies de conduction nerveuse étaient particulièrement sévères dans les sous-groupes CMT1A, PIDC et SGB, et se traduisaient surtout par un ralentissement significatif des vitesses de conduction, un allongement des latences distales motrices ainsi que des latences des ondes F sur les trois nerfs étudiés. En dehors des réponses motrices évoquées sur le muscle pédieux, l'amplitude des PAGM était moins sévèrement perturbée. Dans le CMT1A, les données relatives au PAGM évoqué sur le muscle pédieux se limitaient à deux patients sur quatorze. En effet, chez les douze autres patients aucun PAGM n'était évocable à ce niveau, ce qui biaisait l'analyse statistique. Le sous-groupe NMM se distinguait des trois autres sous-groupes pathologiques par des vitesses de conduction comparables au groupe contrôle, mais surtout par la présence de blocs de conduction ou de dispersions temporelles typiques de cette pathologie (**Tableau 9**).

L'amplitude des potentiels sensitifs était conservée dans les sous-groupes NMM et SGBd, contrairement aux sous-groupes CMT1A et PIDC.

Tableau 7. Données de conduction, médiane (EIQ), dans les cinq sous-groupes avec comparaison des groupes entre eux par une analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis).

Paramètres	CMT1A (n = 14)	NMM (n=6)	PIDC (n=6)	SGBd (n = 15)	Contrôle (n = 50)	Kruskal- Wallis <i>p</i>
Nerf sural						
Amplitude (µV)	0,00 (0,9) (n = 13)	13,20 (11,40) (n = 5)	6,00 (9,75)	17,90 (13,63) (n = 14)	23,70 (12,70)	< 0,0001
Nerf radial						
Amplitude (µV)	4,75 (2,28)	24,60 (16,60)	17,95 (17,83)	24,00 (31,20) (n = 15)	42,90 (24,20)	< 0,0001
Nerf fibulaire (muscle pédieux)						
LDM (ms)	10,75 (2,75) (n = 2)	4,94 (0,35) (n = 5)	6,04 (2,60) (n = 5)	6,67 (4,70) (n = 13)	4,30 (0,66)	< 0,0001
Amplitude (mV)	0,00 (0,00)	3,10 (1,90) (n = 5)	2,12 (3,15)	1,81 (2,04) (n = 14)	6,55 (2,08)	< 0,0001
Vitesse jambe (m/s)	29,35 (3,45) (n = 2)	38,70 (5,60) (n = 5)	29,40 (12,00) (n = 5)	40,30 (6,30) (n = 15)	47,95 (4,90)	< 0,0001
Latence F-M (ms)	65,05 (1,15) (n = 2)	55,20 (6,05) (n = 4)	61,95 (7,75) (n = 2)	55,50 (7,95) (n = 11)	45,55 (6,00)	< 0,0001
Nerf fibulaire (muscle tibial antérieur)						
LDM (ms)	9,12 (1,85)	5,04 (0,85) (n = 5)	5,31 (1,88)	5,19 (1,83)	4,00 (0,64)	< 0,0001
Amplitude (mV)	3,15 (3,49)	4,90 (1,30) (n = 5)	5,10 (0,50)	4,30 (1,40)	6,40 (1,65)	< 0,0001
Nerf médian						
LDM (ms)	9,11 (1,83)	4,25 (0,80)	4,85 (1,83)	6,48 (3,31)	3,83 (0,39)	< 0,0001
Amplitude (mV)	4,80 (2,45)	7,40 (2,80)	7,65 (3,23)	3,90 (3,85)	9,00 (2,60) (n = 49)	< 0,0001
Vitesse avant-bras (m/s)	24,45 (3,03)	43,80 (20,08)	41,25 (11,30)	50,35 (8,35) (n = 14)	55,70 (4,70)	< 0,0001
Latence F-M (ms)	45,90 (9,25) (n = 13)	33,80 (6,88)	32,45 (7,75)	29,60 (6,65)	23,60 (1,90) (n = 49)	< 0,0001
Nerf ulnaire						
LDM (ms)	6,79 (1,14)	3,24 (0,43)	4,24 (1,27)	3,81 (1,65)	3,13 (0,43)	< 0,0001
Amplitude (mV)	4,75 (3,30)	9,15 (0,63)	7,80 (2,95)	5,00 (2,50)	10,95 (2,68)	< 0,0001
Vitesse avant-bras (m/s)	23,80 (6,05)	49,65 (12,85)	42,60 (6,15)	48,00 (10,70) (n = 13)	58,40 (4,62) (n = 48)	< 0,0001
Latence F-M (ms)	50,20 (9,90) (n = 13)	29,40 (3,00)	36,50 (10,15)	29,70 (4,90) (n = 13)	24,10 (2,73) (n = 48)	< 0,0001

CMT = Charcot-Marie-Tooth ; NMM = neuropathie motrice multifocale ; PIDC = polyradiculopathie inflammatoire démyélinisante chronique ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; LDM = latence distale motrice ; EIQ = écart interquartile.

Tableau 8. Comparaison des paramètres de conduction des sous-groupes deux à deux par la méthode de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (test post-hoc).

Variable	Contrôle vs CMT1A	Contrôle vs SGB	Contrôle vs PIDC	Contrôle vs NMM	CMT1A vs SGB	CMT1A vs PIDC	CMT1A vs NMM	SGB vs PIDC	SGB vs NMM	PIDC vs NMM
Nerf sural										
Amplitude (μ V)	<0,0001	NS	0,0082	NS	0,0023	0,0139	0,0115	NS	NS	NS
Nerf radial										
Amplitude (μ V)	<0,0001	NS	0,0090	NS	0,0051	NS	0,0055	NS	NS	NS
Nerf fibulaire (muscle pédieux)										
LDM (ms)	NS	<0,0001	0,0040	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Amplitude (mV)	<0,0001	<0,0001	0,0079	NS	0,0031	0,0303	0,0067	NS	NS	NS
Vitesse jambe (m/s)	NS	<0,0001	0,0149	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	NS	0,0007	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nerf fibulaire (muscle tibial antérieur)										
LDM (ms)	<0,0001	0,0008	0,0047	NS	0,0014	0,0064	0,0105	NS	NS	NS
Amplitude (mV)	<0,0001	<0,0001	0,0259	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nerf médian										
LDM (ms)	<0,0001	0,0005	0,0212	NS	NS	0,0147	0,0048	NS	NS	NS
Amplitude (mV)	<0,0001	<0,0001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Vitesse avant-bras (m/s)	<0,0001	<0,0001	0,0008	NS	0,0001	0,0086	NS	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	<0,0001	<0,0001	0,0021	0,0010	0,0035	NS	NS	NS	NS	NS
Nerf ulnaire										
LDM (ms)	<0,0001	0,0001	0,0212	NS	0,0166	0,0114	0,0149	NS	NS	NS
Amplitude (mV)	<0,0001	<0,0001	0,0356	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Vitesse avant-bras (m/s)	<0,0001	0,0016	0,0256	NS	0,0002	0,0065	0,0065	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	<0,0001	0,0014	0,0055	0,0128	0,0003	NS	NS	NS	NS	NS

CMT = Charcot-Marie-Tooth ; NMM = neuropathie motrice multifocale ; PIDC = polyradiculopathie inflammatoire démyélinisante chronique ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; LDM = latence distale motrice ; NS = non statistiquement significatif.

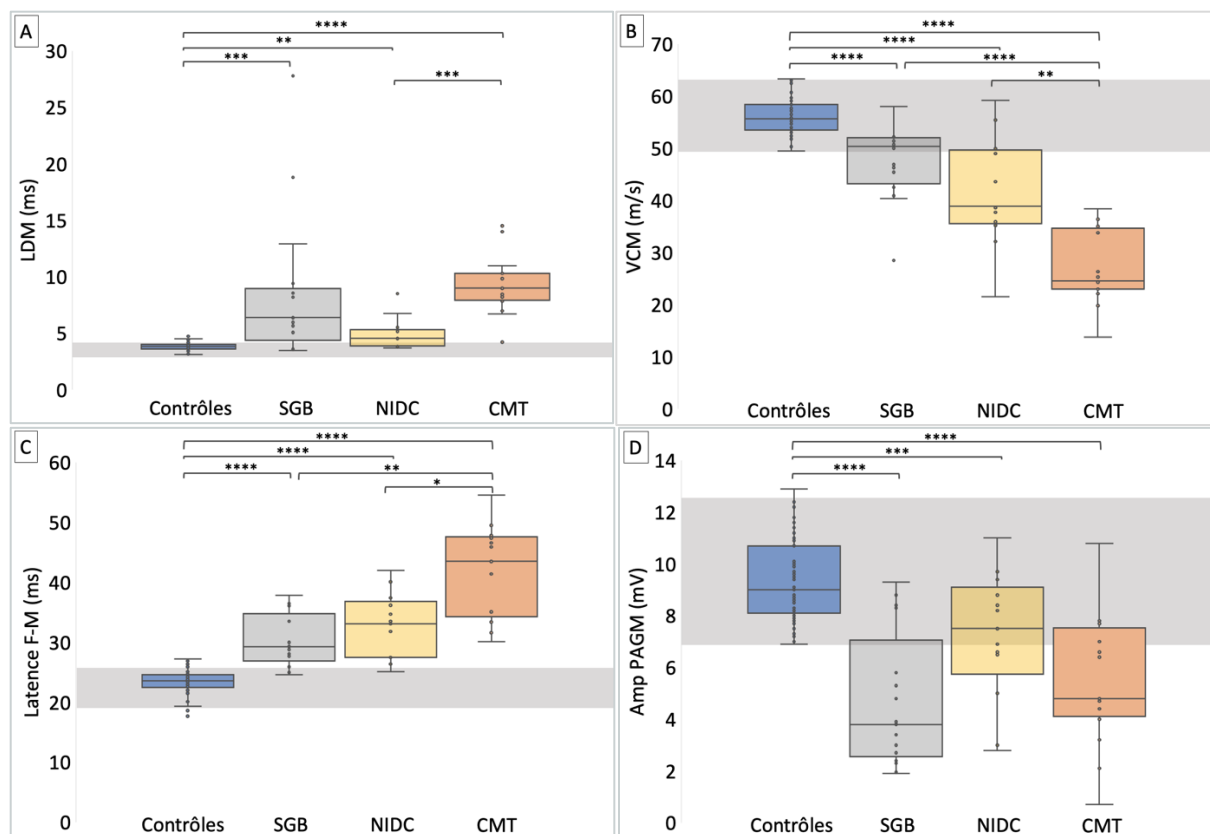


Figure 18. Box plots comparant les mesures classiques de conduction sur le nerf médian entre les 4 groupes. **A)** Latence distale motrice ; **B)** Vitesse de conduction motrice ; **C)** Latence F-M ; **D)** Amplitude du potentiel d'action global musculaire (PAGM). La zone grisée représente les percentiles 5 et 95 du groupe contrôle. Contrôle (n = 50) = sujets contrôles sains ; CMT (n=16) = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB (n = 17) = syndromes de Guillain-Barré axonaux et démyélinisants ; NIDC (n = 13) = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique. * : p < 0,05 ; ** : p < 0,01 ; *** : p < 0,001 ; **** : p < 0,0001

Tableau 9. Données concernant le nombre de blocs de conduction et de dispersions temporelles retrouvés sur les trois nerfs étudiés dans les différents sous-groupes.

Paramètres	CMT1A (n = 14)	NMM (n=6)	PIDC (n=6)	SGBd (n = 15)	Contrôle (n = 50)
Nerf fibulaire (pédieux)					
BC	0	0	0	0	0
Dispersion temporelle	0	0	1	1	0
Nerf médian					
BC	0	3	0	0	0
BC proximal	0	0	0	0	0
Dispersion temporelle	2	0	1	1	0
Nerf ulnaire					
BC	0	1	0	1	0
BC proximal	0	2	0	5	0
Dispersion temporelle	0	2	0	1	0

CMT = Charcot-Marie-Tooth ; NMM = neuropathie motrice multifocale ; PIDC = polyradiculopathie inflammatoire démyélinisante chronique ; SGB = syndrome de Guillain-Barré ; BC = bloc de conduction entre deux points de stimulation ; BC proximal = réduction de la persistance des F.

3. Analyse discriminante canonique

La **Figure 19** illustre l'analyse discriminante canonique réalisée dans les sous-groupes de patients avec une neuropathie périphérique, en incluant dans l'analyse : la vitesse de conduction motrice, la latence distale motrice, la latence de l'onde F-M et l'amplitude distale du PAGM, du nerf médian uniquement.

Sans surprise, il ressortait de cette analyse que l'étude classique des conceptions, même limitée au nerf médian, individualisait parfaitement le groupe de patients avec un CMT1A. En revanche, la discrimination n'était pas idéale pour les trois autres sous-groupes.

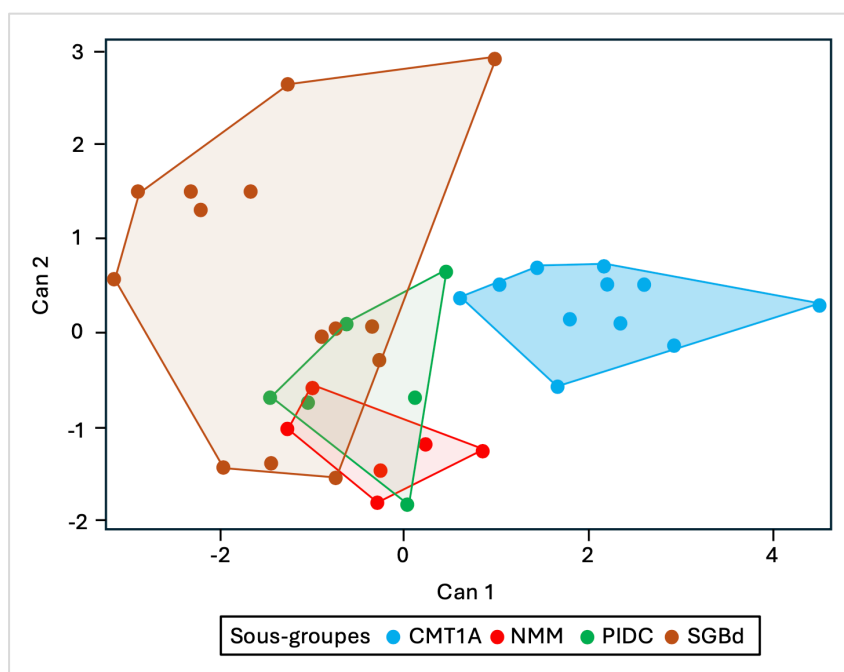


Figure 19. Analyse discriminante canonique des sous-groupes en incluant les paramètres : vitesse de conduction motrice, latence distale motrice, latence de l'onde F-M et amplitude distale du potentiel d'action global musculaire du nerf médian. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

C. Discussion

L'analyse des données biométriques révèle des différences significatives entre les quatre groupes étudiés. Ces disparités concernent notamment l'âge, la taille et le genre, compromettant l'homogénéité des groupes. Le groupe NIDC se distingue particulièrement, affichant une taille moyenne plus élevée ($p = 0,0067$) ainsi qu'un âge moyen plus avancé ($p = 0,0067$) par rapport aux autres groupes, à l'analyse non paramétrique de type Kruskal-Wallis. De plus, le test Chi-Carré d'indépendance révèle une inégalité significative ($p = 0,018$) de répartition du genre entre les groupes : le groupe NIDC est majoritairement masculin, tandis que les groupes CMT et SGB présentent une prédominance féminine. La faible incidence des pathologies étudiées complique

la constitution de groupes strictement comparables. Une attention particulière a été portée à la composition du groupe contrôle, qui comprend des sujets répartis équitablement selon le genre et couvrant une large gamme d'âges.

L'étude de la conduction nerveuse met en évidence les altérations électrophysiologiques attendues en fonction des pathologies étudiées.

Les altérations électrophysiologiques sont particulièrement marquées dans le groupe CMT1A. Un ralentissement uniforme des vitesses de conduction motrice, caractéristique classique de cette neuropathie héréditaire démyélinisante, est mis en évidence (Dyck et Lambert 1968a, 1968b ; Hardling et Thomas, 1980). Le test post-hoc non paramétrique (DSCF) révèle une différence hautement significative avec le groupe contrôle pour plusieurs paramètres : la latence distale motrice, la vitesse de conduction et la latence de l'onde F, sur les nerfs médian, ulnaire et fibulaire (avec détection sur le muscle tibial antérieur) ($p < 0,0001$) (**Tableau 8**). L'analyse discriminante canonique illustre que les mesures classiques de conduction, même limitées au nerf médian, individualisent parfaitement le groupe de patients avec un CMT1A par rapport aux autres groupes de patients (**Figure 19**).

Les neuropathies inflammatoires acquises (PIDC et SGBd) présentent des altérations moins marquées des vitesses de conduction. Par exemple, sur le nerf médian, la latence distale motrice médiane est de 9,11 ms chez les patients atteints de CMT1A, contre 4,85 ms et 6,48 ms dans les sous-groupes PIDC et SGBd respectivement. De même, la vitesse de conduction à l'avant-bras est, en valeur médiane, de 24 m/s dans le groupe CMT1A, alors qu'elle dépasse 40 m/s dans les autres sous-groupes (**Tableau 7**). Ces différences s'expliquent par l'atteinte plus hétérogène du système nerveux périphérique dans les neuropathies inflammatoires. L'agression immunitaire cible certains segments nerveux plus que d'autres (Lewis et Sumner, 1982). Ainsi, compte tenu de l'hétérogénéité de la démyélinisation et du niveau de sévérité variable selon les patients, les valeurs médianes obtenues dans ces atteintes nerveuses apparaissent moins pathologiques.

En conclusion, les altérations de la conduction observées dans les groupes et sous-groupes pathologiques sont conformes aux profils électrophysiologiques attendus. Les patients inclus dans cette étude répondent par ailleurs aux critères diagnostiques établis pour chacune des pathologies (Sejvar *et al.*, 2011b ; *Joint Task Force of the EFNS and the PNS*, 2010 ; Van den Bergh *et al.*, 2021).

IV. Courbe stimulus-réponse et iMAX

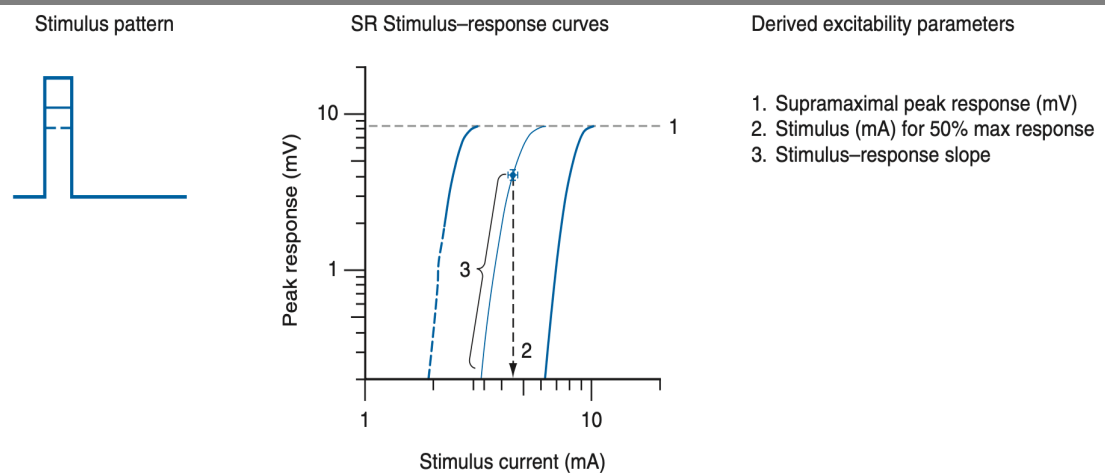


FIGURE 15-2 ■ Stimulus-response behavior of the axonal membrane: derivation of the stimulus-response curve, with the stimulus pattern depicted on the left. Middle: Stimulus-response curve plotted as the current required to achieve peak response. The responses to hyperpolarization are shifted to the right (higher stimulus strength), and with depolarization are shifted to the left (lower stimulus intensity).

A. Introduction

Lorsque nous avons commencé à nous intéresser à l'excitabilité nerveuse, nous avons voulu mettre en place un outil simple, rapide, utilisable en tout point du système nerveux périphérique permettant de quantifier cette excitabilité. Nous avons donc développé l'iMAX, une approche dérivée de la courbe stimulus-réponse. **L'iMAX est défini comme l'intensité de stimulation juste nécessaire pour obtenir un PAGM maximal.** Afin de voir si cet outil était (1) fiable et (2) permettait de mettre en évidence des troubles de l'excitabilité, nous avons réalisé une première étude multicentrique qui a été publiée en 2022 dans *Clinical Neurophysiology* (Tyberghein *et al.*, 2022). Cette étude a été menée en collaboration avec quatre centres universitaires : Liège, Nice, Marseille et Fraiture. Elle a inclus 28 sujets sains et 32 patients atteints de neuropathies périphériques, répartis comme suit : quatre neuropathies axonales, huit SGBd, treize PIDC et sept CMT1A. Chez les sujets sains, les paramètres ont été mesurés à deux reprises, avec un intervalle minimum de 24 heures entre les tests, à l'aveugle par rapport aux résultats du premier test. Ces analyses ont confirmé la fiabilité de l'iMAX, en révélant une absence de différences significatives entre les différents centres et entre les deux mesures réalisées dans un même centre. Chez les patients atteints de neuropathies périphériques, l'iMAX a démontré sa capacité à détecter des altérations de l'excitabilité nerveuse. En effet, une augmentation des paramètres de la procédure iMAX a été observée dans toutes les neuropathies étudiées, avec une intensité plus marquée dans les formes démyélinisantes (**Figure 20**). Notamment, les patients atteints d'une neuropathie de type CMT1A présentaient une atteinte diffuse et homogène de l'excitabilité (touchant l'ensemble des paramètres et des nerfs), tandis que les patients avec une PIDC montraient des atteintes plus hétérogènes. Cette étude préliminaire confirmait que la méthode iMAX était reproductible, capable d'identifier des anomalies de l'excitabilité nerveuse et utile pour distinguer une population saine d'une population atteinte de neuropathie démyélinisante. L'étude actuelle, monocentrique, a été réalisée sur un échantillon plus large de sujets contrôles sains ($n = 50$), et sur des groupes pathologiques plus diversifiés, avec un tropisme préférentiel pour les neuropathies démyélinisantes.

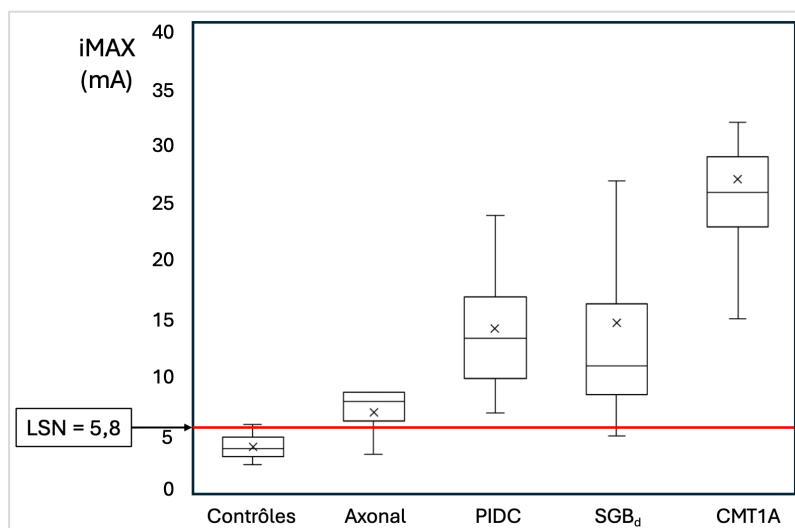


Figure 20. *Box plot* comparant les résultats de l'iMAX enregistré sur le nerf médian. Contrôles = volontaires sains (n = 28) ; Axonal = neuropathies axonales (n = 4), PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire chronique (n = 13) ; SGB_d = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant (n = 8) ; CMT1a = maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A (n = 7) ; LSN = limite supérieure de la normale (P95).

B. Matériel et Méthode

1. Population

La population étudiée est décrite à la page 40. Pour rappel, 50 sujets contrôles sains et trois groupes de patients ont été étudiés : CMT (n = 16), SGB (n = 17) et NIDC (n = 13). À partir de ces groupes, cinq sous-groupes ont été définis : contrôles (n = 50), CMT1A (n = 14), PIDC (n = 6), NMM (n = 6) et SGB_d (n = 15).

2. Méthodologie

a) Appareil d'ENMG conventionnel

Quatre paramètres ont été étudiés avec l'appareillage d'ENMG conventionnel (KEYPOINT® G3) : le seuil minimal, l'iUP, l'iMAX et la pente de la droite entre la valeur seuil et l'iMAX. **Le seuil minimal correspond à l'intensité minimale de stimulation évoquant une réponse motrice dont l'amplitude est au moins de 0,1 mV.** L'iUP correspond à l'intensité minimale de stimulation évoquant une réponse motrice d'amplitude maximale avec une **précision de 1 mA.** L'iMAX correspond à l'intensité minimale de stimulation évoquant une réponse motrice d'amplitude maximale avec une **précision de 0,1 mA.** La pente est mesurée par le coefficient directeur (ou pente) de la droite réunissant le seuil minimal et l'iMAX. Ces paramètres ont été étudiés sur trois nerfs : le nerf médian, le nerf ulnaire et le nerf fibulaire.

Nous ne voulions pas limiter notre étude au nerf médian, comme souvent dans la littérature. Nos travaux préliminaires avaient d'ailleurs montré tout l'intérêt de documenter le caractère plus ou

moins diffus des troubles de l'excitabilité (Tyberghein *et al.*, 2022). D'autre part, notre protocole se devait de ne pas excéder une certaine longueur. Trois nerfs, à des endroits superficiels de leur trajet, semblaient constituer un bon compromis. Le choix des sites de stimulation s'est porté en premier lieu sur le nerf médian au poignet. En effet, les données d'excitabilité rapportées dans la littérature concernent le plus souvent ce site de stimulation nerveuse. Afin de documenter des troubles de l'excitabilité plus proximaux, nous avons opté pour le nerf ulnaire au coude et pour le nerf fibulaire au genou. Le risque, aux membres inférieurs, était d'être limité par la perte axonale motrice longueur-dépendante, avec pour conséquence des réponses motrices distales d'amplitude très réduites ou absentes. Aussi, les enregistrements sur le muscle tibial antérieur ont été préférés à ceux sur le muscle court extenseur des orteils.

Comme pour les mesures classiques de conduction, la stimulation nerveuse était réalisée avec un stimulateur bipolaire de surface à tampons-feutres de 7 mm de diamètre avec 23 mm entre la cathode et l'anode (Natus, 9013L0362). La cathode était placée au poignet (2 cm proximale par rapport au pli palmaire distal du poignet) pour le nerf médian, juste au-dessus de l'épicondyle médial pour le nerf ulnaire et dans la zone latérale du pli de flexion du genou (creux poplité) pour le nerf fibulaire. L'anode était située proximale. La détection des réponses motrices était réalisée à l'aide d'électrodes autocollantes au niveau des muscles court abducteur du pouce, abducteur du 5^e doigt et tibial antérieur comme décrit au niveau de la page 52 (mesures classiques de conduction). Pour chacun des nerfs, la procédure nécessitait 40 à 50 stimulations avec une fréquence inférieure à 1 Hz.

La question s'est posée du choix de la durée de la stimulation nerveuse. Cappelen-Smith *et al.* (2001) avaient montré que les différences entre groupes contrôle et PIDC étaient plus marquées avec une durée de stimulation de 0,2 ms (plutôt que 1 ms). Cependant, nous souhaitons développer un outil qui serait applicable au plus grand nombre possible de patients, y compris à des patients avec un trouble très sévère de l'excitabilité. Le risque en choisissant 0,2 ms de durée de stimulation était d'être trop souvent limité par la machine elle-même, qui ne peut pas délivrer des chocs de plus de 100 mA. Une durée de stimulation de 1 ms a donc été choisie pour disposer de la charge maximale délivrable par la machine d'ENMG.

Une fois les électrodes positionnées, la procédure proprement dite (*UP-DOWN-UP*) pouvait débuter. Dans un premier temps, nous recherchions le **SEUIL minimal** en déplaçant très légèrement le stimulateur par rapport au point de stimulation théorique, afin de trouver le site où une réponse motrice de 0,1 mV était évocable de façon reproductible avec l'intensité la plus

faible possible. Lorsque le seuil était déterminé, la position du stimulateur ne devait plus bouger. L'intensité était ensuite augmentée par incréments de 1 mA (*UP*) jusqu'à ce que l'amplitude de la réponse motrice n'augmente plus = **iUP** (mA). L'intensité était ensuite augmentée de 50 %, pour vérifier que l'amplitude de la réponse motrice restait inchangée. L'intensité était ensuite diminuée par décréments de 0,1 mA (*DOWN*), à partir de l'intensité maximale précédemment déterminée, jusqu'à obtenir une réduction de l'amplitude motrice. Enfin, l'intensité était augmentée à nouveau par incréments de 0,1 mA (*UP*) jusqu'à obtenir l'amplitude maximale précédemment déterminée = **iMAX** (mA).

Pour le nerf médian au poignet, la procédure iMAX a également été réalisée avec une stimulation monopolaire par électrodes de surface autocollantes (Spes Medica Srl DENIB05026). La cathode était située à 2 cm du pli palmaire distal du poignet et l'anode au dos du poignet.

La pente de la droite entre le seuil minimal et l'iMAX était ensuite calculée (**Figure 21**). Il s'agissait d'approcher de façon simplifiée et rapide la pente de la courbe stimulus-réponse de forme sigmoïde (**Figure 7**).

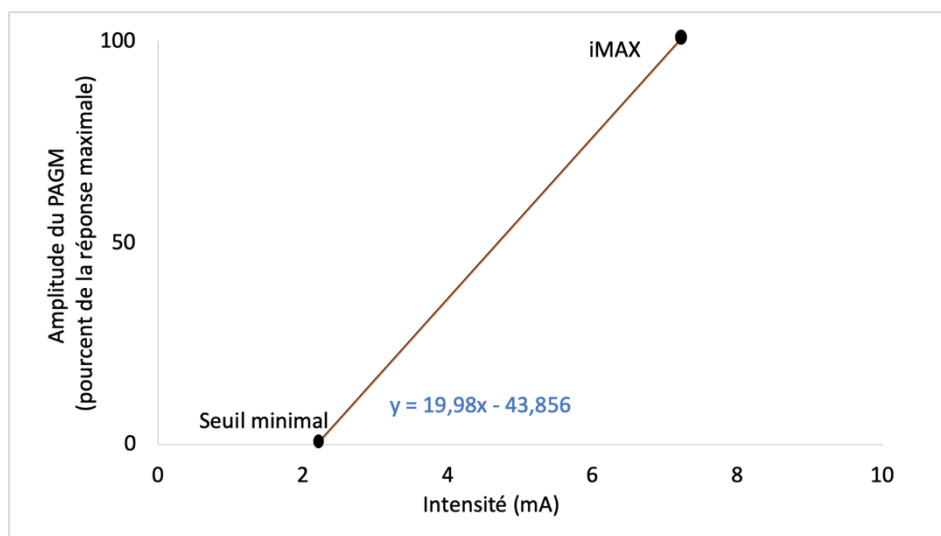


Figure 21. Calcul de la pente de la courbe stimulus-réponse à partir des données de la procédure iMAX chez un sujet contrôle sain. Dans cet exemple, le seuil minimal était de 2,2 mA et l'iMAX de 7 mA. La pente était déterminée par l'équation de la courbe reliant les deux points, soit ici 19,98 %/mA.

b) Appareil de poursuite de seuil

Au début du protocole TRONDNF, le nerf médian était stimulé par des chocs d'intensité croissante (durée des stimuli = 1 ms), jusqu'à atteindre une stimulation supramaximale. Une fois cette intensité déterminée, l'appareil générait automatiquement une courbe stimulus-réponse, en diminuant progressivement l'intensité de stimulation jusqu'à la disparition complète du PAGM (**Annexe 6**). Deux paramètres étaient extraits de cette courbe : l'i50 et la pente. Cette dernière était calculée automatiquement selon la formule suivante : (moyenne des stimuli correspondant

à 75 ± 5 % du maximum – moyenne des stimuli correspondant à 25 ± 5 % du maximum) ÷ moyenne des stimuli correspondant à 50 ± 5 % du maximum. L'i50 était l'intensité nécessaire pour obtenir une réponse dont l'amplitude correspondait à 50 % de l'amplitude maximale.

Les électrodes utilisées étaient de type électrodes de surface autocollantes (Spes Medica Srl DENIB05026). Le placement des électrodes était le suivant : cathode à 2 cm du pli palmaire distal du poignet et anode à 8 cm proximale par rapport à la cathode (bord latéral de l'avant-bras) ; E1 sur le muscle court abducteur du pouce et E2 au dos de la première phalange du pouce.

C. Résultats

1. Sujets volontaires sains

a) Appareil d'ENMG conventionnel

Les résultats des seuils minimaux, de l'iUP, de l'iMAX et de la pente entre seuil minimal et iMAX, pour les trois nerfs, chez les sujets volontaires sains sont présentés dans le **Tableau 10**. Les percentiles P5 et P95 indiquent les limites inférieure et supérieure de la normale. Les données relatives au nerf ulnaire ont été exclues chez deux sujets en raison d'une neuropathie tronculaire bilatérale au niveau des coudes. Par ailleurs, chez sept sujets atteints d'un syndrome du canal carpien du côté dominant, le nerf médian controlatéral a été étudié.

Tableau 10. Données des paramètres obtenus par la procédure iMAX chez les 50 sujets contrôles du côté dominant avec les limites de normalité établies par la méthode des percentiles (P5, P95).

Paramètres	Moyenne	ET	CV (%)	Médiane	EIQ	P5	P95
Nerf médian (n=50)							
Pente (%/mA)	55,9	29,4	53	49	44,8	22,5	110,0
Seuil minimal EF (mA)	1,7	0,6	36	1,6	0,7	0,9	2,8
iUP EF (mA)	4,4	1,5	34	4,0	2,0	2,0	7,0
iMAX EF (mA)	4,0	1,4	36	3,9	2,0	1,9	6,7
Seuil minimal EC (mA)	3,6	1,1	29	3,5	1,6	2,3	5,5
iUP EC (mA)	7,9	2,0	26	8,0	3,0	5,0	11,6
iMAX EC (mA)	7,6	2,1	28	7,5	2,9	4,7	11,3
Nerf ulnaire (n=48)							
Pente (%/mA)	26,7	10,3	39	25,0	11,5	15,0	46,3
Seuil minimal (mA)	1,6	0,4	26	1,6	0,6	1,1	2,3
iUP (mA)	6,1	1,5	25	6,0	2,0	4,0	9,0
iMAX (mA)	5,8	1,5	27	5,7	1,9	3,7	8,7
Nerf fibulaire (n=50)							
Pente (%/mA)	29,7	11,4	38	27,0	12,5	17,4	53,0
Seuil minimal (mA)	1,7	0,7	41	1,6	0,6	1,0	2,8
iUP (mA)	5,8	1,6	28	6,0	2,0	3,5	8,6
iMAX (mA)	5,4	1,6	30	5,4	2,5	3,0	8,3

ET = écart type ; CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile ; P5 = percentile 5 ; P95 = percentile 95 ; EF = électrodes-feutres ; EC = électrodes collantes.

b) Appareil de poursuite de seuil

Les résultats de la courbe stimulus-réponse avec l'appareillage de poursuite de seuil chez les sujets volontaires sains sont décrits dans le **Tableau 11**.

Tableau 11. Données des paramètres de la courbe stimulus-réponse avec l'appareillage de poursuite de seuil chez les 50 sujets contrôles sains.

Paramètres	Moyenne	ET	CV (%)	Médiane	EIQ
i50 (mA)	4,80	1,80	38	4,31	2,31
Pente	5,06	0,95	19	4,98	1,00

ET = écart type, CV = coefficient de variation, EIQ = écart interquartile.

c) Dépendance des paramètres d'excitabilité aux mesures biométriques

L'analyse de corrélation entre les paramètres biométriques d'une part, et les paramètres d'excitabilité établis par la procédure iMAX d'autre part, révélait de nombreuses associations entre variables. L'intensité de ces relations restait faible (r_p entre 0,10 et 0,30) à modérée (r_p entre 0,30 et 0,50). Les corrélations les plus élevées étaient observées entre l'âge et le seuil minimal mesuré avec des électrodes-feutres pour le nerf médian ($r_p = 0,49$), et entre le poids et le seuil mesuré avec des électrodes-feutres pour le nerf fibulaire ($r_p = 0,50$).

De manière à déterminer s'il serait utile de tenir compte de l'âge et/ou du poids dans l'établissement des valeurs normatives concernant les paramètres d'excitabilité établis par la procédure iMAX, une analyse de régression multiple de type *stepwise* a été réalisée en introduisant dans les modèles l'âge et le poids (**Tableau 12**). Il s'avérait que l'âge n'était jamais retenu dans les modèles testés comme variable influençant significativement la variabilité des paramètres d'excitabilité. En revanche, le poids influençait positivement l'ensemble des valeurs de seuil minimal mesurées sur les trois nerfs et dans une moindre mesure les valeurs d'iUP et d'iMAX pour les nerfs médian (électrodes collantes uniquement) et fibulaire.

Tableau 12. Analyse de régression multiple chez les sujets volontaires sains (n = 50).

Paramètres	Intercept	Coefficient de régression (p)		Paramètres	Intercept	Coefficient de régression (p)	
		Âge	Poids			Âge	Poids
Nerf médian (n = 50)				Nerf ulnaire (n = 48)			
Pente		NS	NS	Pente		NS	NS
Seuil EF	-0,1515	NS	0,0259 (0,0001)	Seuil EF	0,6191	NS	0,0142 (0,0022)
iUP EF		NS	NS	iUP EF		NS	NS
iMAX EF		NS	NS	iMAX EF		NS	NS
Seuil EC	0,8845	NS	0,0384 (0,0012)	Nerf fibulaire (n = 50)			
iUP EC	3,3193	NS	0,0638 (0,0057)	Pente	NS	NS	NS
iMAX EC	2,7718	NS	0,0666 (0,0049)	Seuil EF	-0,2668	NS	0,0273 (0,0004)
				iUP EF	1,3031	NS	0,0616 (0,0004)
				iMAX EF	0,9348	NS	0,0625 (0,0005)

EC = électrodes collantes ; EF = électrodes-feutres ; NS = non statistiquement significatif.

2. Sujets présentant une neuropathie périphérique

a) Appareil d'ENMG conventionnel

Les données de la procédure iMAX (pente, seuil minimal, iUP et iMAX) pour les différents sous-groupes sont présentées dans le **Tableau 13**. Une différence significative était observée entre les cinq sous-groupes à l'analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis) pour tous les paramètres étudiés et pour les trois nerfs. Les résultats des sous-groupes seront également présentés sous forme de graphique à la **Figure 23A**.

Tableau 13. Données de la procédure iMAX, médiane (EIQ), pour les cinq sous-groupes avec comparaison de ceux-ci par l'analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis).

Paramètres	CMT1A (n = 14)	NMM (n = 6)	PIDC (n = 6)	SGBd (n = 15)	Contrôle (n = 50)	Kruskal- Wallis <i>p</i>
Nerf médian						
Pente (%/mA)	8,5 (3,5)	28,0 (21,0)	13,5 (3,3)	29,5 (24,8) (n = 14)	49,0 (44,8)	< 0,0001
Seuil EF (mA)	4,60 (2,15)	2,05 (1,03)	3,70 (3,20)	2,05 (1,03) (n = 14)	1,60 (0,65)	< 0,0001
IUP EF (mA)	17,00 (4,25)	6,00 (2,25)	12,50 (4,00)	6,00 (3,00)	4,00 (2,00)	< 0,0001
iMAX EF (mA)	16,75 (3,50)	5,10 (2,50)	11,95 (4,50)	5,70 (4,25)	3,90 (2,00)	< 0,0001
Seuil EC (mA)	9,00 (9,73)	3,50 (0,50) (n = 5)	8,30 (7,03)	3,70 (1,38) (n = 14)	3,50 (1,60) (n = 49)	< 0,0001
IUP EC (mA)	32,00 (20,75)	13,00 (6,00) (n = 5)	19,50 (18,00)	11,00 (7,75) (n = 14)	8,00 (3,00) (n = 49)	< 0,0001
IMAX EC (mA)	32,00 (19,55)	12,80 (5,70) (n = 5)	18,90 (18,58)	10,60 (7,88) (n = 14)	7,50 (2,90) (n = 49)	< 0,0001
Nerf ulnaire						
Pente (%/mA)	5,5 (4,8)	29,0 (11,0) (n = 5)	11,0 (9,5)	18,0 (8,0) (n = 13)	25,00 (11,5) (n = 48)	< 0,0001
Seuil (mA)	5,20 (4,63)	1,60 (0,30) (n = 5)	3,15 (1,55)	1,90 (0,90) (n = 13)	1,55 (0,60) (n = 48)	< 0,0001
iUP (mA)	25,00 (19,25)	6,00 (2,00) (n = 5)	12,00 (6,50)	7,00 (4,00) (n = 13)	6,00 (2,00) (n = 48)	< 0,0001
iMAX (mA)	24,60 (19,55)	5,50 (1,80) (n = 5)	12,00 (6,13)	6,90 (3,35) (n = 13)	5,70 (1,93) (n = 48)	< 0,0001
Nerf fibulaire						
Pente (%/mA)	5,0 (3,5)	14,0 (9,0) (n = 5)	10,0 (6,5)	20,0 (14,0) (n = 13)	27,00 (12,75)	< 0,0001
Seuil (mA)	7,95 (8,40)	1,50 (0,90) (n = 5)	2,60 (0,95)	2,30 (1,00) (n = 13)	1,60 (0,60)	< 0,0001
iUP (mA)	32,00 (20,00)	10,00 (4,00) (n = 5)	12,50 (6,75)	8,00 (6,00) (n = 13)	6,00 (2,00)	< 0,0001
iMAX (mA)	31,60 (20,05)	9,60 (3,60) (n = 5)	12,45 (7,10)	7,80 (5,80) (n = 13)	5,35 (2,48)	< 0,0001

CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A, SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant, PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, NMM = neuropathie motrice multiple, EF = électrodes-feutres, EC = électrodes collantes, EIQ = écart interquartile.

Le **Tableau 14** détaille les comparaisons des sous-groupes deux à deux par le test post-hoc DSCF. Comparés au groupe contrôle, le sous-groupe CMT1A et le sous-groupe PIDC montraient des différences significatives sur l'ensemble des paramètres de la procédure iMAX. En revanche, le sous-groupe NMM ne présentait presque aucune différence significative par rapport au groupe

contrôle (à l'exception de l'iMAX sur le nerf fibulaire). Concernant le sous-groupe SGBd, des différences significatives étaient observées pour les nerfs médian et fibulaire, mais pas pour le nerf ulnaire.

Lors de la comparaison des sous-groupes CMT1A et PIDC entre eux, des différences significatives étaient observées au niveau du nerf fibulaire. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée pour les nerfs médian et ulnaire, bien que les valeurs de seuil, d'iMAX et d'iUP fussent globalement plus élevées, et les valeurs de pente plus faibles, dans le groupe CMT1A.

Tableau 14. Comparaison des sous-groupes deux à deux par la méthode Dwass, Steel, Critchlow-Fligner.

Paramètres	Contrôle vs CMT1A	Contrôle vs SGBd	Contrôle vs PIDC	Contrôle vs NMM	CMT1A vs SGBd	CMT1A vs PIDC	CMT1A vs NMM	SGBd vs PIDC	SGBd vs NMM	PIDC vs NMM
Nerf médian										
Pente (%/mA)	< 0,0001	NS	0,0030	NS	0,0117	NS	NS	NS	NS	NS
Seuil EF (mA)	< 0,0001	NS	0,0048	NS	0,0033	NS	0,0128	NS	NS	NS
iUP EF (mA)	< 0,0001	0,0099	0,0007	NS	0,0017	NS	0,0165	NS	NS	NS
iMAX EF (mA)	< 0,0001	0,0045	0,0009	NS	0,0023	NS	0,0149	NS	NS	NS
Seuil EC (mA)	< 0,0001	NS	0,0012	NS	0,0026	NS	0,0105	NS	NS	NS
iUP EC (mA)	< 0,0001	0,0153	0,0008	NS	0,0020	NS	NS	NS	NS	NS
iMAX EC (mA)	< 0,0001	0,0105	0,0009	NS	0,0018	NS	NS	NS	NS	NS
Nerf ulnaire										
Pente (%/mA)	< 0,0001	NS	NS	NS	0,0039	NS	NS	NS	NS	NS
Seuil (mA)	< 0,0001	NS	0,0010	NS	0,0004	NS	0,0104	NS	NS	0,0485
iUP (mA)	< 0,0001	NS	0,0038	NS	0,0006	NS	0,0164	NS	NS	NS
iMAX (mA)	< 0,0001	NS	0,0066	NS	0,0005	NS	0,0142	NS	NS	NS
Nerf fibulaire										
Pente (%/mA)	< 0,0001	NS	0,0071	NS	0,0008	NS	0,0251	NS	NS	NS
Seuil (mA)	< 0,0001	0,0381	0,0278	NS	0,0004	0,0048	0,0104	NS	NS	NS
iUP (mA)	< 0,0001	0,0307	0,0023	NS	0,0002	0,0217	0,0104	NS	NS	NS
iMAX (mA)	< 0,0001	0,0175	0,0034	0,0485	0,0002	0,0219	0,0104	NS	NS	NS

CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; EF = électrodes-feutres ; EC = électrodes collantes ; NS = non statistiquement significatif.

Il convient de noter que de nombreux patients du groupe CMT1A présentaient des valeurs qui dépassaient les valeurs les plus pathologiques observées dans le groupe PIDC. Prenons l'exemple des valeurs d'iMAX pour les trois nerfs étudiés. Dans le groupe PIDC, les valeurs maximales étaient de 15,7 mA pour le nerf médian, 23 mA pour le nerf ulnaire et 20 mA pour le nerf fibulaire. Dans le sous-groupe des 14 patients avec un CMT1A, respectivement dix (nerf

médian), huit (nerf ulnaire) et douze (nerf fibulaire) patients présentaient des valeurs supérieures aux valeurs maximales mesurées dans le groupe PIDC. Toutefois, il demeurait difficile de définir une valeur seuil (*cut-off*) pour discriminer PIDC et CMT1A. En revanche, lorsque les sous-groupes NMM et PIDC étaient regroupés sous l'appellation NIDC, une différence significative émergeait entre ce groupe et le groupe CMT, et ce pour l'ensemble des nerfs étudiés. Les résultats par groupe sont illustrés dans la **Figure 22** (*box plots*).

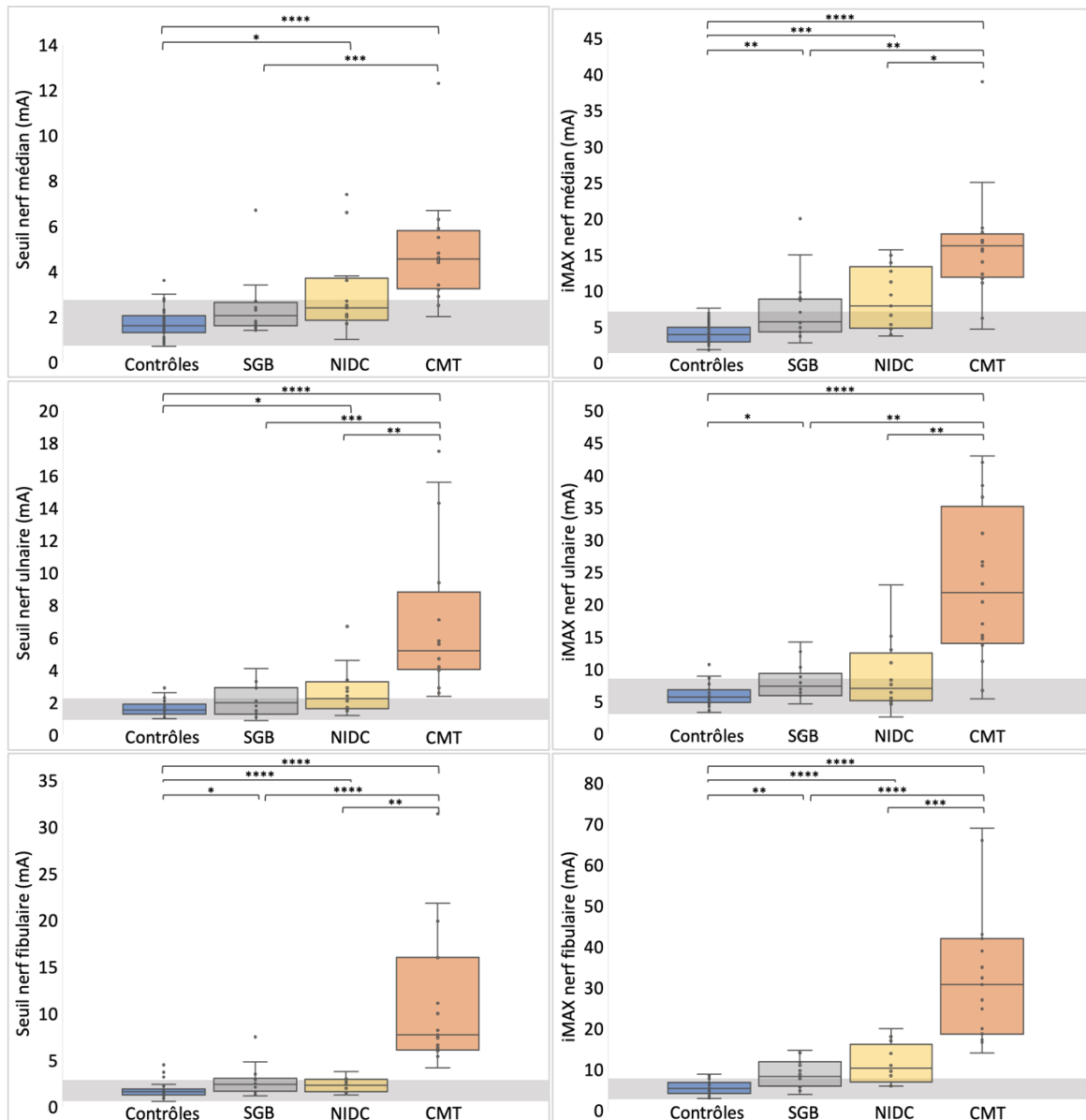


Figure 22. *Box plots* présentant les résultats des paramètres seuil minimal et iMAX pour les trois nerfs (médian, ulnaire et fibulaire) pour les quatre groupes. La zone grisée représente les percentiles P5 et P95 du groupe contrôle. Contrôles (n = 50) = sujets contrôles sains ; CMT (n = 16) = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB (n = 17) = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC (n = 13) = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique. * : p < 0,05 ; ** : p < 0,01 ; *** : p < 0,001 ; **** : p < 0,0001

Le pourcentage de patients qui étaient en dehors des normes, pour les paramètres pente, seuil minimal et iMAX, a été calculé grâce aux valeurs de référence définies précédemment. La proportion de patients présentant une anomalie simultanée des trois paramètres sur l'ensemble des trois nerfs a ensuite été déterminée. Dans le sous-groupe CMT1A, 79 % des patients présentaient une anomalie des trois paramètres sur les trois nerfs. En revanche, cette proportion n'était que de 17 % dans le sous-groupe PIDC, et de 0% dans les sous-groupes SGB et NMM (Tableau 15).

Tableau 15. Pourcentage d'anomalies des paramètres pente, seuil minimal et iMAX par groupe et par sous-groupe.

Groupe Sous-groupe	Paramètres	Nerf médian EF	Nerf médian EC	Nerf ulnaire	Nerf fibulaire	Pente, seuil et iMAX anormaux aux 3 points de stimulation
CMT (n = 16)	Pente	87,5	/	81,3	100	75,0
	Seuil	81,3	81,3	100	100	
	iMAX	87,5	93,8	87,5	100	
CMT1A (n = 14)	Pente	92,9	/	92,9	100	78,6
	Seuil	85,7	85,7	100	100	
	iMAX	92,9	100	92,9	100	
SGB (n = 17)	Pente	43,8	/	30,8	42,9	0,0
	Seuil	18,8	13,3	13,3	21,4	
	iMAX	47,1	40,0	35,7	50,0	
SGBd (n = 15)	Pente	42,9	/	30,8	38,5	0,0
	Seuil	14,3	14,3	7,7	15,4	
	iMAX	46,7	42,9	38,5	46,2	
NIDC (n = 13)	Pente	61,5	/	33,3	75,0	7,7
	Seuil	30,8	41,7	41,7	8,3	
	iMAX	61,6	75,0	33,3	66,7	
PIDC (n = 6)	Pente	100	/	66,6	83,3	16,7
	Seuil	66,7	83,3	83,3	16,7	
	iMAX	100	100	66,7	83,3	
NMM (n = 6)	Pente	16,7	/	0,0	60,0	0,0
	Seuil	0,0	0,0	0,0	0,0	
	iMAX	33,3	60,0	0,0	40,0	

EF = électrodes-feutres ; EC = électrodes collantes ; CMT= maladie de Charcot-Marie-Tooth ; SGB(d) = syndrome de Guillain-Barré (démýélinisant) ; NIDC = neuropathie inflammatoire démýélinisante chronique ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démýélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

Un test Chi-Carré d'indépendance a été réalisé pour vérifier si les différences de distribution des anomalies de la procédure iMAX entre les sous-groupes étaient statistiquement significatives. Ce test s'est avéré très significatif ($p < 0,0001$) (Tableau 16).

Tableau 16. Présence (Oui) ou pas (Non) d'une anomalie des trois paramètres d'excitabilité étudiés par la procédure iMAX (pente, seuil minimal et iMAX) aux trois sites de stimulation, avec comparaison des sous-groupes par un test Chi-Carré d'indépendance.

Paramètres	Catégories	CMT1A	SGBd	PIDC	NMM	Chi-Carré <i>p</i> (Phi)
Trois paramètres pathologiques aux 3 sites	Oui	11	0	1	0	< 0,0001 (0,79)
	Non	3	15	5	6	

CMT1A = Charcot-Marie-Tooth de type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; Phi = taille de l'effet (d'autant plus grand qu'il est proche de 1).

Dans l'analyse des cas isolés, inclus dans les groupes et exclus des sous-groupes, les données étaient contrastées (**Figure 23B**). Les anomalies étaient diffuses pour le CMT1H, à l'exception de la pente pour le nerf ulnaire. Les paramètres de la procédure iMAX étaient normaux pour le patient avec un CMT2T. Les deux SGBa montraient des résultats distincts. Dans un cas, il n'y avait pas d'anomalie, tandis que dans l'autre, les anomalies concernaient le nerf médian (pente et iMAX), le nerf ulnaire (seuil) et le nerf fibulaire (pente, seuil et iMAX). Pour le patient avec une MADSAM, les paramètres pour les nerfs médian et ulnaire restaient dans les normes, alors que la pente et l'iMAX étaient hors normes pour le nerf fibulaire.

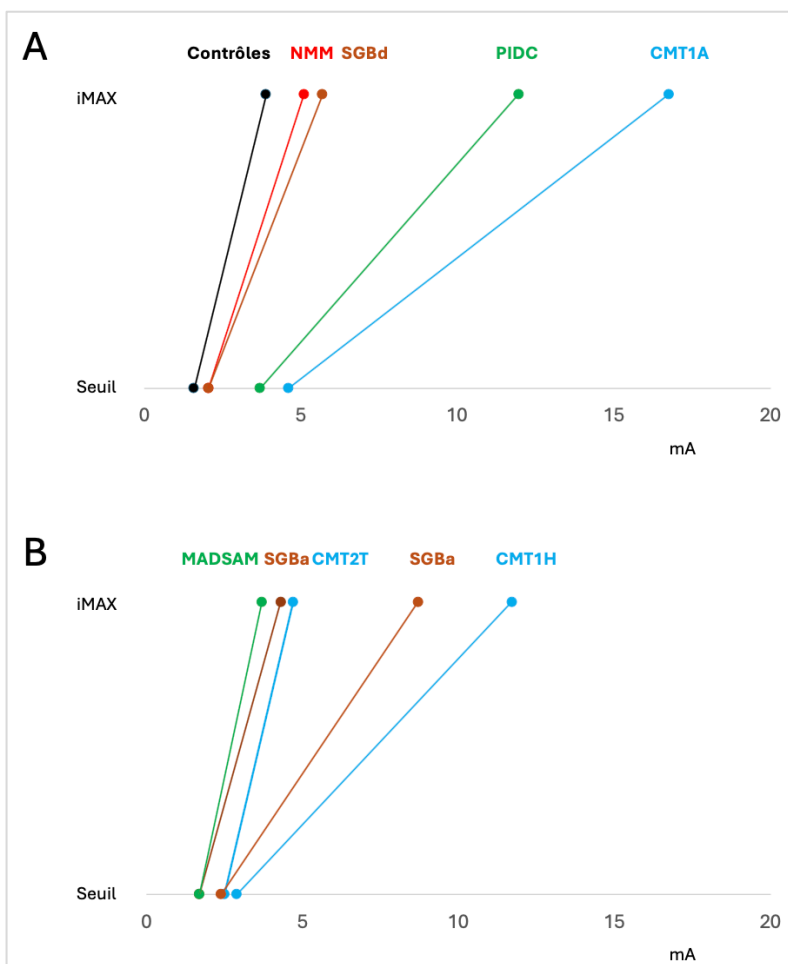


Figure 23. Seuil minimal, iMAX et pente sur le nerf médian (A) dans les différents sous-groupes (valeurs médianes) et (B) chez les patients isolés, hors sous-groupes.
CMT = Charcot-Marie-Tooth ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; SGBa = syndrome de Guillain-Barré axonal ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; MADSAM = neuropathie sensitive et motrice démyélinisante acquise multifocale.

b) *Appareil de poursuite de seuil*

L'étude des paramètres de la courbe stimulus-réponse avec l'appareil de poursuite de seuil montrait également une différence significative des paramètres étudiés (pente et i50) entre les cinq sous-groupes (**Tableau 17**). Lorsque l'on comparait les sous-groupes deux à deux, le sous-groupe CMT1A présentait une différence significative de ces deux paramètres (augmentation de l'i50 et diminution de la pente) avec le groupe contrôle. Le groupe PIDC ne se différençait du groupe contrôle que par une augmentation de l'i50 alors que le groupe SGBd présentait une diminution significative de la pente, mais pas d'augmentation de l'i50. Il n'y avait pas de différence significative de ces deux paramètres entre le sous-groupe NMM et le groupe contrôle ni entre les sous-groupes CMT1A et PIDC.

Tableau 17. Paramètres de la courbe stimulus-réponse avec l'appareillage de poursuite de seuil (pente de la courbe et intensité nécessaire pour atteindre 50% de la réponse maximale ou i50), médiane (EIQ), avec comparaison des 5 sous-groupes par une analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis).

Paramètres	CMT1A (n=13)	NMM (n=5)	PIDC (n=6)	SGBd (n=9)	Contrôle (n=50)	Kruskal-Wallis <i>p</i>
Pente	3,07 (1,39)	2,93 (1,60)	3,54 (1,05)	3,32 (1,17)	4,98 (1,00)	< 0,0001
i50 (mA)	17,52 (7,25)	6,84 (1,81)	10,15 (8,45)	6,31 (2,11)	4,31 (2,31)	< 0,0001

EIQ = écart interquartile ; CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

3. Corrélation avec les paramètres classiques de conduction

L'analyse de corrélation entre les paramètres d'excitabilité (seuil minimal, iUP et iMAX) et les mesures classiques de conduction nerveuse (amplitude du PAGM, latence distale motrice, vitesse de conduction et latence des ondes F) sur les trois nerfs, dans les groupes pathologiques, mettait en évidence des relations statistiquement significatives entre ces deux ensembles de variables (**Tableau 18**). Il existait des corrélations modérées à fortes entre les paramètres d'excitabilité et la vitesse de conduction, la latence des ondes F et la latence distale motrice des nerfs médian et ulnaire. La latence distale motrice mesurée sur le muscle tibial antérieur montrait également une corrélation modérée à forte aux paramètres iMAX. En revanche, les amplitudes des PAGM des nerfs médian, ulnaire et fibulaire (au niveau du muscle tibial antérieur) ne présentaient, au mieux, qu'une corrélation faible à modérée avec les paramètres iMAX, voire aucune corrélation dans la plupart des cas.

A l'inverse, les données du nerf fibulaire avec mesure sur le muscle pédieux, montraient une corrélation modérée à forte entre l'amplitude du PAGM et les paramètres iMAX alors que les paramètres latence distale motrice, vitesse de conduction et latence de l'onde F étaient peu corrélés aux paramètres d'excitabilité.

Enfin on retrouvait une forte corrélation entre les paramètres de la procédure iMAX et l'amplitude des réponses sensibles des nerfs sural et radial.

Tableau 18. Coefficients de corrélation de Spearman entre les données de conduction et les paramètres iMAX chez les sujets présentant une neuropathie périphérique.

Paramètres	Nerf médian			Nerf ulnaire			Nerf fibulaire		
	Seuil	iUP	iMAX	Seuil	iUP	iMAX	Seuil	iUP	iMAX
Nerf sural amplitude (n = 43)	-0,59	-0,64	-0,68	-0,69	-0,66	-0,67	-0,80	-0,75	-0,74
Nerf radial amplitude (n = 44)	-0,66	-0,65	-0,69	-0,69	-0,70	-0,74	-0,78	-0,74	-0,74
Nerf fibulaire pédieux (n = 29)									
LDM	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Amplitude PAGM	-0,51	-0,56	-0,57	-0,51	-0,48	-0,51	-0,70	-0,56	-0,55
VCM	NS	NS	NS	-0,43	NS	-0,44	-0,50	-0,53	-0,50
Latence F-M	NS	NS	NS	NS	NS	0,51	NS	0,52	0,48
Nerf fibulaire tibial antérieur (n = 45)									
LDM	0,52	0,57	0,58	0,53	0,60	0,62	0,73	0,70	0,68
Amplitude PAGM	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,46	NS	NS
Nerf médian (n = 46)									
LDM	0,42	0,53	0,55	0,40	0,48	0,50	0,65	0,53	0,53
Amplitude PAGM	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,34	NS	NS
VCM	-0,66	-0,71	-0,69	-0,68	-0,63	-0,62	-0,69	-0,76	-0,76
Latence F-M	0,41	0,47	0,49	0,50	0,53	0,52	0,59	0,61	0,60
Nerf ulnaire (n = 46)									
LDM	0,45	0,64	0,65	0,41	0,50	0,55	0,63	0,50	0,49
Amplitude PAGM	NS	-0,37	-0,37	-0,39	-0,44	-0,48	-0,56	-0,33	-0,32
VCM	-0,66	-0,74	-0,76	-0,67	-0,65	-0,71	-0,74	-0,73	-0,71
Latence F-M	0,61	0,60	0,61	0,74	0,74	0,75	0,72	0,73	0,72

LDM = latence distale motrice, PAGM = potentiel d'action global musculaire, VCM = vitesse de conduction motrice, NS = non statistiquement significatif.

4. Étude de la performance diagnostique

Afin d'évaluer la performance diagnostique des différents paramètres dans la détection des troubles de l'excitabilité au sein des groupes pathologiques, des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) ont été établies à partir des mesures réalisées sur le nerf médian. L'aire sous la courbe (ASC) permettait d'évaluer la performance du modèle. Les valeurs obtenues indiquaient que les paramètres de la procédure iMAX sur le nerf médian permettaient une excellente discrimination ($ASC > 0,9$) entre le groupe CMT et le groupe contrôle (**Tableau 19**). Elles montraient également que ces paramètres assuraient une bonne discrimination ($ASC > 0,8$) entre le groupe NIDC et le groupe contrôle, ainsi qu'une discrimination de niveau acceptable à bon ($ASC > 0,7$) entre le groupe SGB et le groupe contrôle. Le seuil de Youden correspond au

point de la courbe ROC pour lequel la somme de la sensibilité et de la spécificité atteint sa valeur maximale. Ce seuil était plus élevé pour les paramètres iUP et iMAX (et plus bas pour le paramètre pente) dans le groupe CMT, suivi du groupe NIDC, puis du groupe SGB. La courbe ROC pour le paramètre iMAX sur le nerf médian avec électrodes-feutres est reprise en exemple dans la **Figure 24**.

Tableau 19. Étude de la performance diagnostique des paramètres d’excitabilité étudiés sur le nerf médian par les courbes ROC.

Paramètres	Mesure	CMT (n = 16)	NIDC (n = 13)	SGB (n = 17)
Pente (%/mA)	Youden	13,00	25,62	47,57
	ASC	0,953	0,848	0,754
iUP EF (mA)	Youden	12,00	6,00	5,00
	ASC	0,976	0,859	0,782
iMAX EF (mA)	Youden	11,10	6,60	4,30
	ASC	0,975	0,855	0,801
iUP EC (mA)	Youden	18,00	13,00	10,00
	ASC	0,955	0,872	0,803
iMAX EC (mA)	Youden	17,90	12,50	9,00
	ASC	0,954	0,876	0,809

Youden = seuil de la courbe ROC où la somme de la sensibilité et de la spécificité est maximale ; ASC = aire sous la courbe ROC ; CMT = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

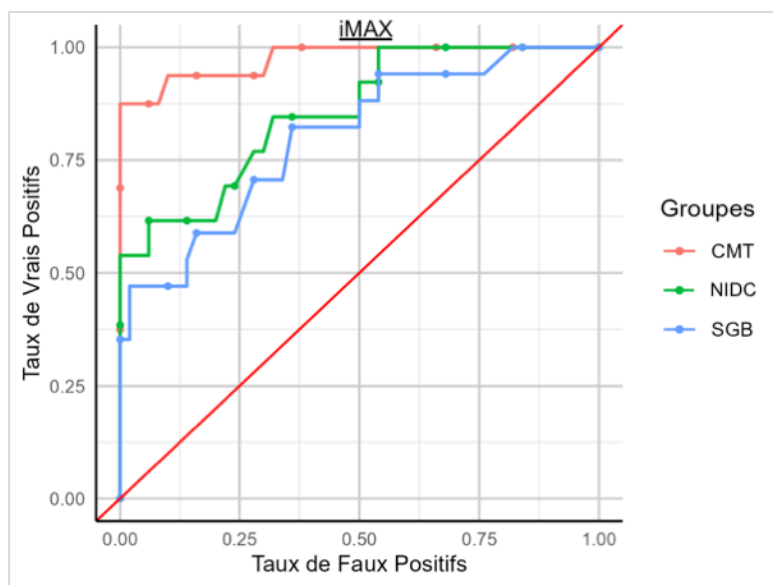


Figure 24. Courbe ROC du paramètre iMAX sur le nerf médian (stimulation par des électrodes-feutres). CMT = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

5. Analyse discriminante canonique

La **Figure 25** illustre l’analyse discriminante canonique réalisée dans les sous-groupes de patients avec une neuropathie périphérique, en incluant dans l’analyse : le seuil, la pente et

l'iMAX du nerf médian ; ainsi que, pour documenter le caractère diffus ou non de l'atteinte, le pourcentage d'anomalies sur les trois paramètres aux trois sites.

Il ressortait de cette illustration que la procédure iMAX discriminait particulièrement bien le sous-groupe NMM des sous-groupes PIDC et CMT1A.

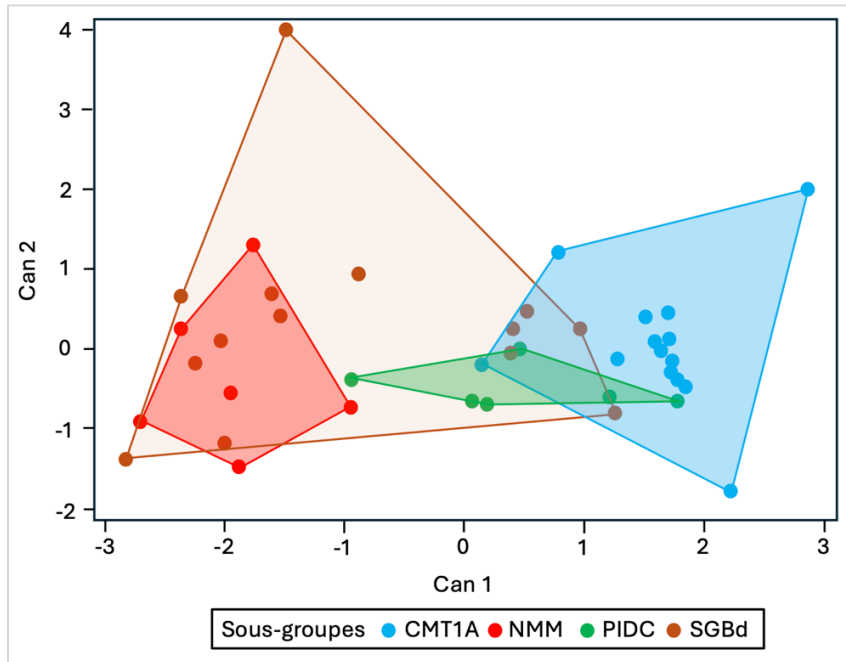


Figure 25. Analyse discriminante canonique des sous-groupes en incluant les paramètres seuil, pente et iMAX du nerf médian + le pourcentage d'anomalies sur les trois paramètres aux trois sites. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

D. Discussion

La procédure iMAX comprenant la mesure d'un seuil minimal, il nous semble utile de nous interroger sur le type d'axones préférentiellement activés par une stimulation électrique de surface. Depuis les travaux de Henneman (1957), nous savons que, lors d'une contraction musculaire volontaire d'intensité croissante, ce sont les petites unités motrices qui sont recrutées en premier. Il s'agit du principe de Henneman, ou principe de recrutement selon la taille (size principle). En revanche, d'après les études sur l'excitabilité nerveuse menées par Erlanger et Gasser (1937), il est classiquement admis que les stimulations électriques sous-maximales des nerfs périphériques activent préférentiellement les axones de grand diamètre, autrement dit les axones suppléant les unités motrices de grande taille. Cependant, ces travaux furent menés *in vitro*. Dans nos conditions d'examen, le gradient électrique diminuant avec l'éloignement par rapport au stimulateur, il est vraisemblable que les axones les plus proches de la source électrique percutanée sont préférentiellement dépolarisés. De plus, des facteurs tissulaires locaux (ex. des vaisseaux sanguins et des travées conjonctives) modifient la résistance au passage du courant

excitateur. Au total, la stimulation électrique de surface n'active probablement pas préférentiellement un type particulier d'unités motrices. C'est d'ailleurs sur la base de cette constatation que les techniques d'estimation du nombre d'unités motrices se sont développées (McComas *et al.*, 1971 ; Wang et Delwaide, 1995).

L'étude préliminaire multicentrique menée sur la procédure iMAX (Tyberghein *et al.*, 2022), a permis de valider ce nouvel outil électrophysiologique (peu de variabilité intercentre et bonne reproductibilité intracentre) et de démontrer sa sensibilité pour mettre en évidence des troubles de l'excitabilité chez des patients avec une neuropathie périphérique. De façon plus spécifique, concernant la reproductibilité intercentre, la procédure iMAX semble meilleure (absence de différence significative entre les quatre centres pour les différents paramètres étudiés) que l'analyse de la courbe stimulus-réponse (Boërio *et al.*, 2008). D'un point de vue pratique, la procédure iMAX est une version simplifiée (seuil minimal, iUP, iMAX) et donc beaucoup plus rapide que la courbe intensité-réponse (i10, i20, i30, i40, i50, i60, i70, i80, i90). Il est donc possible d'étudier plusieurs sites de stimulation chez un même patient (trois sites en une vingtaine de minutes) lors d'une évaluation clinique, afin d'apprécier le caractère diffus ou non des anomalies (Tyberghein *et al.*, 2022).

1. Groupe de sujets sains

Nous avons étudié les paramètres de la procédure iMAX chez 50 sujets sains (entre 23 et 75 ans, âge moyen = 44,5 ans) répartis en cinq catégories d'âge avec le même nombre d'hommes que de femmes dans chaque catégorie.

L'étude de corrélation entre les paramètres iMAX et les paramètres biométriques révèle que les corrélations les plus élevées concernent l'âge et le poids. De manière à déterminer s'il serait utile de tenir compte de l'âge et/ou du poids dans l'établissement des valeurs normatives, une analyse de régression multiple de type *stepwise* a été réalisée. Elle indique que seul le poids permet d'expliquer significativement une partie de la variabilité des paramètres de la procédure iMAX. Tenant compte de la relation entre l'IMC et l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané (Ludescher *et al.*, 2011), l'augmentation du seuil minimal mesuré avec des électrodes-feutres en fonction du poids pour les trois nerfs suggère une relation entre l'épaisseur des tissus sous-cutanés et l'intensité de stimulation nécessaire pour atteindre le seuil. Concernant le nerf fibulaire, stimulé au genou, on retrouve également une dépendance entre le poids et les paramètres iMAX et iUP.

Il faut donc tenir compte du poids pour établir les valeurs normatives à partir des données du groupe contrôle.

Pour ne pas compliquer l'expression des valeurs normatives (équations tenant compte du poids), celles-ci sont fournies par les valeurs percentiles P5 et P95 (**Tableau 10**). Néanmoins, les modèles statistiques utilisés pour l'analyse des paramètres de la procédure iMAX, dans les groupes de patients, ont bel et bien été ajustés par rapport au poids (**Tableau 12**).

2. Sujets présentant une neuropathie périphérique

Globalement, nos résultats confirment les données de la littérature concernant l'analyse des courbes intensité-réponse à savoir que les seuils (seuil minimal, iUP et iMAX) sont augmentés et la pente diminuée chez les patients avec un trouble de l'excitabilité des axones moteurs périphériques (**Figure 23A**).

Par ailleurs, les paramètres iMAX et iUP semblent redondants, car ils évoluent systématiquement dans la même direction (**Tableaux 13, 14, 18 et 19**). L'iUP étant plus rapide à obtenir, il pourrait éventuellement remplacer l'iMAX lors d'une évaluation de l'excitabilité en routine. Les paramètres seuil et pente amènent des informations supplémentaires, car ils renseignent sur la répartition des troubles de l'excitabilité. Une pente raide (faible écart entre le seuil et l'iMAX) suggère une distribution homogène, tandis qu'une pente plus faible indique une plus grande variabilité interaxonale (Lefaucheur *et al.*, 2006).

a) CMT & PIDC

C'est dans ces groupes que les anomalies sont les plus sévères, à la fois avec la procédure iMAX et la poursuite de seuil (**Tableaux 13 et 17, Figure 23**), ce qui confirme les données de la littérature (Meulstee *et al.*, 1997 ; Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Nodera *et al.*, 2004 ; Sung *et al.*, 2004 ; Boërio *et al.*, 2010) (**Tableau 20**). En 2016, Parker *et al.*, dans une approche similaire à la nôtre sur les nerfs médian et ulnaire, ont également rapporté une élévation de l'i100 chez les patients présentant une neuropathie démyélinisante de type CMT1 ou PIDC.

Tableau 20. Synthèse des données de la littérature concernant la pente et le seuil de la courbe stimulus-réponse (nerf médian)

Courbe stimulus - réponse				
Références		n	Pente	Seuils
CMT1A	Meulstee <i>et al.</i> , 1997	10	↓	↑
	Nodera <i>et al.</i> , 2004	9	↓	↑
	Parker <i>et al.</i> , 2016	15	/	↑
CMTX	Liang <i>et al.</i> , 2014	9	N	↑
PIDC	Meulstee <i>et al.</i> , 1997	14	↓	↑
	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2001	11	↓	↑
	Sung <i>et al.</i> , 2004	21	↓	↑
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	/	↑
	Parker <i>et al.</i> , 2016	20	/	↑
NMM	Kiernan <i>et al.</i> , 2002	6	↑	↑
	Priori <i>et al.</i> , 2002	18	/	↑
	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2002	5	/	N
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	/	↑
	Kovalchuk <i>et al.</i> , 2020	20	↓	↑
SGBd	Meulstee <i>et al.</i> , 1997	8	N	N
	Kuwabara <i>et al.</i> , 2002	8	↓	↑
	Parker <i>et al.</i> , 2016	13	/	N
	Pyun <i>et al.</i> , 2017	12	N	N

Dans ce mémoire, les anomalies sont significativement plus sévères (**Figure 23**) et plus diffuses (**Tableau 15**) dans le groupe CMT. Dans le sous-groupe CMT1A, 79 % des patients ont une anomalie des 3 paramètres de la procédure iMAX (pente, seuil minimal, iMAX) sur les 3 nerfs étudiés (nerfs médian, ulnaire et fibulaire), *versus* 17 % pour les PIDC, et 0 % pour les SGB et NMM. L'analyse statistique par un Chi Carré d'indépendance dans les sous-groupes montre que ces différences sont fortement significatives ($p < 0,0001$) (**Tableau 16**). Bien que les données cliniques et électrophysiologiques permettent, dans la majorité des cas, de distinguer les neuropathies héréditaires des neuropathies inflammatoires, des erreurs diagnostiques

persistent (Campagnolo *et al.*, 2020). Une étude récente menée sur une cohorte de 1.104 patients atteints de PIDC a ainsi révélé 35 cas de CMT non diagnostiqués, soit 3,2 % des patients (Hauw *et al.*, 2021). Dans ce contexte, la détection de troubles diffus de l'excitabilité par la procédure iMAX pourrait constituer un argument en faveur de la réalisation d'une analyse génétique.

b) SGB

Pour les patients avec un SGBd, les données de la littérature sont divergentes. Pour certains, il n'y avait pas d'anomalie de la courbe intensité-réponse (Meulstee *et al.*, 1997 ; Parker *et al.*, 2016). Pour Kuwabara *et al.* (2002) au contraire, lorsque le nerf médian était stimulé au poignet, les seuils étaient augmentés et la pente diminuée, aussi bien dans les formes démyélinisantes que dans les formes axonales. Nos résultats sont davantage en accord avec les données de Kuwabara *et al.* (2002), en particulier pour les nerfs médian (stimulation au poignet) et fibulaire (stimulation au genou) (**Tableau 14, Figure 23**).

Les anomalies des paramètres de la procédure iMAX sont beaucoup plus focales que chez les patients avec un CMT ou dans une moindre mesure chez les patients avec une PIDC. En effet, aucun patient avec un SGB ne présente une anomalie des trois paramètres de la procédure iMAX sur les 3 nerfs étudiés (**Tableau 15**).

c) NMM

Dans notre étude, les anomalies des paramètres de la procédure iMAX se limitent à la pente (réduction) et à l'iMAX (augmentation) lors de la stimulation du nerf fibulaire au niveau du genou (**Tableau 14**). En revanche, aucune anomalie n'a été observée lors de la stimulation du nerf médian au poignet. Ce constat avait déjà été fait par Cappelen-Smith *et al.* (2002). Toutefois, d'autres travaux faisaient état d'une augmentation des seuils dans cette pathologie (Kiernan *et al.*, 2002a ; Priori *et al.*, 2002 ; Boërio *et al.*, 2010 ; Kovalchuk *et al.*, 2020). Pour ce qui est du paramètre pente, Kovalchuk *et al.* (2020) rapportaient une réduction, tandis que Kiernan *et al.* (2002a) signalaient une augmentation de celui-ci. Les divergences observées sont probablement liées à la taille réduite des échantillons (six patients dans notre étude). Avec un échantillon réduit, il n'est pas possible de rendre compte de la diversité au sein de la pathologie étudiée. Nos patients avec une NMM sont des patients peu sévèrement atteints, stabilisés de longue date par leur traitement. Outre la sévérité de la maladie, plusieurs facteurs peuvent influencer les mesures d'excitabilité nerveuse : le caractère multitrunculaire de l'atteinte, avec des nerfs touchés à des degrés divers, ainsi que le site de stimulation lors de l'étude de l'excitabilité, selon qu'il soit situé directement sous un bloc de conduction, ou non (Kiernan *et al.*, 2002a). Par ailleurs, une élévation de l'i50 (poursuite de seuil) n'a pas davantage été mise en évidence dans notre groupe NMM, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle les divergences enregistrées relèvent principalement d'un biais d'échantillonnage.

3. Comparaison avec la technique de poursuite de seuil

Même si la procédure iMAX et la technique de poursuite de seuil étudient des paramètres semblables de la relation intensité-réponse, ceux-ci ne sont pas identiques, l'iMAX n'est pas l'i50 et les pentes sont calculées de façon très différente. Cela rend délicate la comparaison entre les deux approches.

4. Performance diagnostique évaluée par l'analyse des courbes ROC

L'ASC, indicateur clé de la qualité de discrimination du modèle, révèle des valeurs élevées pour l'ensemble des paramètres, ce qui témoigne de leur pertinence dans un contexte diagnostique. Toutefois, des différences notables apparaissent entre les groupes, avec des ASC systématiquement plus élevées dans le groupe CMT ($> 0,950$ pour tous les paramètres considérés), suggérant une nouvelle fois, une meilleure capacité des paramètres à détecter les anomalies d'excitabilité dans cette pathologie (**Tableau 19**). L'analyse du seuil optimal, défini selon l'indice de Youden, permet une interprétation plus fine de la sensibilité et de la spécificité associées à chaque paramètre. On observe une hiérarchisation des groupes selon les seuils de détection, avec des valeurs plus élevées pour les paramètres iUP et iMAX (et plus basses pour la pente) dans le groupe CMT, suivi du groupe NIDC, puis du groupe SGB.

Dans le même ordre d'idées, l'analyse discriminante canonique (**Figure 25**), met en évidence que le sous-groupe NMM se distingue nettement des sous-groupes PIDC et CMT1A lors de l'étude des paramètres de la procédure iMAX sur le nerf médian.

5. Corrélations avec les paramètres classiques de conduction nerveuse

Les données de la procédure iMAX sont bien corrélées aux paramètres qui évaluent la vitesse de conduction nerveuse (LDM, VCM et latences minimales des ondes F), en particulier des nerfs médian et ulnaire (**Tableau 18**). Ceci suggère que la procédure iMAX pourrait être un bon indicateur indirect de l'intégrité des gaines de myéline.

L'amplitude des réponses motrices des nerfs médian, ulnaire et fibulaire (avec détection sur le muscle tibial antérieur) n'est pas corrélée, ou de façon nettement plus modeste, aux paramètres de la procédure iMAX. Néanmoins, l'amplitude du PAGM enregistré sur le muscle pédieux, ainsi que l'amplitude des réponses sensitives des nerfs sural et radial présentent une corrélation négative de moyenne à forte avec les paramètres de la procédure iMAX.

Paradoxalement, nous interprétons ce résultat comme étant la conséquence de la démyélinisation, et non pas de la perte axonale, et ce pour les raisons suivantes :

- Il est peu probable que les paramètres de la procédure iMAX qui ne sont pas corrélés à l'amplitude des réponses motrices soient par contre dépendants de la perte axonale sensitive.
- Les neuropathies périphériques primitivement démyélinisantes s'accompagnent d'une perte axonale secondaire, touchant préférentiellement les axones sensitifs et les axones moteurs les plus longs, et dont l'importance est proportionnelle à la sévérité de la démyélinisation (Moss *et al.*, 2021).
- L'amplitude des réponses sensibles ne traduit pas uniquement la perte axonale sensitive, mais également la désynchronisation des influx sensitifs liée à la démyélinisation.

6. Conclusion

Dans l'ensemble, ces résultats confirment la pertinence de l'outil iMAX pour évaluer les troubles de l'excitabilité dans les neuropathies démyélinisantes. Les altérations observées sont particulièrement marquées dans les sous-groupes CMT1A et PIDC. L'iMAX présente l'avantage d'être un examen rapide et simple à mettre en œuvre. Il pourrait être appliqué à plusieurs nerfs en routine, ce qui permettrait de distinguer un trouble diffus et homogène de l'excitabilité axonale, d'une atteinte plus hétérogène. Cette approche constitue une aide précieuse dans la détection d'une hypoexcitabilité nerveuse et éventuellement dans le diagnostic différentiel des neuropathies démyélinisantes.

V. Courbe intensité-durée

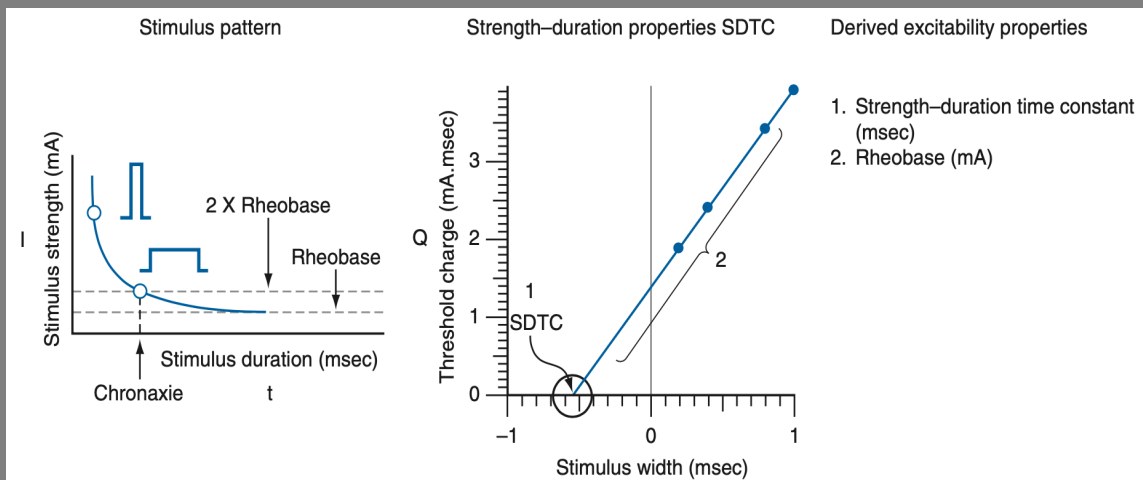


FIGURE 15-3 ■ Strength-duration properties derived from plots of stimulus strength versus stimulus duration, illustrating rheobase as the threshold current required for a stimulus of infinite duration, and chronaxie as the stimulus duration at which the threshold current is twice rheobase (left). Plot of threshold charge versus stimulus width, illustrating the determination of strength-duration time constant using Weiss's Law (middle). Strength-duration time constant can be determined as the negative intercept on the x-axis of the line determined by only two stimulus widths.

Kiernan et Lin, 2012

A. Introduction

L'étude des courbes intensité-durée permet de définir deux paramètres : la rhéobase et la chronaxie. La rhéobase se définit comme étant l'intensité minimale de courant permettant d'évoquer une réponse motrice d'amplitude prédéfinie (cible) lorsque la durée du stimulus est infinie. La chronaxie correspond à la durée du stimulus juste nécessaire pour évoquer la réponse motrice cible lorsque l'intensité de courant est égale à deux fois la valeur de la rhéobase. En pratique, une durée de stimulation de 1 ms est considérée comme étant infinie.

B. Matériel et Méthode

1. Population

La population étudiée est décrite à la page 40. Pour rappel, 50 sujets contrôles sains et trois groupes de patients ont été étudiés : CMT (n = 16), SGB (n = 17) et NIDC (n = 13). À partir de ces groupes, cinq sous-groupes ont été définis : contrôles (n = 50), CMT1A (n = 14), PIDC (n = 6), NMM (n = 6) et SGBd (n = 15).

2. Méthode

Afin de réaliser des courbes mettant en relation l'intensité et la durée de stimulation, nous avons stimulé le nerf médian au poignet avec des durées de stimulation différentes, et nous avons mesuré l'intensité nécessaire pour obtenir le PAGM d'amplitude prédéfinie (cible) pour chacune de ces durées de stimulation. Avec l'appareil d'ENMG conventionnel, deux courbes étaient réalisées avec pour cible une amplitude de réponse motrice (1) égale à 0,1 mV (seuil minimal) et (2) égale à 40 % de l'amplitude maximale (i_{40}). Avec l'appareillage de poursuite de seuil, seule la courbe à l' i_{40} était réalisée.

Le positionnement des électrodes était identique pour les deux appareillages. La stimulation et la détection étaient réalisées via des électrodes de surface autocollantes (Spes Medica Srl DENIB05026) : cathode à 2 cm du pli palmaire distal du poignet et anode à 8 cm proximale par rapport à la cathode ; E1 sur le court abducteur du pouce et E2 au dos de la première phalange du pouce.

a) *Appareil d'ENMG conventionnel*

Le nerf médian était stimulé avec quatre durées de stimulation différentes : 1 ms ; 0,7 ms ; 0,5 ms et 0,2 ms. L'intensité de stimulation nécessaire pour atteindre le seuil minimal (0,1 mV) et l'i40 était mesurée pour chacune des durées de stimulation. En moyenne 30 stimulations étaient nécessaires pour établir chacune des courbes intensité-durée avec une fréquence de stimulation inférieure à 1 Hz.

Ces données une fois acquises étaient transférées dans un fichier Excel. Grâce à l'équation proposée par Weiss (Weiss, 1901), mettant en relation la charge (durée de stimulation multipliée par l'intensité de stimulation) avec la durée de stimulation, la courbe intensité-durée, définie par une fonction hyperbolique, était linéarisée (exemple **Figure 26**).

En effet, dans l'équation de Weiss : $Q = R (t + \tau)$, Q est la charge délivrée [l'intensité de stimulation (I) multipliée par la durée de stimulation (t)], R est la rhéobase et τ est la chronaxie. Cette équation est l'équation d'une droite dont la pente est la rhéobase et le point d'intersection avec l'axe des abscisses correspond à la chronaxie.

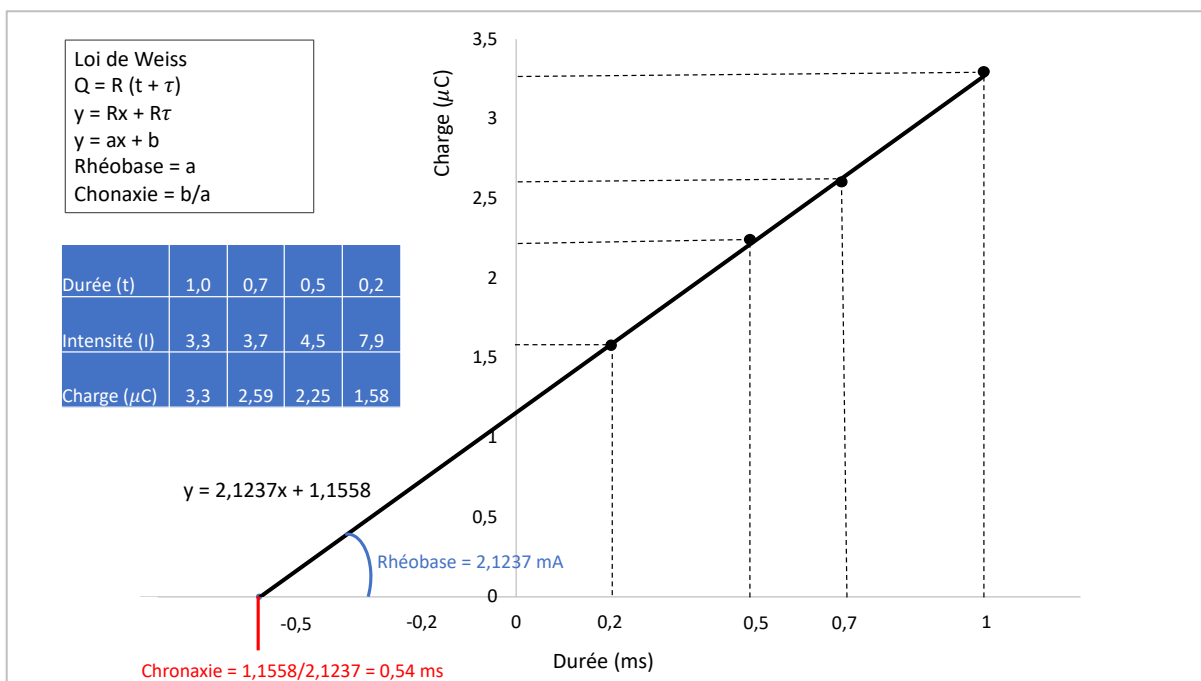


Figure 26. Courbe charge-durée chez un sujet contrôlé sain : relation entre la charge et la durée de stimulation nécessaire pour obtenir une réponse motrice dont l'amplitude était égale à 40 % de la réponse maximale. Dans cet exemple, quatre durées de stimulation ont été testées (1 ms ; 0,7 ms ; 0,5 ms et 0,2 ms). L'intensité nécessaire pour atteindre la cible (40 % de la réponse maximale) avec chacune de ces durées de stimulation était encodée dans un tableau Excel (3,3 mA ; 3,7 mA ; 4,5 mA et 7,9 mA). La charge était calculée en multipliant l'intensité par la durée de stimulation (3,30 μC ; 2,59 μC ; 2,25 μC et 1,58 μC). Selon la loi de Weiss, la pente de cette courbe était la rhéobase (2,12 mA) et le point d'intersection avec l'axe des abscisses correspondait à la chronaxie (0,54 ms).

b) *Appareil de poursuite de seuil*

Avec l'appareillage de poursuite de seuil, le principe était le même. La durée de stimulation était réduite à partir de 1 ms jusqu'à 0,2 ms par étape de 0,2 ms et l'i40 était mesurée pour chacune des durées de stimulation (**Annexe 7**). La courbe mettant en relation la charge et l'intensité de stimulation ainsi que le calcul de la rhéobase et de la chronaxie étaient réalisés de façon automatisée.

C. Résultats

1. Sujets volontaires sains

a) *Appareil d'ENMG conventionnel*

Les données de chronaxie et de rhéobase du groupe contrôle sont reprises dans le **Tableau 21**.

Tableau 21. Données des courbes intensité-durée chez les 50 sujets volontaires sains.

Paramètres		Moyenne	ET	CV (%)	Médiane	EIQ	P5	P95
Rhéobase (mA) n = 50	Seuil	2,29	0,92	40	2,20	1,09	1,27	3,57
	I40	3,09	1,24	40	2,83	1,43	1,80	5,36
Chronaxie (ms) n = 50	Seuil	0,471	0,160	34	0,454	0,199	0,279	0,802
	I40	0,465	0,107	23	0,470	0,148	0,334	0,651

ET = écart type ; CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile ; P5 = percentile 5 ; P95 = percentile 95.

La courbe charge-durée est présentée dans la **Figure 27**.

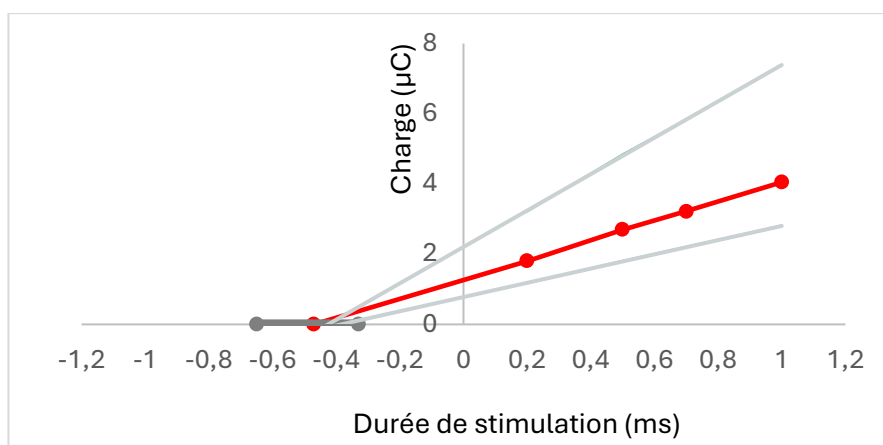


Figure 27. Courbe charge-durée établie sur 50 sujets contrôles sains. Médiane en rouge, percentile P5 et P95 de la rhéobase en gris clair, percentile P5 et P95 de la chronaxie en gris foncé.

Appareil de poursuite du seuil

Les données de chronaxie et de rhéobase obtenues avec l'appareil de poursuite de seuil dans le groupe contrôle sont présentées dans le **Tableau 22** et la **Figure 28**.

Tableau 22. Données de la courbe intensité-durée chez les 50 sujets volontaires sains avec l'appareillage de poursuite de seuil.

Paramètres	Moyenne	ET	CV (%)	Médiane	EIQ
Rhéobase (mA)	3,11	1,29	41	2,84	1,57
Chronaxie (ms)	0,505	0,112	22	0,478	0,153

ET = écart type ; CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile

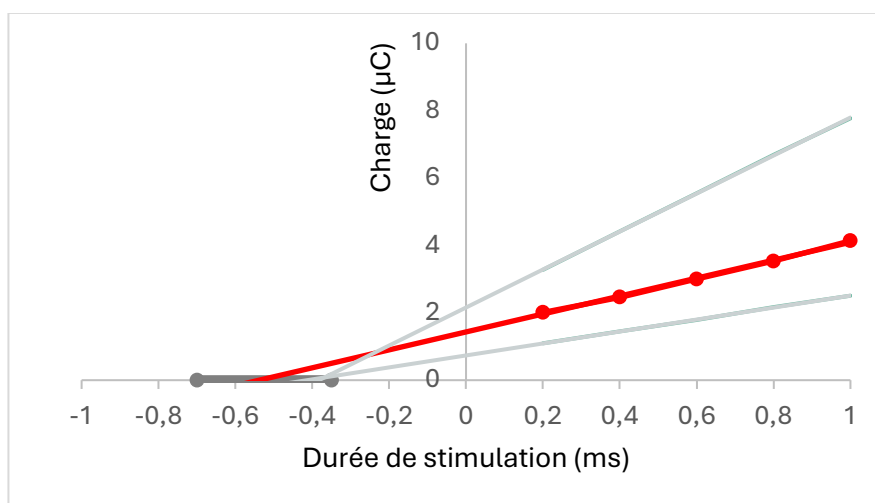


Figure 28. Courbe charge-durée des 50 sujets contrôles sains. Médiane en rouge, percentile P5 et P95 de la rhéobase en gris clair, percentile P5 et P95 de la chronaxie en gris foncé.

b) Dépendance des paramètres d'excitabilité aux mesures biométriques

Les analyses de régression linéaire multiple montraient que les paramètres de rhéobase et chronaxie étaient indépendants de l'âge et de l'IMC. En revanche, il y avait une influence du genre sur la rhéobase (aussi bien au seuil qu'à l'i40), celle-ci étant plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Les limites de normalité de la rhéobase ont été définies séparément pour les hommes et les femmes (**Tableau 23**).

Tableau 23. Valeurs normatives (moyenne ± 1,96 écart-type) de la rhéobase en fonction du sexe à partir de 50 sujets contrôles.

Paramètres		LIN	LSN
Rhéobase (mV)	Seuil femmes	1,17	3,00
	Seuil hommes	1,12	5,27
	i40 femmes	1,52	4,02
	i40 hommes	1,55	7,19

LIN = limite inférieure de la normale ; LSN = limite supérieure de la normale

2. Sujets présentant une neuropathie périphérique

a) Appareil d'ENMG conventionnel

Les données de chronaxie et de rhéobase, mesurées au seuil et à l'i40 avec l'appareil d'ENMG conventionnel, sont présentées dans le **Tableau 24** pour l'ensemble des sous-groupes. Les sous-groupes sont comparés entre eux par une analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis). Une différence significative était observée entre les cinq sous-groupes en ce qui concerne la rhéobase, tant au seuil qu'à l'i40 ($p < 0,0001$). Par ailleurs, la chronaxie au seuil variait significativement entre les sous-groupes ($p = 0,013$), tandis qu'aucune différence n'était mesurée concernant la chronaxie à l'i40.

En comparant le groupe contrôle aux différents sous-groupes, on notait une augmentation significative de la rhéobase au seuil et à l'i40 dans les sous-groupes CMT1A ($p < 0,0001$ au seuil et à l'i40) et PIDC ($p = 0,016$ au seuil et $p = 0,002$ à l'i40). Une diminution significative de la chronaxie au seuil était également observée dans le sous-groupe CMT1A ($p = 0,012$).

Tableau 24. Comparaison des données de la courbe intensité-durée, médiane (EIQ) dans les 5 sous-groupes par l'analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis) avec comparaison des sous-groupes deux à deux par la méthode Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (DSCF).

Paramètres		1 CMT1A (n = 14)	2 NMM (n = 6)	3 PIDC (n = 6)	4 SGBd (n = 15)	5 Contrôle (n = 50)	Kruskal- Wallis <i>p</i>	DSCF (différence significative)
Rhéobase (mA)	Seuil	4,87 (3,20)	2,44 (0,58)	5,12 (2,20)	2,74 (2,03)	2,20 (1,09)	< 0,0001	1 vs 5
								3 vs 5
	i40	11,12 (8,60)	3,98 (1,05)	7,46 (4,64)	4,32 (2,09)	2,83 (1,43)	< 0,0001	1 vs 5
								3 vs 5
Chronaxie (ms)	Seuil	0,308 (0,123)	0,478 (0,055)	0,418 (0,180)	0,360 (0,284)	0,454 (0,199)	0,013	1 vs 5
	i40	0,416 (0,184)	0,434 (0,103)	0,429 (0,099)	0,440 (0,121)	0,465 (0,148)	NS	NS

CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; EIQ = écart interquartile ; NS = non statistiquement significatif.

Les résultats des différents groupes sont présentés sous forme de *box plots* (**Figure 29**). Aucune différence significative n'était observée entre les groupes pour les valeurs de chronaxie, que ce

soit au seuil ou à l'i40. En revanche, la rhéobase était augmentée dans les groupes NIDC et CMT, avec des valeurs nettement plus élevées chez les patients atteints de CMT.

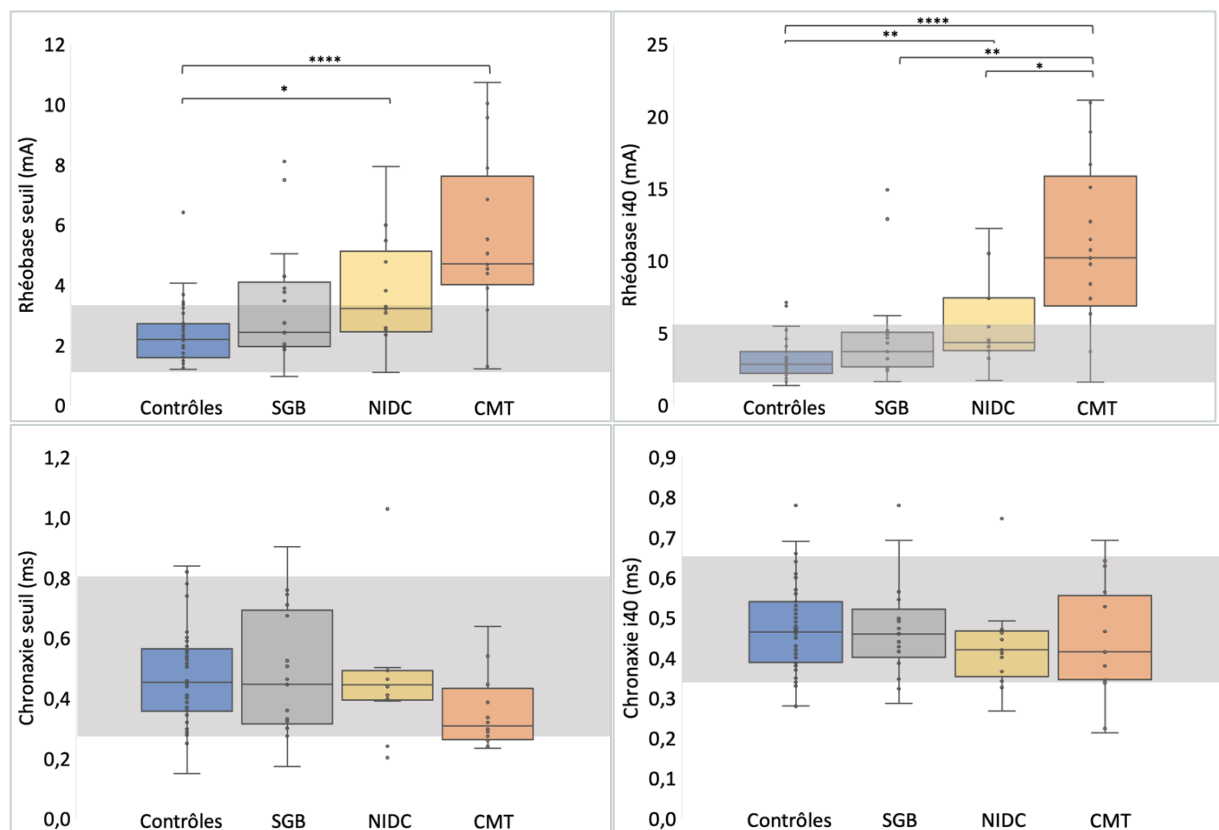


Figure 29. Box plots présentant les résultats des paramètres rhéobase et chronaxie (au seuil et à l'i40) pour les quatre groupes. La zone grisée représente les percentiles P5 et P95 du groupe contrôle. Contrôle (n = 50) = sujets contrôles sains ; CMT (n = 16) = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB (n = 17) = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC (n = 13) = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$

Lorsque l'on analysait les cas isolés, la patiente atteinte de CMT1H présentait une augmentation de la rhéobase et une diminution de la chronaxie, aussi bien au seuil qu'à l'i40. Chez le patient atteint de CMT2T la rhéobase était discrètement diminuée. L'étude menée chez les deux patients atteints de SGBa et chez le patient atteint de MADSAM ne révélait aucune anomalie (**Figure 30**).

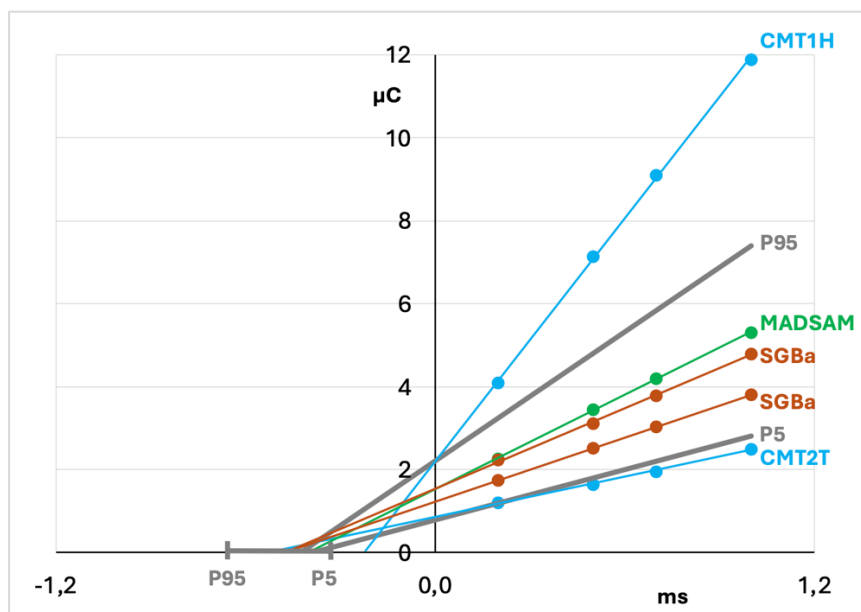


Figure 30. Courbe charge-durée lors de la stimulation à l'i40 du nerf médian au poignet. Seul le patient avec un CMT1H présentait des données clairement hors normes : rhéobase augmentée et chronaxie diminuée. La rhéobase du patient avec un CMT2T était légèrement réduite. Les limites de normalité P5 et P95 sont indiquées en gris. CMT = Charcot-Marie-Tooth, SGBa = syndrome de Guillain-Barré axonal, MADSAM = neuropathie sensitive et motrice démyélinisante acquise multifocale.

b) Appareil de poursuite de seuil

Les données de chronaxie et de rhéobase, obtenues à l'aide de l'appareillage de poursuite de seuil, sont présentées dans le **Tableau 25** pour l'ensemble des sous-groupes. Une différence significative était observée entre les cinq sous-groupes concernant la rhéobase (Kruskal-Wallis ; $p < 0,0001$). Lors de la comparaison de chaque sous-groupe au groupe contrôle (DSCF), une augmentation de la rhéobase était constatée dans les groupes CMT1A ($p < 0,0001$) et PIDC ($p = 0,0083$). En revanche, aucune différence significative n'était observée pour la chronaxie. Ces résultats étaient similaires à ceux obtenus avec la technique d'ENMG conventionnelle à l'i40.

Tableau 25. Comparaison des données de la courbe intensité-durée, médiane (EIQ) dans les 5 sous-groupes par l'analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis).

Paramètres	CMT1A (N=12)	NMM (N=5)	PIDC (N=6)	SGBd (N=9)	Contrôle (N=50)	Kruskal-Wallis p
Chronaxie (ms)	0,429 (0,094)	0,405 (0,126)	0,419 (0,164)	0,517 (0,123)	0,478 (0,153)	NS
Rhéobase (mA)	11,56 (5,19)	5,10 (1,43)	6,93 (6,00)	3,68 (1,63)	2,84 (1,57)	< 0,0001

CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; NS = non statistiquement significatif.

3. Comparaison des données issues de l'ENMG conventionnel et de la poursuite de seuil

Des résultats préliminaires, sur les 30 premiers sujets sains de notre groupe contrôle, concernant la comparaison des données de rhéobase et de chronaxie mesurées d'une part avec un appareil d'ENMG conventionnel, et d'autre part avec la poursuite de seuil, ont déjà fait l'objet d'une publication dans *Clinical Neurophysiology* (Tyberghein *et al.*, 2023). Nous avons montré une forte corrélation de Spearman entre les deux méthodes : $r_s = 0,78$ pour la chronaxie et $r_s = 0,96$ pour la rhéobase ($p < 0,0001$ dans les deux cas). De plus, l'analyse de Bland-Altman ne révélait aucun biais systématique entre les deux approches, confirmant ainsi la robustesse de notre technique.

Lorsque cette analyse de corrélation a de nouveau été réalisée sur l'ensemble des participants (sujets sains et sujets présentant une neuropathie périphérique) ayant bénéficié des deux techniques ($n = 87$), les résultats montraient également une excellente corrélation (**Figure 31**). Le coefficient de corrélation de Pearson atteignait 0,94 pour la rhéobase ($p < 0,0001$) et 0,84 pour la chronaxie ($p < 0,0001$). L'analyse de Bland-Altman relative à la chronaxie mettait en évidence un biais très léger entre les deux méthodes, estimé à 0,024 ms. La chronaxie mesurée par l'ENMG conventionnel tendait ainsi à être légèrement inférieure à celle obtenue avec l'appareillage de poursuite de seuil. En ce qui concerne la rhéobase, le biais observé était quasi nul (0,04 mA), suggérant une excellente concordance entre les deux dispositifs.

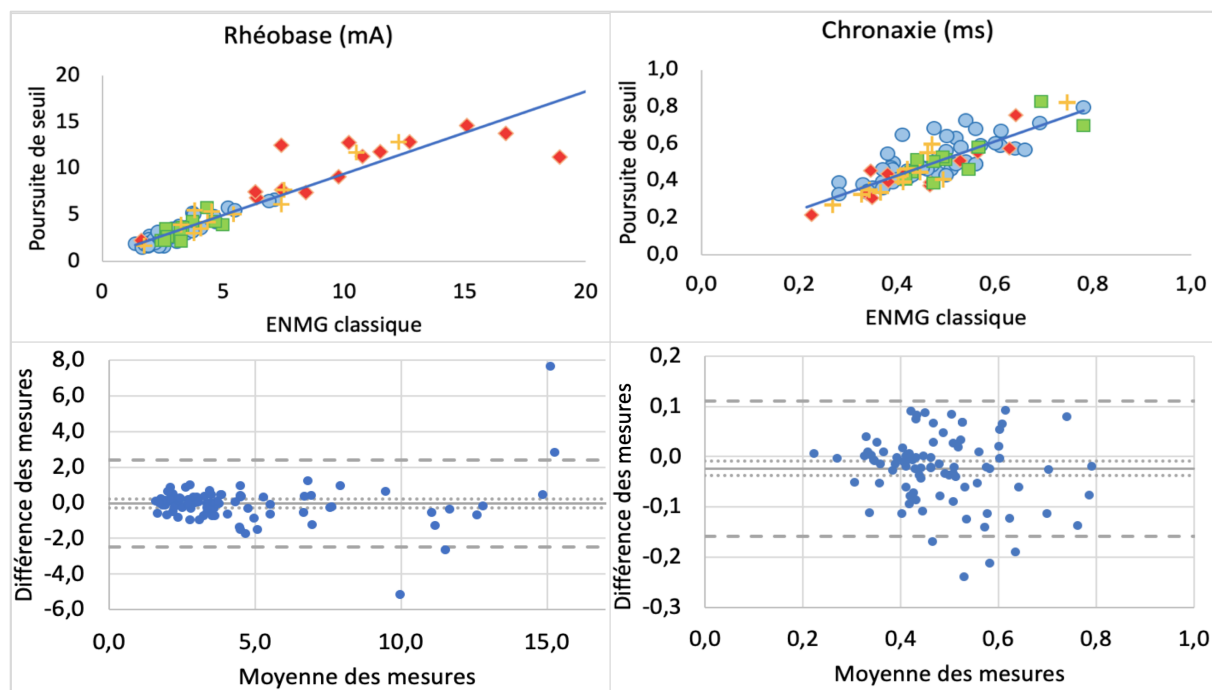


Figure 31. Corrélation de Pearson entre des données obtenues par la technique de poursuite de seuil et la méthode avec l'appareil d'ENMG conventionnel ; et analyse de Bland-Altman (n = 87). Au-dessus, corrélation entre les deux techniques : groupe contrôle (ronds bleus) ; groupe maladie de Charcot-Marie-Tooth (losanges rouges) ; groupe syndrome de Guillain-Barré (carrés verts) ; groupe neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (croix jaunes). Les corrélations sont fortes pour les deux mesures ($r_p = 0,94$ et $p < 0,0001$ pour la rhéobase ; $r_p = 0,84$ et $p < 0,0001$ pour la chronaxie). En bas, analyse de Bland-Altman entre les deux techniques : il existe un léger biais (0,024 ms) entre les deux techniques concernant la chronaxie, les données étant légèrement plus basses avec l'appareil d'ENMG conventionnel.

4. Corrélation avec les paramètres classiques de conduction

L'analyse des corrélations entre les paramètres d'excitabilité (rhéobase et chronaxie) et les mesures classiques de conduction nerveuse (amplitude de la réponse motrice, latence distale motrice, vitesse de conduction et latence des ondes F) dans les groupes pathologiques est présentée dans le **Tableau 26**. Comme pour les paramètres iMAX, on retrouvait des relations statistiquement significatives ($p < 0,05$) entre la rhéobase (mesurée au seuil et à l'i40) et les paramètres : latence distale motrice, vitesse de conduction motrice et latence de l'onde F-M sur les nerfs médian, ulnaire et fibulaire (recueil sur le muscle tibial antérieur). Il existait également une corrélation entre la rhéobase et l'amplitude des réponses sensibles et de la réponse motrice évoquée sur le muscle pédieux. La chronaxie au seuil était également corrélée à ces paramètres de conduction, mais de façon plus modeste et en sens inverse (quand la corrélation est positive pour la rhéobase, elle est négative pour la chronaxie, et inversement). En revanche, les analyses de corrélation entre la chronaxie à l'i40 et les paramètres de conduction n'apportaient pas d'argument en faveur d'une dépendance entre ces données.

Tableau 26. Coefficients de corrélation de Spearman (r_s) entre les données de conduction et les données de la courbe intensité-durée.

	Rhéobase seuil (mA)	Rhéobase i40 (mA)	Chronaxie Seuil (ms)	Chronaxie i40 (ms)
Nerf sural (n = 45)				
Amplitude (μ V)	-0,48	-0,63	0,42	NS
Nerf radial (n = 45)				
Amplitude (μ V)	-0,57	-0,67	0,42	NS
Nerf fibulaire (muscle pédieux) (n = 29)				
LDM (ms)	NS	NS	NS	NS
Amplitude PAGM (mV)	-0,32	-0,48	NS	NS
VCM (m/s)	-0,40	-0,39	NS	NS
Latence F-M (ms)	NS	NS	NS	NS
Nerf fibulaire (muscle tibial antérieur) (n = 45)				
LDM (ms)	0,42	0,57	-0,31	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	NS	NS
Nerf médian (n = 46)				
LDM (ms)	0,38	0,51	-0,29	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	NS	NS
VCM (m/s)	-0,49	-0,70	0,51	NS
Latence F-M (ms)	0,26	0,46	-0,36	NS
Nerf ulnaire (n = 46)				
LDM (ms)	0,49	0,66	-0,45	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	NS	NS
VCM (m/s)	-0,60	-0,76	0,43	NS
Latence F-M (ms)	0,49	0,62	-0,44	NS

LDM = latence distale motrice ; PAGM = potentiel d'action global musculaire ; VCM = vitesse de conduction motrice ; NS = non statistiquement significatif.

5. Étude de la performance diagnostique

Des courbes ROC ont été établies à partir des mesures de rhéobase et de chronaxie à l'i40 avec l'appareil d'ENMG conventionnel, pour préciser la performance diagnostique de ces paramètres pour distinguer les groupes pathologiques du groupe contrôle (**Tableau 27** et **Figure 32**). Concernant la rhéobase, les valeurs d'ASC étaient élevées dans les trois groupes, traduisant une bonne capacité de discrimination vis-à-vis du groupe contrôle. Cette capacité était particulièrement marquée dans le groupe CMT (ASC > 0,9), indiquant une excellente performance discriminative. En revanche, pour la chronaxie, les valeurs d'ASC restaient faibles dans l'ensemble des groupes, soulignant le peu de sensibilité et de spécificité de ce paramètre pour différencier les groupes pathologiques du groupe contrôle.

Tableau 27. Étude de la performance diagnostique des paramètres d’excitabilité étudiés par les courbes ROC.

Paramètres	Mesure	CMT (n=16)	NIDC (n=13)	SGB (n=17)
Chronaxie i40 (ms)	Youden	0,382	0,471	0,323
	ASC	0,576	0,632	0,510
Rhéobase i40 (mA)	Youden	7,44	3,24	6,21
	ASC	0,938	0,823	0,767

Youden = seuil de la courbe ROC où la somme de la sensibilité et de la spécificité est maximale ; ASC = aire sous la courbe ROC ; CMT = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

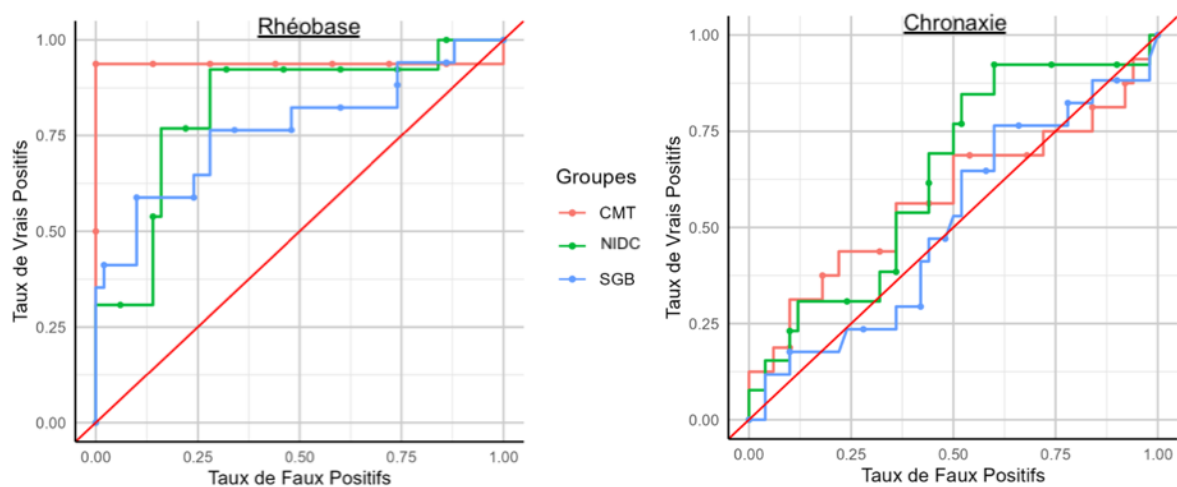


Figure 32. Courbes ROC pour la rhéobase à gauche et la chronaxie à droite mesurées à l’i40 avec l’appareil d’ENMG conventionnel. CMT = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

6. Analyse discriminante canonique

La **Figure 33** illustre l’analyse discriminante canonique réalisée dans les sous-groupes de patients avec une neuropathie périphérique, en incluant dans l’analyse : la rhéobase et la chronaxie mesurées au seuil et à l’i40 pour le nerf médian au poignet.

Il ressortait de cette illustration que les paramètres de la relation intensité-durée, utilisés de façon isolée, avaient un faible pouvoir discriminant entre les différents sous-groupes. Néanmoins, les sous-groupes NMM et CMT1A étaient nettement distincts.

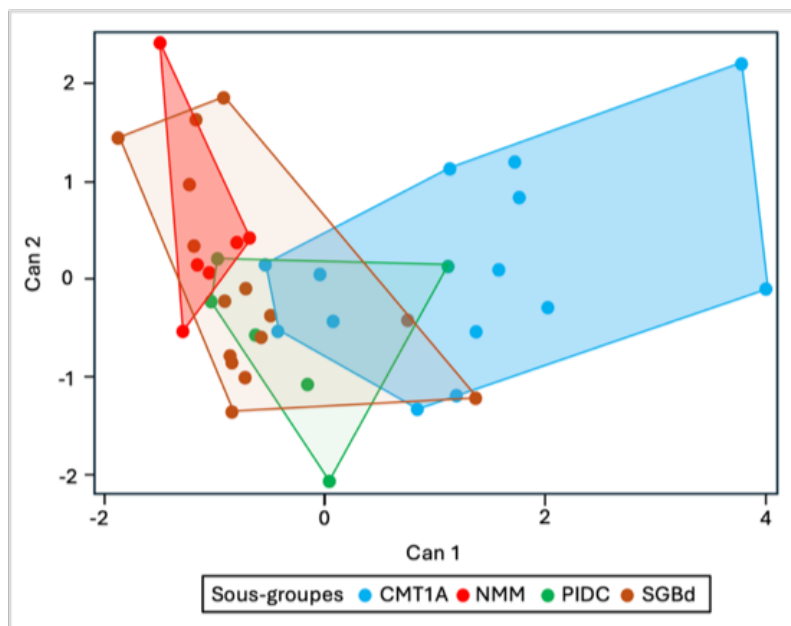


Figure 33. Analyse discriminante canonique des sous-groupes en incluant la rhéobase et la chronaxie mesurées au seuil et à l'i40 pour le nerf médian. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

7. Relation entre la rhéobase et la chronaxie

Sur l'ensemble des sujets ($n = 96$), on retrouvait une corrélation inverse entre la rhéobase et la chronaxie au seuil ($r_s = -0,55$; $p < 0,0001$) et entre la rhéobase et la chronaxie à l'i40 ($r_s = -0,37$; $p = 0,0002$). Les données de rhéobase et de chronaxie recueillies avec l'appareillage de poursuite de seuil ($n = 87$) étaient également inversement corrélées ($r_s = -0,48$; $p < 0,0001$).

8. Relation entre la rhéobase et les seuils de la procédure iMAX

Les paramètres rhéobase et iMAX sont deux paramètres d'excitabilité mesurant des seuils d'intensité nécessaires pour évoquer une réponse motrice cible. L'objectif était donc de voir si ces deux paramètres évoluaient de manière parallèle. L'existence d'une corrélation a été recherchée entre, d'une part la rhéobase au seuil et le seuil minimal, et d'autre part la rhéobase à l'i40 et l'iMAX. L'étude a été menée sur l'ensemble des participants ($n = 97$).

Une corrélation significative a été observée entre la rhéobase au seuil et le seuil minimal ($r_s = 0,67$; $p < 0,0001$). Cette corrélation s'avérait encore plus marquée lorsque le seuil minimal était mesuré à l'aide d'électrodes collantes ($r_s = 0,79$; $p < 0,0001$).

Les résultats concernant la rhéobase à l'i40 et l'iMAX montraient une tendance similaire. La corrélation était forte avec les électrodes en feutre ($r_s = 0,69$; $p < 0,0001$) et encore plus élevée avec les électrodes collantes ($r_s = 0,87$; $p < 0,0001$).

D. Discussion

Dans cette partie du travail consacrée à l’excitabilité axonale motrice périphérique, notre but principal était de savoir si les valeurs de chronaxie et de rhéobase mesurées avec notre ENMG conventionnel étaient semblables à celles obtenues par la procédure de poursuite de seuil. Les corrélations étroites entre les données dérivées par les deux techniques vont dans ce sens ($r_p = 0,94$ pour la rhéobase ; $r_p = 0,84$ pour la chronaxie) (**Figure 31**). L’analyse de Bland-Altman relative à la chronaxie montre uniquement un très léger biais systématique entre les deux méthodes, la chronaxie mesurée par l’ENMG conventionnel tendant à être légèrement inférieure à celle obtenue avec l’appareillage de poursuite de seuil. En ce qui concerne la rhéobase, aucun biais significatif n’est observé. Ces résultats valident notre procédure « manuelle » et confirment les résultats préliminaires que nous avons publiés dans *Clinical Neurophysiology* (Tyberghein *et al.*, 2023).

Tableau 28. Synthèse des données de la littérature concernant la chronaxie (Ch) et la rhéobase (Rh) (nerf médian)

Courbe intensité - durée				
Références		n	Ch	Rh
CMT1A	Nodera <i>et al.</i> , 2004	9	N	/
CMTX	Liang <i>et al.</i> , 2014	9	N	↑
PIDC	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2001	11	↓	↑
	Sung <i>et al.</i> , 2004	21	N	/
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	↓	↑
NMM	Kiernan <i>et al.</i> , 2002	6	N	↑
	Priori <i>et al.</i> , 2002	18	N	↑
	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2002	5	N	/
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	N	N
	Kovalchuk <i>et al.</i> , 2020	20	N	↑
SGBd	Kuwabara <i>et al.</i> , 2002	8	N	/
	Pyun <i>et al.</i> , 2017	12	N	N

Une autre manière de valider notre procédure est de vérifier que les données mesurées dans nos groupes pathologiques aboutissent à des conclusions comparables à celles de la littérature (**Tableau 28**).

Concernant le CMT, un nombre limité de travaux se sont intéressés aux paramètres de la courbe intensité-durée (Nodera *et al.*, 2004 ; Liang *et al.* 2014). Pour Nodera *et al.* (2004), la chronaxie du nerf médian (mesurée à l’i50) était légèrement augmentée, mais de façon non statistiquement significative, dans le groupe CMT1A par rapport à un groupe contrôle. De plus, une relation inverse entre l’amplitude

maximale du PAGM et la chronaxie était mise en évidence. La chronaxie serait donc d’autant plus élevée que l’amplitude du PAGM est faible. Dans notre travail, cette relation inverse n’est pas vérifiée (**Tableau 26**). Pour Liang *et al.* (2014), la chronaxie du nerf médian (mesurée à l’i50) était inchangée dans le groupe CMTX par rapport au groupe contrôle. Dans notre travail (**Tableau 24**), la chronaxie du nerf médian mesurée au seuil minimal (0,1 mV) est significativement plus basse dans le groupe CMT1A (0,308 ms ; n = 14) par rapport au groupe

contrôle (0,454 ; n = 50). En revanche, la chronaxie à l'i40 n'est pas significativement modifiée dans le groupe CMT1A par rapport au groupe contrôle (respectivement 0,416 ms *versus* 0,470 ms). Nous arrivons à la même conclusion lorsque nous mesurons la chronaxie par la poursuite de seuil (0,429 ms dans le groupe CMT1A et 0,478 ms dans le groupe contrôle). En revanche, la rhéobase est systématiquement augmentée dans le groupe CMT1A par rapport au groupe contrôle, quelle que soit la procédure utilisée. Une façon simple d'expliquer ce résultat est que, la démyélinisation étant responsable d'une fuite de courant, la quantité de courant nécessaire augmente, il faut donc augmenter l'intensité de stimulation pour obtenir la dépolarisation membranaire permettant d'atteindre la cible fixée (seuil minimal ou i40). Nous développerons ce point dans la conclusion générale.

Dans les PIDC, les résultats de Cappelen-Smith *et al.* (2001) et de Boërio *et al.* (2010) étaient concordants. La chronaxie était diminuée et la rhéobase était augmentée par rapport à un groupe contrôle. Les données de Cappelen-Smith *et al.* (2001) concernaient le nerf médian au poignet, tandis que celles de Boërio *et al.* (2010) concernaient le nerf ulnaire au poignet. Dans notre travail (**Tableaux 24 et 25**), nous retrouvons l'augmentation statistiquement significative de la rhéobase et la tendance (non statistiquement significative) à la réduction de la chronaxie, quelle que soit la procédure utilisée (mesures au seuil, et à l'i40 par la méthode « manuelle » ou par la poursuite de seuil). L'absence de différence statistiquement significative pour la chronaxie pourrait s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon (n = 6) et par le fait que les PIDC étudiées étaient anciennes et bien stabilisées par les IgIV itératives. En effet, si la taille de l'échantillon est cruciale sur le plan statistique, elle l'est aussi sur le versant physiopathologique, puisqu'un petit échantillon ne pourra pas traduire toute l'hétérogénéité des PIDC en termes de sévérité et d'évolutivité. Pour être tout à fait complet, signalons que, sur un plus grand groupe de PIDC (n = 21), Sung *et al.* (2004) n'avaient pas retrouvé de différence significative concernant la chronaxie du nerf médian par rapport à un groupe contrôle.

Chez les patients avec une NMM, les données de la courbe intensité-durée retrouvées dans la littérature étaient globalement homogènes (Kiernan *et al.*, 2002a ; Priori *et al.*, 2002 ; Kovalchuk *et al.*, 2020). La rhéobase était significativement augmentée et la chronaxie restait inchangée dans le groupe NMM par rapport à un groupe contrôle. Cappelen-Smith *et al.* (2002) ne fournissaient que les données concernant la chronaxie qui restaient dans les limites de la normale dans le groupe NMM. Seul Priori *et al.* (2002), en sélectionnant, hors de son groupe principal de NMM, neuf patients non récemment traités rapportaient une réduction de la chronaxie par rapport

à leur groupe contrôle. Boërio *et al.* (2010) ne décrivaient pas de changement significatif ni de la rhéobase ni de la chronaxie chez les patients avec une NMM par rapport à des sujets sains d'une part, et un groupe de patients neurologiques sans atteinte motrice aux membres supérieurs d'autre part. Cependant, dans cette étude, la chronaxie diminuait significativement immédiatement après une cure d'IgIV. Dans notre travail (**Tableaux 24 et 25**), la rhéobase est augmentée par rapport au groupe contrôle quelle que soit la procédure utilisée (mesures au seuil et à l'i40 par la méthode « manuelle » ou par la poursuite de seuil), mais pas de façon significative, et la chronaxie reste inchangée. La taille de l'échantillon ($n = 6$) justifie certainement les mêmes commentaires que ceux qui ont été faits précédemment pour le sous-groupe PIDC.

Dans la forme classique de SGB, les paramètres de la courbe intensité-durée n'étaient pas modifiés significativement (Kuwabara *et al.*, 2002 ; Pyun *et al.* 2017), ce que nous confirmons dans le présent travail quelle que soit la procédure utilisée (mesures au seuil et à l'i40 par la méthode « manuelle » ou par la poursuite de seuil) (**Tableaux 24 et 25**). L'étude de Pyun *et al.* (2017) portait également sur un sous-groupe de quatre SGBa pour lequel ils documentèrent une réduction de la chronaxie par rapport à leur groupe contrôle. Pour les deux cas isolés de SGBa étudiés dans ce travail (**Figure 30**), la chronaxie et la rhéobase du nerf médian au poignet restent dans les limites de la normale quelle que soit la procédure utilisée.

L'étude de corrélation avec les paramètres classiques de conduction (**Tableau 26**) révèle que la rhéobase augmente quand la conduction nerveuse se ralentit (VCM diminuée, latence F-M augmentée), particulièrement pour les nerfs médian, ulnaire et fibulaire lorsque la détection est réalisée sur le muscle tibial antérieur. Globalement, la rhéobase n'est pas corrélée aux amplitudes des réponses motrices. Pour le nerf fibulaire avec détection sur le muscle pédieux, il faut tenir compte que de nombreuses données sont manquantes du fait de l'absence de PAGM évocable sur ce muscle très distal. En revanche, la rhéobase augmente lorsque l'amplitude des réponses sensitives (nerfs sural et radial) diminue. Qu'on ne s'y trompe pas. Comme pour les seuils de la **procédure iMAX**, ces résultats sont davantage en faveur d'un lien entre la rhéobase et la sévérité de la démyélinisation, que d'un lien avec l'importance de la perte axonale. En effet, les résultats contradictoires concernant l'amplitude du PAGM évoqué sur le muscle pédieux et les amplitudes sensitives doivent être interprétés en tenant compte du fait que les myélinopathies sévères sont responsables d'une perte axonale motrice longueur-dépendante secondaire et d'une perte axonale sensitive précoce (et/ou d'une désynchronisation des influx sensitifs) (Moss *et al.*, 2021).

Seule la chronaxie mesurée au seuil (0,1 mV) est influencée par les paramètres classiques de conduction. La chronaxie évolue en sens inverse de la rhéobase, elle diminue lorsque la conduction nerveuse motrice se ralentit et lorsque l'amplitude des réponses sensibles diminue.

Ce rapport inversé entre la chronaxie et rhéobase est vérifié par les corrélations que nous avons mises en évidence entre ces deux paramètres (mesurés au seuil et à l'i40) pour l'ensemble des sujets contrôles et patients étudiés dans ce travail ($n = 96$). Cette relation inverse entre rhéobase et chronaxie était déjà mentionnée par Boërio *et al.* (2010). Ce n'est pas réellement une surprise puisque finalement cela traduit la relation inverse qui existe entre la durée et l'intensité de la stimulation nerveuse. Ce qui est remarquable, c'est que certaines pathologies s'accompagnent d'une augmentation de la rhéobase sans modification de la chronaxie.

La performance diagnostique évaluée par l'analyse des courbes ROC montre également une bonne sensibilité et spécificité de la rhéobase pour distinguer le groupe contrôle des groupes CMT et NIDC (**Tableau 27**). À titre d'exemple dans notre étude, lorsque la rhéobase à l'i40 est supérieure à 7,4 mA (indice de Youden), il y a de très fortes chances qu'il s'agisse d'un patient avec un CMT.

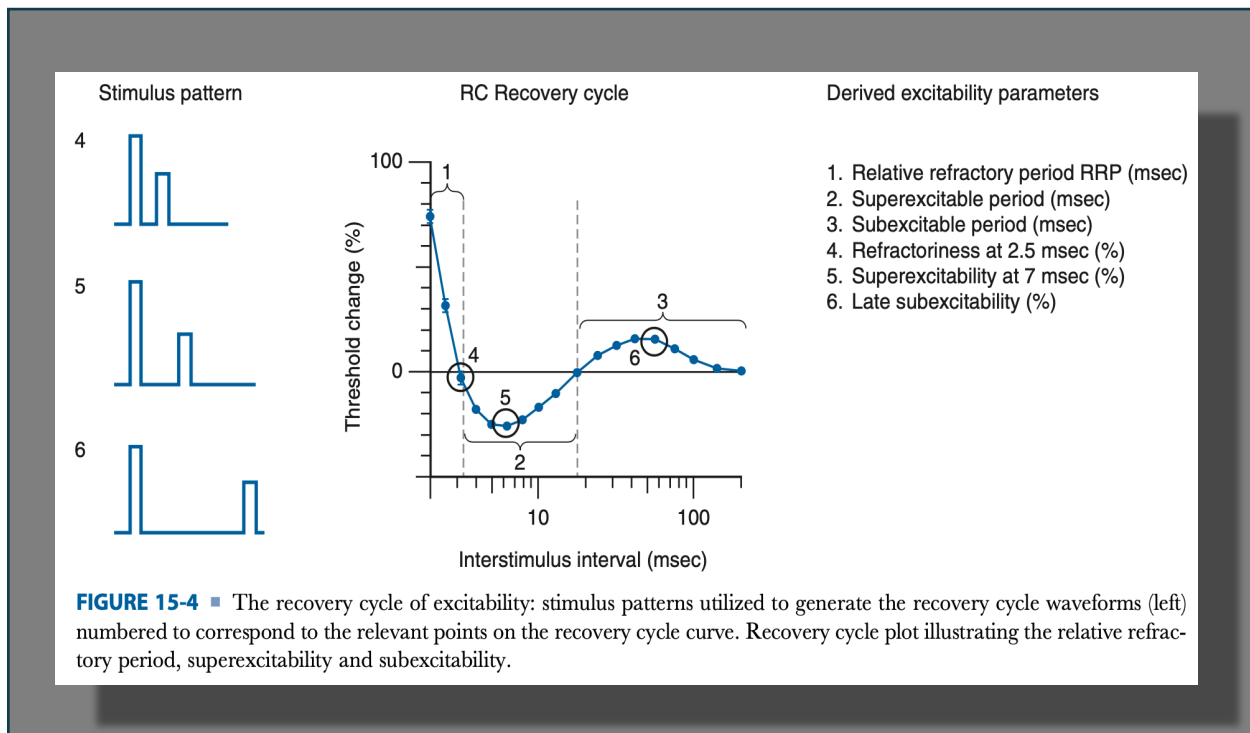
L'analyse discriminante canonique (**Figure 33**) montre que les paramètres de la courbe intensité-durée permettent uniquement de distinguer le sous-groupe NMM, dont les valeurs restent dans les limites de la normale, du sous-groupe CMT1A.

De façon plus globale, le paramètre de la courbe intensité-durée le plus perturbé chez les patients de notre étude est la rhéobase. Ce paramètre semble évoluer de façon parallèle aux seuils de la procédure iMAX. Nous avons mis en évidence des corrélations fortes entre les valeurs d'iMAX et celles de la rhéobase à l'i40 ($r_s = 0,69$; $p < 0,0001$ quand l'iMAX est déterminé par des électrodes-feutres et $r_s = 0,87$; $p < 0,0001$ quand l'iMAX est déterminé par des électrodes collantes), et entre le seuil minimal et la rhéobase mesurée au seuil ($r_s = 0,67$; $p < 0,0001$ quand l'iMAX est déterminé par des électrodes-feutres et $r_s = 0,79$; $p < 0,0001$ quand l'iMAX est déterminé par des électrodes collantes). Cependant, la rhéobase demeure un paramètre dont la détermination est plus longue et plus contraignante que l'iMAX. Dans cette perspective, l'utilisation de la procédure iMAX pourrait représenter une alternative intéressante. Ce paramètre, plus simple et plus rapide à obtenir, pourrait se substituer à la rhéobase et ainsi faciliter l'évaluation de l'excitabilité axonale, notamment dans le contexte des neuropathies démyélinisantes. L'étude de la chronaxie semble présenter un intérêt limité dans l'évaluation des

neuropathies démyélinisantes, du fait de sa relative normalité dans ces pathologies (la tendance est néanmoins à la réduction). Dans d'autres pathologies du système nerveux périphérique, il est vraisemblable que la mesure de la chronaxie reste pertinente. Par exemple, plusieurs études faisaient état d'une augmentation de la chronaxie chez les patients souffrant d'une SLA (Vucic et Kiernan, 2006 ; Mogyoros, 1998). Certains affirmaient même qu'un allongement de la chronaxie, témoin d'une augmentation des courants sodiques persistants, serait corrélé à une survie plus courte (Kanai *et al.*, 2012). D'autres suggéraient que l'étude de la chronaxie pourrait aider au diagnostic différentiel entre SLA (rhéobase inchangée ou réduite et augmentation de la chronaxie) et NMM (tendance à l'augmentation de la rhéobase et à la diminution de la chronaxie) (Priori *et al.*, 2002).

En conclusion, de nombreux arguments valident la procédure que nous avons développée pour mesurer la rhéobase et la chronaxie. La rhéobase n'est probablement qu'une façon d'évaluer l'intensité de courant nécessaire (seuil d'excitabilité) pour atteindre une dépolarisation membranaire d'un certain niveau. C'était déjà le cas de l'iMAX et de l'iUP. La rhéobase est étroitement corrélée aux différents seuils de la procédure iMAX. Par conséquent, il y a sans doute une certaine redondance à mesurer l'ensemble de ces paramètres. En pratique, la procédure iMAX est plus simple et plus rapide. La mesure de la chronaxie ne semble pas fondamentale dans l'évaluation des neuropathies démyélinisantes. Ce constat quelque peu décevant n'est pas à mettre sur le compte d'un manque de fiabilité technique. En effet, les chronaxies dérivées par les deux approches sont parfaitement corrélées, et les résultats dans les groupes pathologiques sont pratiquement identiques. Certains arguments néanmoins (réduction significative chez les patients CMT1A, corrélations avec les paramètres classiques de conduction) pourraient indiquer que la mesure de la chronaxie au seuil (population axonale plus homogène ?) serait plus pertinente. La chronaxie est principalement liée à la conductance des canaux sodiques persistants nodaux et accessoirement à la capacité nodale (Bostock et Rothwell, 1997 ; Mogyoros *et al.*, 1996). Lors d'une démyélinisation, c'est la diminution de la densité des courants sodiques persistants qui l'emporte et qui explique la tendance à la réduction de la chronaxie. Pour la rhéobase, l'ensemble des modifications liées à la démyélinisation vont dans le sens d'une augmentation de ce paramètre et d'une hypoexcitabilité axonale motrice : réduction de la densité des canaux sodiques nodaux (persistants et transitoires), augmentation de la capacité nodale, fuites de courant, surexpression des canaux potassiques rapides (Rasminsky et Sears, 1972 ; Schwarz *et al.*, 1991 ; Waxman et Ritchie, 1993 ; Rosenbluth et Bobrowski-Khoury, 2014).

VI. Cycle de récupération de l'excitabilité



A. Introduction

Le CRE correspond aux variations de l'excitabilité axonale qui surviennent après la propagation d'un PA. Ces changements se déroulent en quatre phases distinctes : (1) la PRA, où l'axone est totalement inexcitable, (2) la PRR, marquée par une hypoexcitabilité, (3) la phase supernormale, au cours de laquelle l'axone devient superexcitable, et enfin (4) la période sous-normale, caractérisée par une nouvelle phase d'hypoexcitabilité. Ces différentes périodes peuvent être étudiées en appliquant deux stimuli, un stimulus conditionnant et un stimulus test et en faisant varier l'IIS.

En 2024, nous avons publié un article dans *Clinical Neurophysiology* portant sur l'étude du CRE à l'aide d'un appareillage d'ENMG conventionnel (Tyberghein *et al.*, 2024). L'étude a été réalisée auprès de 40 volontaires sains et de 10 patients atteints de CMT1A. Elle a démontré que l'enregistrement du CRE avec un matériel standard était à la fois réalisable et fiable. Chez les patients CMT1A, les principales anomalies observées concernaient une diminution des périodes réfractaires ainsi qu'une réduction de la superexcitabilité. Parmi les paramètres évalués, l'aire sous la courbe durant la phase de superexcitabilité s'était révélée la plus discriminante pour différencier les patients du groupe témoin.

Dans ce mémoire, nous avons repris cette approche en l'élargissant à un plus grand nombre de sujets sains contrôles et de patients avec des pathologies neurologiques périphériques démyélinisantes variées.

B. Matériel et Méthode

1. Population

La population étudiée est décrite à la page 40. Pour rappel, 50 sujets contrôles sains et trois groupes de patients ont été étudiés : CMT (n = 16), SGB (n = 17) et NIDC (n = 13). À partir de ces groupes, cinq sous-groupes ont été définis : contrôles (n = 50), CMT1A (n = 14), PIDC (n = 6), NMM (n = 6) et SGBd (n = 15).

2. Méthodologie

Le CRE a été étudié par l'application de deux stimuli, un stimulus conditionnant (supramaximal) et un stimulus test (inframaximal), en faisant varier l'intervalle entre ces stimuli. Avec la méthode

d'ENMG conventionnel, l'intensité du stimulus test restait stable et c'était la variation d'amplitude de la réponse test qui était étudiée. Avec l'appareillage de poursuite de seuil, l'amplitude de la réponse au stimulus test restait stable (i40) et c'était l'intensité du stimulus nécessaire pour maintenir cette réponse stable qui était mesurée.

Le positionnement des électrodes était identique à celui de l'étude de la courbe intensité-durée. La stimulation et la détection étaient réalisées via des électrodes de surface collantes (Spes Medica Srl DENIB05026) : cathode à 2 cm du pli palmaire distal du poignet et anode à 8 cm proximale par rapport à la cathode ; E1 sur le muscle court abducteur du pouce et E2 au dos de la première phalange du pouce.

a) Appareil d'ENMG conventionnel

Dans ce chapitre consacré à l'évaluation de l'excitabilité axonale motrice périphérique par des doubles chocs, si l'appareil d'ENMG conventionnel était toujours le KEYPOINT® G3, nous avons dû recourir à un mode particulier de stimulation, disponible dans le logiciel KP.NET. Il s'agissait de la **stimulation en salves complexes** qui permettait de délivrer deux chocs simultanément avec un intervalle temporel variable et en autorisant un réglage distinct de l'intensité pour chacun des deux chocs.

Le nerf médian était stimulé avec une intensité croissante jusqu'à une intensité permettant une réponse motrice maximale (i100). Ensuite une double stimulation était appliquée avec un IIS de 400 ms, la première stimulation étant réalisée avec une intensité permettant une réponse maximale (i100) et l'intensité de la seconde stimulation étant adaptée afin d'obtenir 40 % de la réponse maximale (i40). Lorsque les intensités i100 et i40 étaient établies, la procédure pouvait commencer en maintenant ces deux intensités de stimulation. Les doubles chocs étaient alors délivrés en diminuant progressivement l'IIS de 400 ms à 1ms (400-300-200-150-100-80-60-40-30-20-15-10-7-6-5-4-3,74-3,5-3,24-3-2,74-2,5-2,24-2-1,74-1,5-1 ms). Un dernier double choc était délivré avec un IIS de 400 ms afin d'évaluer la variabilité de la réponse au second choc entre le début et la fin de la procédure. En effet, la probabilité d'activation des axones en fonction de l'intensité de courant correspondant à une courbe sigmoïdale, lors de la stimulation à l'i40 certains axones (les plus excitables) seront toujours activés, d'autres (les moins excitables) ne seront jamais activés et d'autres (se situant entre les deux) seront activés en alternance. Par ailleurs, en cours d'examen les conditions pouvaient légèrement varier (l'excitabilité axonale elle-même, le niveau de relaxation du sujet examiné, la position du poignet et donc la distance

entre la cathode et le nerf). Aussi, entre le premier et le dernier double choc avec un IIS de 400 ms, nous acceptons une variation d'amplitude de la réponse motrice test de 30 % au maximum. Si la variation d'amplitude entre les deux réponses tests enregistrées avec un IIS de 400 ms était supérieure à 30 %, l'ensemble de la procédure était recommencé. Au total, une septantaine de stimulations étaient délivrées pour chacune des procédures avec doubles chocs, avec une fréquence de stimulation inférieure à 1 Hz.

Une fois que la séquence de doubles chocs avait été réalisée en condition basale, la même procédure était alors répétée à deux autres reprises. Une fois à la fin d'une ischémie de 5 min, réalisée via un brassard sphygmomanomètre maintenant une pression au-dessus de 200 mm Hg, et une fois en post-ischémie (3 min après la levée de l'ischémie).

La **Figure 34** illustre la façon dont l'amplitude de la réponse test variait en fonction de l'IIS.

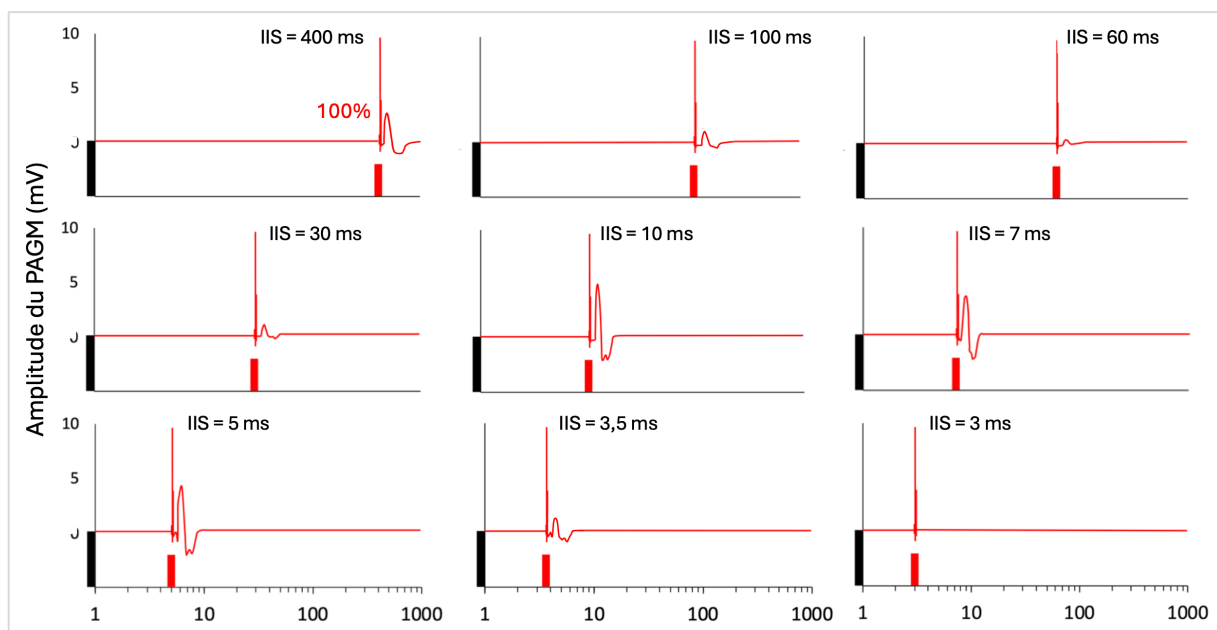


Figure 34. Procédure des doubles chocs : réponse au stimulus test en fonction de l'intervalle interstimulus (IIS) (ms) chez un sujet contrôle sain. Quand l'IIS est de 400 ms, la réponse au stimulus test n'est pas influencée par le stimulus conditionnant. Quand l'IIS diminue, l'amplitude du potentiel d'action global musculaire (PAGM), dans un premier temps, diminue pendant la période sous-normale tardive (maximale autour de 60 ms). Ensuite, quand l'IIS diminue encore, l'amplitude du PAGM augmente pendant la période supernormale (maximale autour de 10 ms). Enfin l'amplitude du PAGM diminue de nouveau pendant la période réfractaire relative jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de réponse au stimulus test, c'est la période réfractaire absolue.

Le rectangle noir symbolise l'intensité nécessaire pour évoquer un PAGM d'amplitude maximale et le rectangle rouge symbolise l'intensité nécessaire pour évoquer un PAGM d'amplitude égale à 40 % de la valeur maximale, en dehors de tout conditionnement.

Lorsque la procédure était terminée, l'amplitude de la réponse au stimulus test en fonction de l'IIS était encodée dans un fichier Excel. Pour les grands IIS, la réponse au second stimulus était bien visible et mesurable via les curseurs de l'appareil ENMG. Cependant, pour les petits IIS (à

partir de 15 ms), les réponses motrices évoquées par les stimuli conditionnant et test se superposaient, ne permettant plus de mesurer la réponse test de façon fiable. Pour pouvoir mesurer ces réponses tests (IIS inférieurs à 15 ms), nous avons eu recours à la soustraction de traces. Une trace ne comportant que la réponse au choc conditionnant (PAGM supramaximal unique) était soustraite des réponses aux doubles chocs permettant d'isoler et de mesurer sur l'écran gradué (avec une précision de 0,1 mV) la réponse motrice test (**Figure 35**).

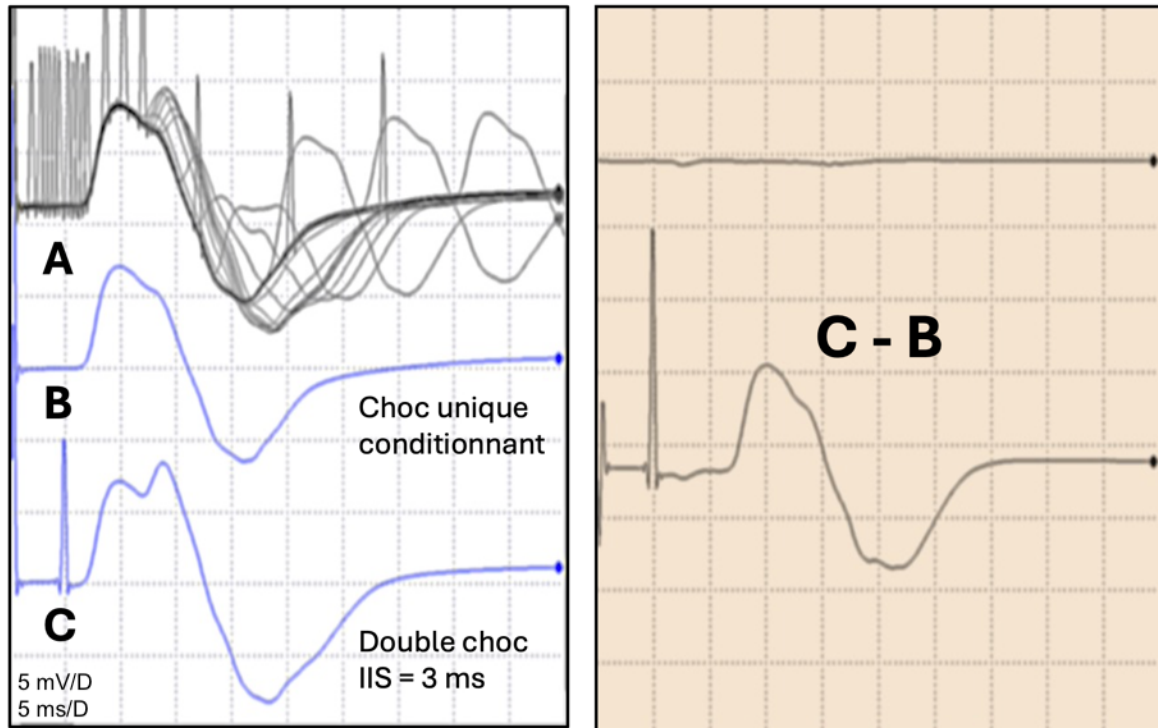


Figure 35. Résultats de la procédure doubles chocs

Cadre de gauche : superposition de toutes les courbes (A). Les réponses conditionnées (i40) par un intervalle interstimulus (IIS) long sont aisément mesurables, car bien distinctes des réponses évoquées par le stimulus conditionnant (i100). Par contre, les réponses tests conditionnées par un IIS court (< 15 ms) se superposent aux réponses résultant du stimulus conditionnant. Les courbes en bleu correspondent d'une part à la réponse au stimulus conditionnant seul (B) et les réponses aux stimuli conditionnant et test avec un IIS de 3 ms (C). Pour reconstruire la réponse test lorsque l'IIS est de 3 ms, les 2 courbes en bleu sont soustraites l'une de l'autre (C - B, cadre de droite).

Les paramètres étudiés étaient le PRA, la PRR, le pourcentage de superexcitabilité (moyenne des trois valeurs les plus hautes autour d'un IIS de 7 ms), le pourcentage de subexcitabilité (moyenne des trois valeurs les plus basses autour d'un IIS de 40 ms), l'aire sous la courbe pendant la période supernormale (Aire sus) et l'aire sous la courbe pendant la période sous-normale (Aire sous) (**Figure 36**). La valeur de référence étant fixée à 100 % (normalisation de l'amplitude par rapport à la réponse test non conditionnée), plus les valeurs d'amplitude normalisée s'écartaient de 100 %, plus les modifications de l'excitabilité étaient importantes. Concernant la superexcitabilité, plus les amplitudes normalisées de la réponse test étaient au-delà de 100 % et

plus la période supernormale était marquée. À l'inverse, pour la subexcitabilité, plus les amplitudes normalisées de la réponse test se rapprochaient de 0 % et plus la période sous-normale tardive était prononcée.

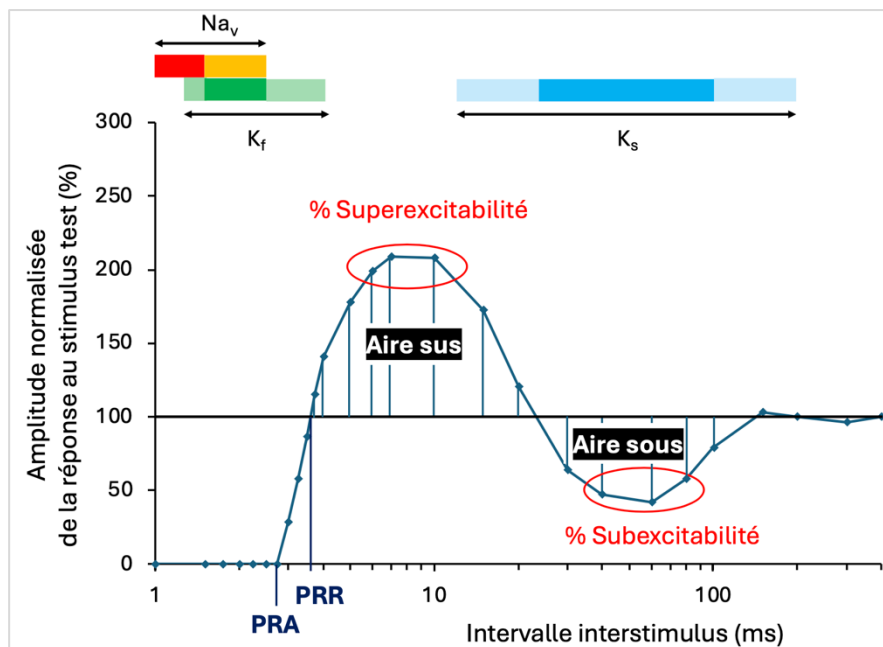


Figure 36. Paramètres étudiés lors de l'étude du cycle de récupération de l'excitabilité avec l'appareillage d'ENMG conventionnel. La courbe représente l'amplitude normalisée du stimulus test (par rapport au stimulus test non conditionné) pour chaque intervalle interstimulus (IIS). La période réfractaire absolue minimale (PRA) est l'IIS à partir duquel il n'y a plus de réponse au stimulus test et la période réfractaire relative maximale (PRR) est l'IIS à partir duquel la réponse au stimulus test atteint une valeur égale à 100 % du stimulus test non

conditionné. Le pourcentage de super-excitabilité correspond à la moyenne des trois valeurs les plus hautes autour d'un IIS de 7 ms et le pourcentage de subexcitabilité correspond à la moyenne des trois valeurs les plus basses autour d'un IIS de 40 ms. L'Aire sus est l'aire sous la courbe durant la période supernormale et l'Aire sous est l'aire sous la courbe durant la période sous-normale tardive. Les aires sont calculées en additionnant les surfaces trapézoïdales délimitées par les lignes verticales bleues, la ligne horizontale noire et la courbe CRE. En haut de la figure, les canaux impliqués sont représentés schématiquement sur la base des connaissances physiologiques théoriques, en fonction de l'axe des abscisses (temps en ms) : canal sodique voltage-dépendant nodal (inactivé en rouge, récupération de l'inactivation en orange) ; ouverture des canaux potassiques rapides (en vert) ; ouverture des canaux potassiques lents (en bleu).

b) Appareil de poursuite de seuil

Avec l'appareillage de poursuite de seuil, c'est la variation de l'intensité nécessaire pour maintenir l'amplitude de la réponse test à 40 % de la réponse motrice maximale, en fonction de l'IIS, qui était mesurée (**Annexe 8**). L'intervalle entre le stimulus conditionnant (supramaximal) et le stimulus conditionné variait de 200 à 2 ms. Dix-huit intervalles étaient testés. Pour chacun des intervalles, trois valeurs de seuil étaient mesurées : i_{40} en l'absence d'un stimulus conditionnant (1), i_{100} en l'absence de stimulus conditionné (2) et i_{40} en présence d'un stimulus conditionnant (i_{100}) (3). Les données étudiées étaient la PRR, le pourcentage de superexcitabilité (moyenne des trois valeurs les plus basses autour d'un intervalle de 7 ms), le pourcentage de subexcitabilité (moyenne des trois valeurs les plus hautes autour d'un intervalle de 40 ms) (**Figure 37**). L'interprétation des résultats concernant les périodes supernormale et sous-normale

est plus intuitive qu'avec notre procédure manuelle. Plus les valeurs normalisées du seuil s'écartent de 0 %, plus les phases correspondantes sont importantes.

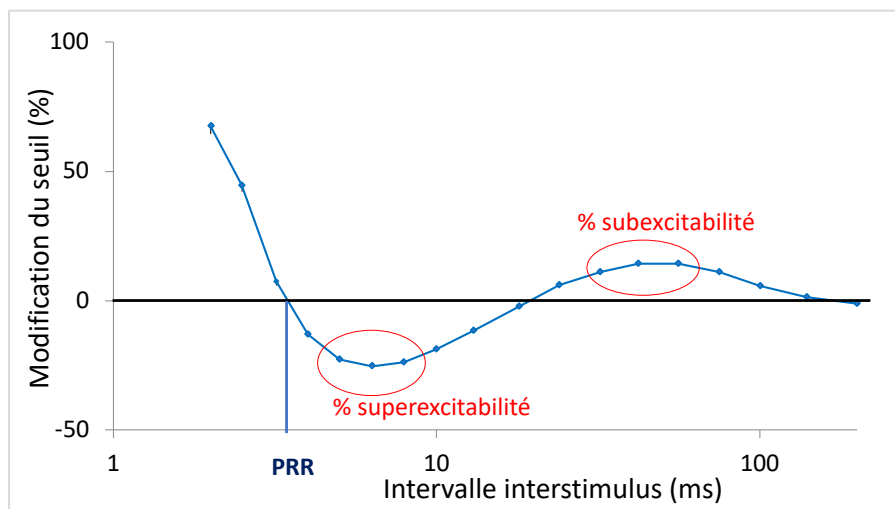


Figure 37. Paramètres étudiés lors de l'étude du cycle de récupération de l'excitabilité avec la technique de poursuite de seuil. La courbe représente la modification du seuil après un stimulus conditionnant supramaximal pour chaque intervalle interstimulus (IIS). La période réfractaire relative (PRR) est l'IIS à partir duquel le seuil du stimulus test correspond au seuil du stimulus test non conditionnée (0 %). Le

pourcentage de superexcitabilité correspond à la moyenne des trois valeurs les plus basses autour d'un IIS de 7 ms et le pourcentage de subexcitabilité correspond à la moyenne des trois valeurs les plus hautes autour d'un IIS de 40 ms.

C. Résultats

1. Sujets volontaires sains

a) Appareil d'ENMG conventionnel

Les résultats du CRE chez les 50 sujets volontaires sains, en condition basale, sont présentés dans le **Tableau 29**.

Tableau 29. Données du cycle de récupération de l'excitabilité en condition basale chez les 50 sujets volontaires sains avec limites de normalité (méthode des percentiles).

Paramètres	Moyenne	ET	CV (%)	Médiane	EIQ	P5	P95
PRA (ms)	2,70	0,28	11	2,50	0,25	2,50	3,24
PRR (ms)	3,51	0,54	16	3,44	0,65	2,75	4,48
Superexcitabilité (%)	203,6	28,3	14	207,5	26,8	152,1	248,1
Subexcitabilité (%)	45,8	21,3	46	41,0	30,8	16,8	83,7
Aire sus (%.ms)	1263	557	44	1173	489	505	2366
Aire sous (%.ms)	4195	2420	58	4054	3169	879	8870

ET = écart type ; CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile ; PRA = période réfractaire absolue ; PRR = période réfractaire relative ; Aire sus = aire sous la courbe pendant la période supernormale ; Aire sous = aire sous la courbe pendant la période sous-normale ; P5 = percentile 5 ; P95 = percentile 95

La comparaison des trois conditions (condition basale, ischémie et post-ischémie) est présentée dans la **Figure 38** et le **Tableau 30**.

Lors de l'épreuve d'ischémie, la PRA et la PRR étaient significativement augmentées et le pourcentage de superexcitabilité et l'Aire sus étaient significativement diminués. Le pourcentage de subexcitabilité était significativement diminué (traduisant une augmentation de la période sous-normale tardive) alors que l'Aire sous ne montrait pas de modification significative.

En post-ischémie, les modifications allaient dans une direction opposée avec une réduction significative de la PRA et de la PRR et une augmentation significative du pourcentage de superexcitabilité et de l'Aire sus. Le pourcentage de subexcitabilité était augmenté (traduisant une diminution de la période sous-normale tardive) et l'Aire sous était significativement réduite en post-ischémie.

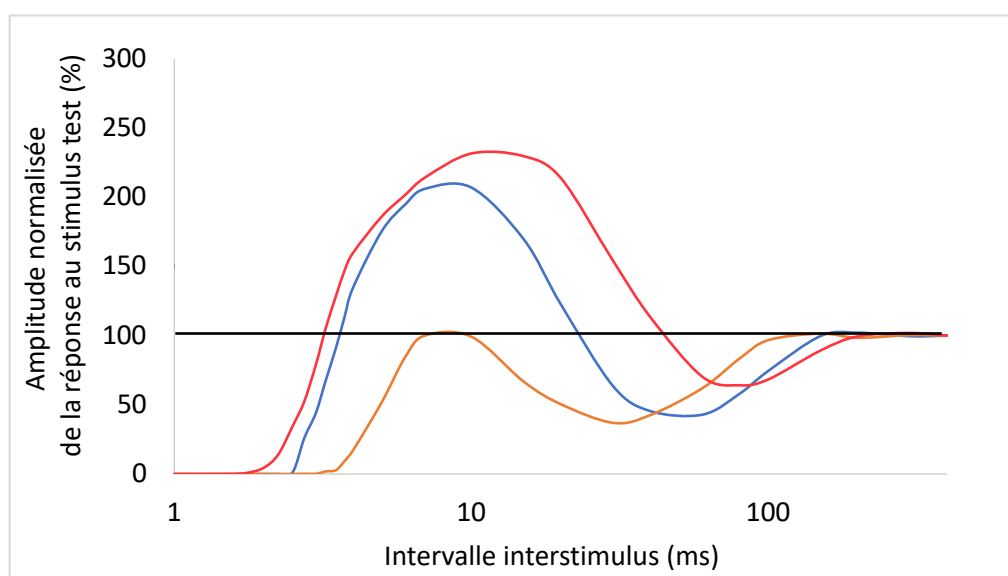


Figure 38. Cycle de récupération de l'excitabilité chez les sujets volontaires sains (n = 50), en condition basale (bleu), à l'ischémie (orange) et en post-ischémie (rouge). En ischémie, les périodes réfractaires sont augmentées et la période supernormale est diminuée. En post-ischémie, les périodes réfractaires sont diminuées, la période supernormale est augmentée et la période sous-normale est diminuée.

Tableau 30. Données du cycle de récupération de l'excitabilité chez les 50 sujets volontaires sains. Comparaison des trois états à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon : condition basale (CB), ischémie (Isch) et post ischémie (P-isch). Les résultats sont exprimés en médiane (EIQ).

Paramètres	CB (n = 50)	Isch (n = 49)	P-isch (n = 50)	Comparaisons	
				CB/Isch p	CB/P-Isch p
PRA (ms)	2,50 (0,25)	3,74 (0,50)	2,24 (0,74)	< 0,0001	< 0,0001
PRR (ms)	3,44 (0,64)	6,25 (2,03)*	3,10 (0,70)	< 0,0001	< 0,0001
Superexcitabilité (%)	199,5 (51,7)	102,2 (43,1)	218,8 (47,6)	< 0,0001	< 0,0001
Subexcitabilité (%)	41,0 (30,8)	35,7 (25,3)	62,1 (41,1)	0,0048	< 0,0001
Aire sus (%.ms)	1173 (589)	2 (94)	3014 (2038)	< 0,0001	< 0,0001
Aire sous (%.ms)	4054 (3169)	4290 (2663)	3658 (4091)	NS	0,0072

* n = 48 ; PRA = période réfractaire absolue ; PRR = période réfractaire relative ; Aire sus = aire sous la courbe pendant la période supernormale ; Aire sous = aire sous la courbe pendant la période sous-normale ; EIQ = écart interquartile.

b) *Appareil de poursuite du seuil*

Les résultats du cycle de récupération de l'excitabilité chez les 50 sujets volontaires sains, avec l'appareillage de poursuite de seuil, sont présentés dans le **Tableau 31** et la **Figure 39**.

Tableau 31. Données du cycle de récupération de l'excitabilité axonale chez les 50 sujets volontaires sains avec la technique de poursuite de seuil.

Paramètres	Moyenne	ET	CV (%)	Médiane	EIQ
PRR (ms)	3,45	0,50	14	3,40	0,61
Superexcitabilité (%)	-24,90	5,65	23	-25,33	7,28
Subexcitabilité (%)	14,57	3,50	24	14,34	4,07

PRR = période réfractaire relative ; ET = écart type ; CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile.

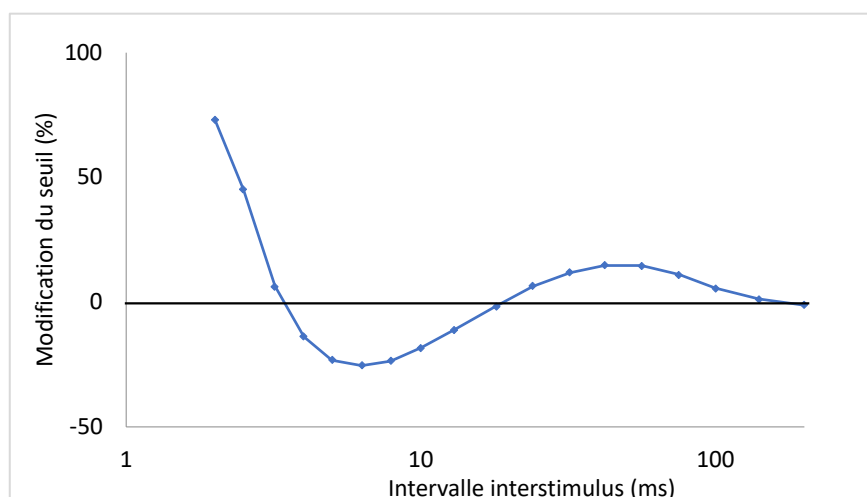


Figure 39. Cycle de récupération de l'excitabilité chez les 50 sujets volontaires sains avec la technique de poursuite de seuil (valeur médiane).

c) *Dépendance des paramètres d'excitabilité aux mesures biométriques*

Seul l'âge semblait expliquer une partie de la variabilité des paramètres du CRE. La corrélation de Spearman entre l'âge et le pourcentage de superexcitabilité atteignait $-0,51$ ($p = 0,0002$), et $-0,39$ pour l'Aire sus ($p = 0,0058$). La période supernormale avait donc tendance à diminuer avec l'âge. Il existait également une légère tendance à la diminution de la PRA en fonction de l'âge ($r_s = -0,31$; $p = 0,0321$).

Les paramètres pourcentage de superexcitabilité et Aire sus étant corrélés à l'âge, nous avons réalisé un graphique permettant de calculer les limites de normalité en fonction de l'âge pour ces deux paramètres (**Figure 40**). Pour les autres paramètres, les percentiles P5 et P95 sont repris dans le **Tableau 29**.

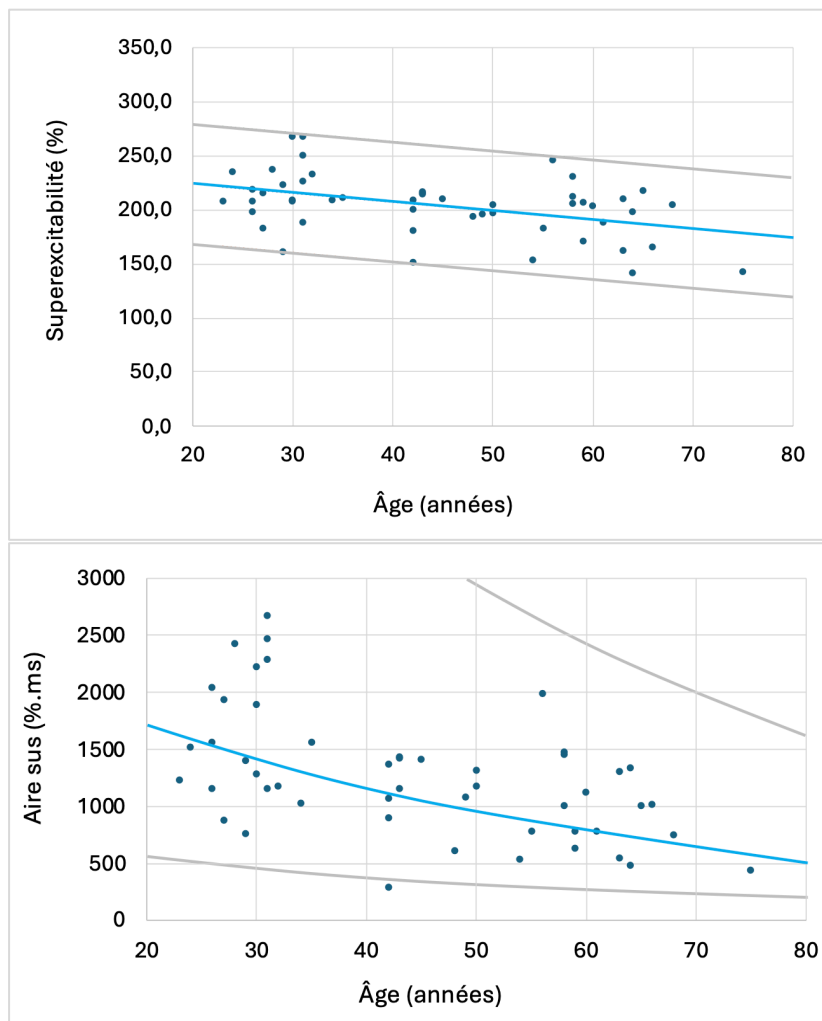


Figure 40. Limite de la normale (en gris) des paramètres pourcentage de superexcitabilité (en haut) et aire sous la courbe durant la période supernormale (Aire sus) (en bas) en fonction de l'âge. Ces limites ont été établies à partir d'une régression linéaire.

2. Sujets présentant une neuropathie périphérique

a) Appareil d'ENMG conventionnel

Condition basale

Les données du CRE dans les différents sous-groupes sont reprises dans le **Tableau 32**. Une diminution du pourcentage de superexcitabilité ainsi que de l'aire sous la courbe durant la période supernormale (Aire sus) a été constatée dans les sous-groupes CMT1A ($p < 0,0001$) et SGBd ($p < 0,0001$) par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, dans le sous-groupe CMT1A, le pourcentage de subexcitabilité et l'aire sous la courbe pendant la période sous-normale (Aire sous) étaient significativement réduits (respectivement $p = 0,0011$ et $p = 0,0008$). La PRA était diminuée dans les sous-groupes CMT1A ($p < 0,0001$), NMM ($p = 0,0012$) et PIDC ($p = 0,0013$). Afin de rendre compte de la distribution des données au sein des différents sous-groupes, la courbe médiane accompagnée des intervalles interquartiles est présentée pour chacun d'eux en **Annexe 9**.

Tableau 32. Données du cycle de récupération de l'excitabilité dans les cinq sous-groupes, médiane (IQR). Comparaison des sous-groupes entre eux par l'analyse de variance non paramétrique de Kruskal-Wallis et comparaison des sous-groupes deux à deux par la méthode de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (DSCF).

Paramètres	1 CMT1A (n=14)	2 NMM (n=6)	3 PIDC (n=6)	4 SGBd (n=15)	5 Contrôle (n=50)	Kruskal- Wallis <i>p</i>	DSCF
Subexcitabilité (%)	75,6 (23,1)	48,6 (19,7)	56,0 (40,6)	47,5 (43,2)	41,0 (20,8)	0,0045	1 vs 5
Superexcitabilité (%)	131,5 (41,4)	180,1 (61,0)	174,6 (31,2)	139,2 (20,2)	207,5 (26,8)	< 0,0001	1 vs 5
							4 vs 5
Aire sous (%.ms)	1051 (1673)	2704 (1612)	4986 (6473)	4930 (5723)	4053 (3169)	0,0060	1 vs 5
Aire sus (%.ms)	237 (250)	840 (878)	1081 (410)	272 (286)	1173 (589)	< 0,0001	1 vs 5
							4 vs 5
PRR (ms)	3,50* (1,10)	3,03 (0,56)	3,05 (0,36)	3,75 (0,29)	3,44 (0,65)	0,034	
PRA (ms)	1,74 (0,50)	2,00 (0,50)	2,12 (0,44)	2,50 (1,00)	2,50 (0,25)	< 0,0001	1 vs 5
							2 vs 5
							3 vs 5

*(n=11) ; PRA = période réfractaire absolue ; PRR = période réfractaire relative ; Aire sus = aire sous la courbe pendant la période supernormale ; Aire sous = aire sous la courbe pendant la période sous-normale ; EIQ = écart interquartile ; CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A, SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

Les groupes sont quant à eux comparés sous forme de *Box plots* (**Figure 41**). Les analyses allaient dans le même sens que l'analyse par sous-groupe. On retrouvait une diminution du pourcentage de superexcitabilité dans les groupes CMT ($p < 0,0001$) et SGB ($p < 0,0001$) par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, la subexcitabilité était diminuée dans le groupe CMT ($p = 0,0032$). Dans le groupe NIDC, on retrouvait une diminution de la PRA ($p < 0,0001$) et de la PRR ($p = 0,016$). Alors que seule la PRA était diminuée dans le groupe CMT ($p < 0,0001$).

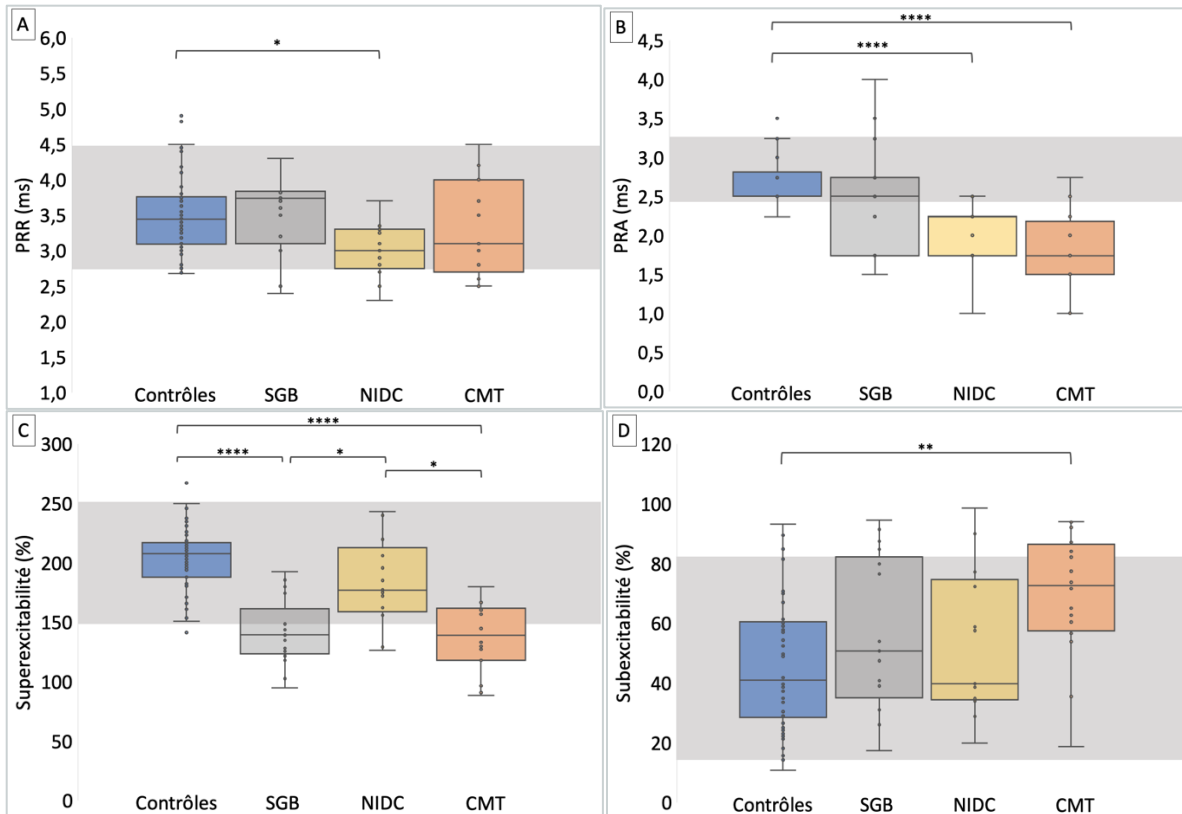


Figure 41. Box plots comparant les données du cycle de récupération de l'excitabilité axonale entre les 4 groupes. **A)** Période réfractaire relative (PRR) ; **B)** Période réfractaire absolue (PRA) ; **C)** Pourcentage de superexcitabilité ; **D)** Pourcentage de subexcitabilité. La zone grisée représente les percentiles P5 et P95 du groupe contrôle. Contrôle (n = 50) = sujets contrôles sains ; CMT (n = 16) = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB (n = 17) = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC (n = 13) = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$

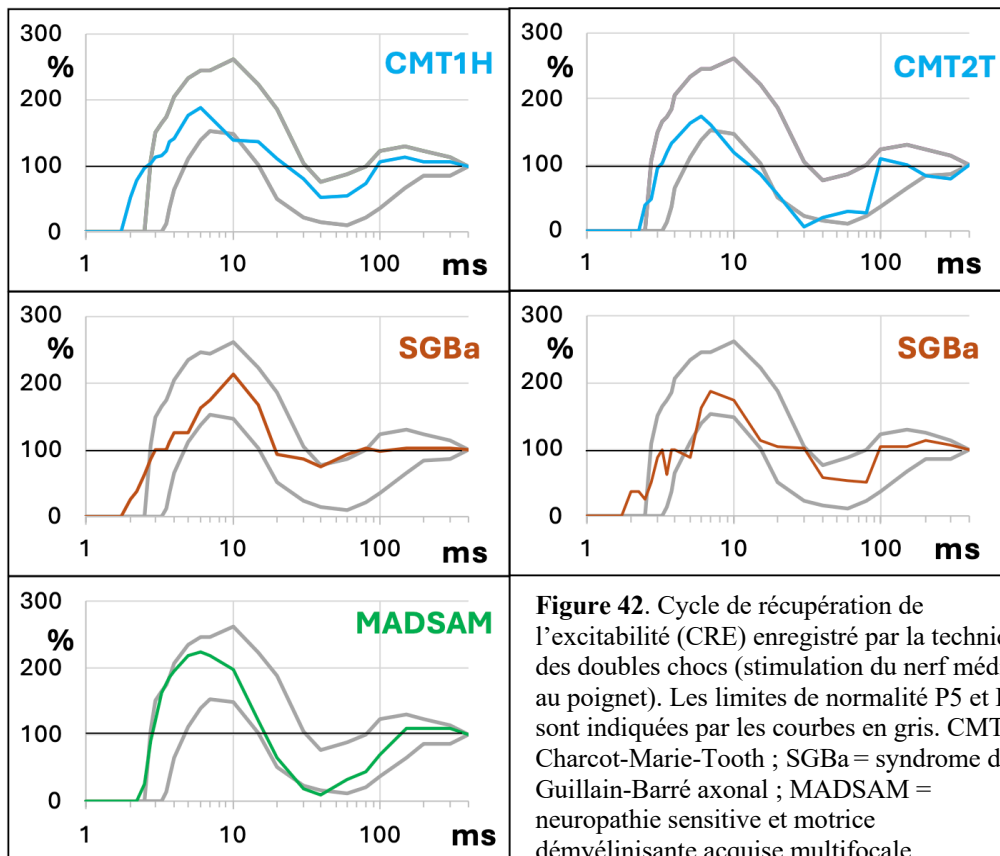


Figure 42. Cycle de récupération de l'excitabilité (CRE) enregistré par la technique des doubles chocs (stimulation du nerf médian au poignet). Les limites de normalité P5 et P95 sont indiquées par les courbes en gris. CMT = Charcot-Marie-Tooth ; SGBa = syndrome de Guillain-Barré axonal ; MADSAM = neuropathie sensitive et motrice démyélinisante acquise multifocale.

Lors de l'analyse des cas isolés (hors sous-groupes), aucune anomalie du CRE n'était observée chez le patient atteint de CMT2T. En revanche, le patient atteint de CMT1H présentait une diminution marquée de la PRR et de la PRA. Les deux cas de SGBa ainsi que le patient atteint de MADSAM montraient une diminution plus modeste de la PRA (**Figure 42**).

Manœuvres d'ischémie

Les modifications du CRE ont été étudiées, pour chacun des sous-groupes, pendant l'ischémie et en post-ischémie (**Tableau 33** et **Figure 43**). Comme mentionné précédemment, les altérations du cycle observées lors des manœuvres d'ischémie et de post-ischémie étaient particulièrement marquées dans le groupe contrôle. À l'inverse, ces modifications apparaissaient moins prononcées dans les sous-groupes pathologiques. Plus spécifiquement, dans les sous-groupes NMM et PIDC, il n'y avait pas de modifications de l'excitabilité avec les manœuvres d'ischémie. Dans les sous-groupes CMT1A et SGBd, nous observons une augmentation des périodes réfractaires au cours de l'ischémie, une diminution de la période supernormale pendant l'ischémie et une augmentation de la période supernormale en post-ischémie.

Tableau 33. Comparaison des trois états, condition basale (CB), ischémie (isch), post-ischémie (post-isch) dans les 5 sous-groupes. Valeur de *p* au test des rangs signés de Wilcoxon.

Sous-Groupe	Condition	PRA (ms)	PRR (ms)	Super excitabilité (%)	Aire sus (%.ms)	Sub excitabilité (%)	Aire sous (%.ms)
CMT1A	CB vs isch	0,027	0,0078	0,027	NS	NS	NS
	CB vs post-isch	NS	NS	0,0061	0,027	NS	NS
NMM	CB vs isch	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	CB vs post-isch	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PIDC	CB vs isch	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	CB vs post-isch	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SGBd	CB vs isch	0,0020	0,0078	0,0024	0,033	NS	NS
	CB vs post-isch	NS	NS	0,0049	0,0024	NS	NS
Contrôles	CB vs isch	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0048	NS
	CB vs post-isch	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0072

CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; NS = non statistiquement significatif.

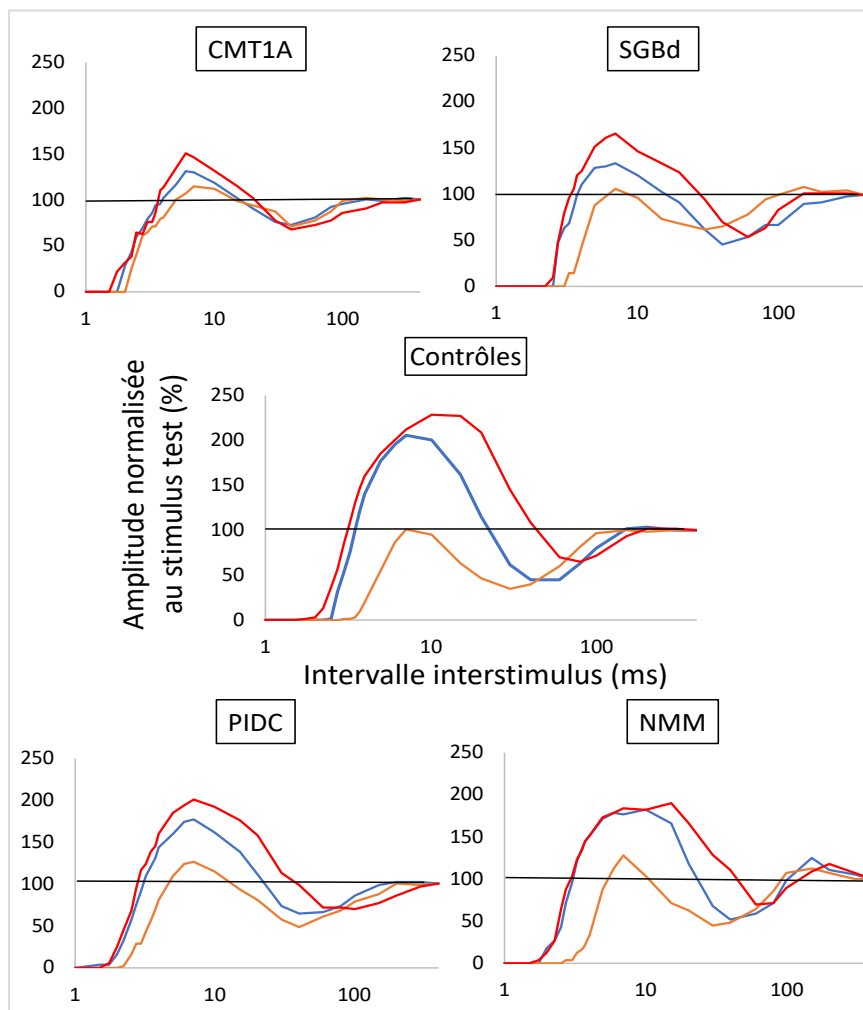


Figure 43. Cycle de récupération de l'excitabilité en condition basale (en bleu), en ischémie (en orange) et en post-ischémie (en rouge) dans les différents sous-groupes : maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), neuropathie motrice à bloc de conduction (NMM), polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), syndrome de Guillain-Barré démyélinisant (SGBd) et sujets contrôles sains (contrôles).

b) Appareil de poursuite de seuil

L'étude du CRE avec l'appareil de poursuite de seuil n'a été réalisée qu'en condition basale. Les données pour les sous-groupes sont reprises dans le **Tableau 34**. Lorsque l'on comparait les sous-groupes deux à deux, on observait que le pourcentage de superexcitabilité était diminué dans les sous-groupes CMT1A ($p < 0,0001$) et SGBd ($p = 0,0203$) comparativement au groupe contrôle. Les autres paramètres n'étaient pas modifiés dans les sous-groupes pathologiques par rapport au groupe contrôle.

Tableau 34. Données du cycle de récupération de l'excitabilité dans les cinq sous-groupes, médiane (EIQ). Comparaison des sous-groupes entre eux par l'analyse de la variance non paramétrique de Kruskal-Wallis et comparaison des sous-groupes deux à deux par la méthode de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (DSCF).

Paramètres	1 CMT1A (n=13)	2 NMM (n=5)	3 PIDC (n=6)	4 SGBd (n=9)	5 Contrôle (n=50)	Kruskal- Wallis <i>p</i>	DSCF
PRR (ms)	2,99 (0,37)	3,15 (0,14)	2,79 (0,18)	3,22 (0,76)	3,40 (0,61)	0,019	NS
Superexcitabilité (%)	-13,5 (9,7)	-18,6 (11,5)	-24,8 (6,1)	-14,7 (11,2)	-25,3 (7,3)	< 0,0001	1 vs 5 4 vs 5
Subexcitabilité (%)	10,2 (5,6)	14,4 (3,0)	12,9 (5,9)	13,4 (5,6)	14,3 (4,1)	NS	NS

PRR = période réfractaire relative ; EIQ = écart interquartile ; CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

3. Comparaison des données issues de l'appareil d'ENMG conventionnel et de la poursuite du seuil

Si le déroulement de l'analyse du CRE était similaire dans les deux procédures à l'étude dans ce mémoire, les principes méthodologiques étaient distincts. En effet, avec l'appareillage de poursuite de seuil, c'était la variation d'intensité nécessaire pour atteindre 40 % de la réponse maximale (seuil) lors du stimulus test qui était étudiée, alors qu'avec la méthode manuelle, c'était la variation d'amplitude de la réponse au stimulus test qui était mesurée, l'intensité de la seconde stimulation restant stable. Malgré cette différence d'obtention des paramètres, il y avait une corrélation statistiquement significative entre les deux procédures concernant le pourcentage de superexcitabilité ($r_p = -0,72$; $p < 0,0001$) et le pourcentage de subexcitabilité ($r_s = -0,51$; $p < 0,0001$) (**Figure 44**). La période réfractaire relative était également bien corrélée entre les deux techniques ($r_s = 0,63$; $p < 0,0001$) avec une analyse de Bland-Altman qui ne montrait pas de biais systématique (**Figure 45**).

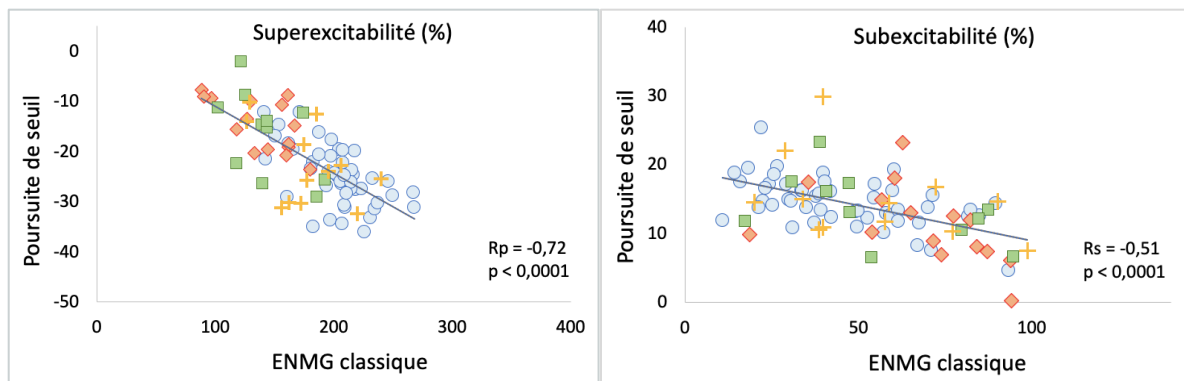


Figure 44. Corrélation entre la méthode d'ENMG conventionnelle et la technique de poursuite de seuil pour l'étude des paramètres pourcentage de superexcitabilité ($r_p = -0,72$; $p < 0,0001$; $n = 88$) et pourcentage de subexcitabilité ($r_s = -0,51$; $p < 0,0001$; $n = 88$). Groupe contrôle (ronds bleus) ; groupe maladie de Charcot-Marie-Tooth (losanges rouges) ; groupe syndrome de Guillain-Barré (carrés verts) ; groupe neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (croix jaunes).

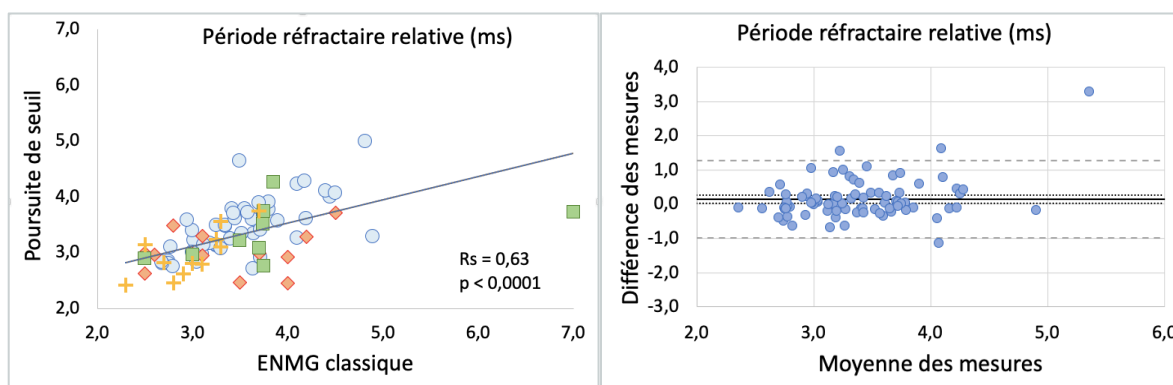


Figure 45. Corrélation entre la méthode d'ENMG conventionnelle et la technique de poursuite de seuil pour l'étude de la période réfractaire relative ($r_s = 0,63$; $p < 0,0001$; $n = 87$). Groupe contrôle (ronds bleus) ; groupe maladie de Charcot-Marie-Tooth (losanges rouges) ; groupe syndrome de Guillain-Barré (carrés verts) ; groupe neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (croix jaunes). À l'analyse de Bland-Altman, on ne retrouve pas de biais systématique.

4. Corrélation avec les paramètres de conduction

L'étude de corrélation entre les données du CRE avec l'appareillage d'ENMG conventionnel et les mesures classiques de conduction dans les groupes pathologiques sont reprises dans le **Tableau 35**. Il existait peu de corrélations statistiquement significatives.

Tableau 35. Coefficients de corrélation de Spearman entre les données classiques de conduction et les données du cycle de récupération de l'excitabilité.

	PRA (ms)	PRR (ms)	Superexcitabilité (%)	Subexcitabilité (%)
Nerf sural (n = 44)				
Amplitude (μ V)	NS	NS	NS	NS
Nerf radial (n = 45)				
Amplitude (μ V)	0,31	NS	0,33	NS
Nerf fibulaire (muscle pédieux) (n = 29)				
LDM (ms)	NS	NS	NS	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	0,35	NS
VCM (m/s)	NS	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	NS	NS	NS	NS
Nerf fibulaire (muscle tibial antérieur) (n = 45)				
LDM (ms)	NS	0,32	-0,37	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	NS	NS
Nerf médian (n = 46)				
LDM (ms)	NS	0,50	-0,56	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	NS	NS
VCM (m/s)	0,30	NS	0,34	-0,31
Latence F-M (ms)	NS	NS	-0,31	NS
Nerf ulnaire (n = 46)				
LDM (ms)	NS	NS	-0,39	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	0,33	NS
VCM (m/s)	NS	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	NS	NS	NS	NS

LDM = latence distale motrice ; PAGM = potentiel d'action global musculaire ; VCM = vitesse de conduction motrice ; PRA = période réfractaire absolue ; PRR = période réfractaire relative ; NS = non statistiquement significatif.

5. Étude de la performance diagnostique

Des courbes ROC ont été établies, afin d'évaluer la capacité des paramètres du CRE à distinguer les groupes pathologiques du groupe contrôle (**Tableau 36**). Les valeurs d'ASC étaient particulièrement élevées pour les paramètres pourcentage de superexcitabilité et Aire sus pour les groupes CMT et SGB ($> 0,9$), ainsi que pour la PRA dans les groupes CMT et NIDC ($> 0,95$) (**Figure 46**).

Tableau 36. Étude de la performance diagnostique des paramètres d'excitabilité par les courbes ROC.

Paramètres	Mesure	CMT (n=16)	NIDC (n=13)	SGB (n=17)
Aire sous (%.ms)	Youden	3164	2247	1175
	ASC	0,810	0,559	0,519
Subexcitabilité (%)	Youden	60,38	72,27	76,52
	ASC	0,787	0,583	0,626
Aire sus (%.ms)	Youden	448,1	596,0	443,0
	ASC	0,984	0,784	0,907
Superexcitabilité (%)	Youden	179,89	162,15	185,48
	ASC	0,973	0,789	0,947
PRR (ms)	Youden	2,60	3,35	3,60
	ASC	0,589	0,888	0,677
PRA (ms)	Youden	2,50	2,50	2,50
	ASC	0,953	0,987	0,708

Youden = seuil de la courbe ROC où la somme de la sensibilité et de la spécificité est maximale ; ASC = aire sous la courbe ROC ; PRR = période réfractaire relative ; PRA = période réfractaire absolue ; Aire sus = aire sous la courbe pendant la période supernormale ; Aire sous = aire sous la courbe pendant la période sous-normale ; CMT = maladie de Charcot Marie-Tooth ; SGB = syndrome de Guillain-Barré ; NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

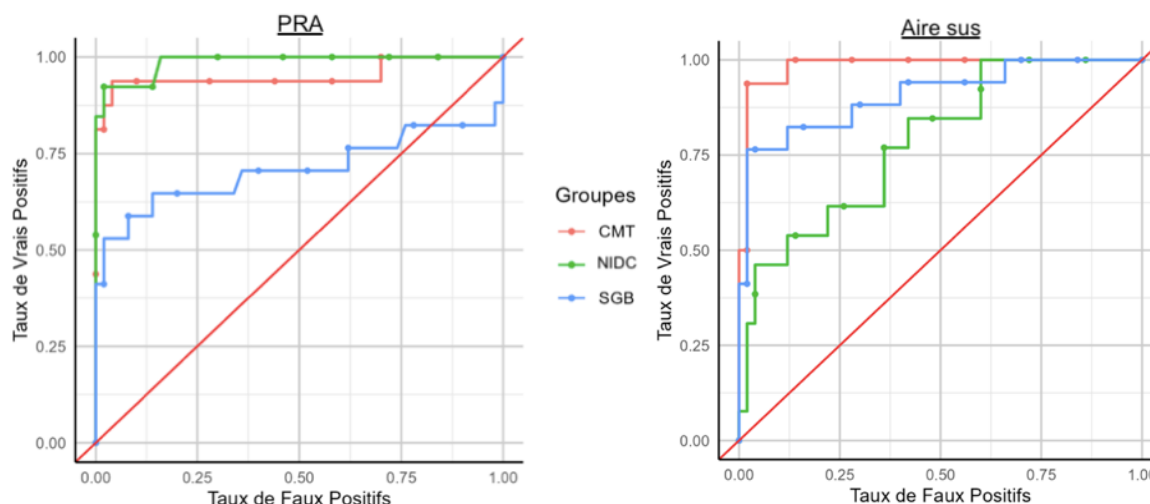


Figure 46. Courbes ROC pour la période réfractaire absolue (PRA) à gauche et l'aire sous la courbe durant la période supernormale (Aire sus) à droite mesurées avec l'appareil d'ENMG conventionnel. CMT = maladie de Charcot Marie-Tooth, SGB = syndrome de Guillain-Barré, NIDC = neuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

6. Corrélation entre les différentes phases du CRE

Pour tester l'hypothèse qu'à un moment particulier du cycle deux périodes peuvent coexister (par exemple : la PRR et la période supernormale), des corrélations entre les différentes périodes ont été recherchées sur l'ensemble de la population étudiée (n = 96), et sont présentées dans le

Tableau 37.

Des corrélations positives faibles à modérées étaient mises en évidence entre les trois paramètres PRA, Aire sus et Aire sous. Il existait également une faible corrélation négative entre la PRR et l'Aire sus.

Tableau 37. Coefficient de corrélation de Spearman (r_s) entre les différentes phases du CRE (n = 96).

Paramètres	PRA (ms)	PRR (ms)	Aire sus (%.ms)
PRR (ms)	0,49		
Aire sus (%.ms)	0,38	-0,23	
Aire sous (%.ms)	0,49	NS	0,24

PRA = période réfractaire absolue ; PRR = période réfractaire relative ; Aire sus = aire sous la courbe pendant la période supernormale ; Aire sous = aire sous la courbe pendant la période sous-normale.

7. Analyse discriminante canonique

La **Figure 47** illustre l'analyse discriminante canonique réalisée dans les sous-groupes de patients avec une neuropathie périphérique, en incluant dans l'analyse : la PRA et le pourcentage de superexcitabilité.

Il ressortait de cette analyse, que les paramètres du CRE permettaient de discriminer le sous-groupe des patients avec un CMT1A de celui des patients avec une NMM.

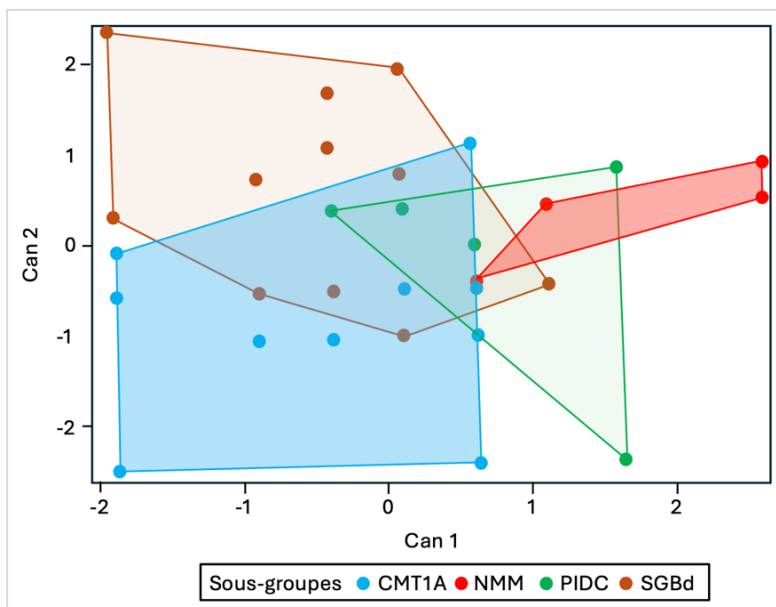


Figure 47. Analyse discriminante canonique entre les sous-groupes en incluant la période réfractaire absolue et le pourcentage de superexcitabilité sur le nerf médian. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

D. Discussion

L'étude du CRE constitue un outil précieux pour explorer le fonctionnement de la membrane axonale, et plus particulièrement les propriétés des canaux ioniques nodaux. Chaque phase du CRE dépend de mécanismes ioniques distincts : la période réfractaire repose sur l'inactivation des canaux sodiques transitoires, la période supernormale reflète la présence d'un post-potentiel dépolarisant limité par l'activation des canaux potassiques rapides, et la période sous-normale correspond à une phase d'hyperpolarisation médiée par les canaux potassiques lents. Ainsi, toute modification du nombre, de la distribution ou de la densité des canaux ioniques, notamment en cas de démyélinisation (Cappelen-Smith *et al.*, 2001), ainsi que des altérations de la polarité membranaire (Kiernan et Bostock, 2000) ou des concentrations ioniques extracellulaires (Kuwabara *et al.*, 2007), sont susceptibles de modifier le profil du CRE.

Nous avons comparé l'étude du CRE avec un appareil d'ENMG conventionnel à la technique de poursuite de seuil, considérée comme la référence en la matière. Malgré des différences de principe entre les deux méthodes, nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre les données recueillies par les deux approches : pourcentage de superexcitabilité ($r_p = -0,72, p < 0,0001$), pourcentage de subexcitabilité ($r_s = -0,51, p < 0,0001$), et période réfractaire relative ($r_r = 0,63, p < 0,0001$) (Figures 44 et 45). Ces corrélations modérées (0,40 – 0,59) à fortes (0,60 - 0,79), nous amènent à considérer un point technique central qui différencie les deux procédures. Dans la méthode de poursuite de seuil, un système de rétroaction permet d'adapter en temps réel l'intensité des stimuli. Si la réponse évoquée par le stimulus test est supérieure ou inférieure en amplitude à 40 % de l'amplitude maximale, l'intensité délivrée est instantanément corrigée (Bostock *et al.*, 1998). Ce dispositif garantit une grande fiabilité des résultats. Notre méthode « manuelle » est dépourvue d'un tel dispositif. Aussi, en cours d'acquisition des données relatives au CRE, les conditions d'examen peuvent légèrement changer (niveau de relaxation du patient, position du poignet, fluctuations du seuil). Nous avons souvent fait l'observation que l'excitabilité semblait se modifier quelque peu entre le début et la fin de l'enregistrement. Pour cette raison, nous avons imposé que l'amplitude de la réponse test obtenue pour un IIS de 400 ms ne pouvait pas varier de plus de 30 % entre le début et la fin de l'examen. Si tel n'était pas le cas, la procédure était entièrement recommencée. En respectant cette exigence méthodologique, la fluctuation moyenne d'amplitude entre les deux réponses tests évoquées par des doubles chocs avec un IIS de 400 ms était de 4 % (ET = 14 %) (Tyberghein *et al.*, 2024). Cette variabilité accrue avec la technique « manuelle » est

théoriquement susceptible d'influer sur la reproductibilité des résultats (voir chapitre reproductibilité).

Chez les sujets sains du groupe contrôle, une corrélation négative significative a été mise en évidence entre l'âge et les paramètres mesurant la période supernormale. Ce résultat suggère que le vieillissement est associé à une réduction de la capacité de l'axolemme internodal à stocker des charges électriques et à générer un post-potential dépolarisant. Cette évolution physiologique, probablement liée à des modifications des propriétés passives de la membrane et de la distribution des canaux ioniques, doit être intégrée dans toute analyse prédictive à visée diagnostique, par exemple à travers des modèles de régression linéaire tenant compte de l'âge (**Figure 40**).

Dans la littérature concernant l'étude du CRE chez des patients avec une neuropathie périphérique, il y a différentes façons d'exprimer les résultats concernant les périodes réfractaires. La PRA est mesurée en millisecondes et correspond à l'IIS maximal pour lequel le stimulus test n'évoque aucune réponse motrice. Ce paramètre n'est pas mesurable avec la méthode de poursuite de seuil. Dans notre approche, non automatisée, nous mesurons une PRA qui ne reflète pas uniquement l'inexcitabilité axonale, mais également le temps d'inexcitabilité plus long des fibres musculaires (Kopeck *et al.*, 1978). La PRR peut de la même façon être évaluée en millisecondes et correspond alors à l'IIS minimal pour lequel l'amplitude de la réponse test est identique à celle d'un choc unique non conditionné à l'i40 (méthode manuelle). Lors de la poursuite de seuil, la PRR correspond alors à l'IIS minimal pour lequel le changement de seuil lié au passage du potentiel conditionnant et égal à 0 %, juste avant la période supernormale. Avec cette dernière méthode, il est également possible de définir un pourcentage de réfractorité qui correspond à l'augmentation du seuil exprimée en % pour un IIS de 2 ou de 2,5 ms (Bostock *et al.*, 1998). On parlera d'une réfractorité augmentée, si l'augmentation du seuil est supérieure à celle observée chez des sujets sains, et d'une réfractorité diminuée dans le cas inverse.

Jusqu'ici, l'étude du CRE chez des patients avec un CMT1A n'a fait l'objet que d'une évaluation par la méthode de poursuite de seuil (Nodera *et al.*, 2004). Ces auteurs mirent en évidence une diminution de la réfractorité et de la superexcitabilité précoce (**Tableau 38**). Dans notre article de 2024 sur 40 sujets contrôles sains et 10 patients avec un CMT1A nous avons montré une réduction des différentes périodes du CRE, périodes réfractaire (absolue principalement), supernormale précoce (superexcitabilité et Aire sus) et sous normale tardive (subexcitabilité et Aire sous) (Tyberghein *et al.*, 2024). Ces résultats sont confirmés dans le présent mémoire sur 50 sujets contrôles sains et 14 patients avec un CMT1A. Dans ce sous-groupe, la PRA est réduite

Tableau 38. Synthèse des données de la littérature concernant le cycle de récupération de l'excitabilité (CRE) : PR = période réfractaire ; Sup = période supernormale ; Sub = période sous-normale (nerf médian)

CRE					
	Références	n	PR	Sup	Sub
CMT1A	Nodera <i>et al.</i> , 2004	9	↓	↓	N
CMTX	Liang <i>et al.</i> , 2014	9	↓	N	N
PIDC	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2001	11	↓	↓	N
	Sung <i>et al.</i> , 2004	21	↓	N	↓
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	N	N	N
NMM	Kiernan <i>et al.</i> , 2002	6	↓	↑	N
	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2002	5	N	N	N
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	N	N	N
	Kovalchuk <i>et al.</i> , 2020	20	↓	↑	N
SGBd	Kuwabara <i>et al.</i> , 2002	8	N	N	N
	Pyun <i>et al.</i> , 2017	12	↓	N	↓
SGBa	Kuwabara <i>et al.</i> , 2002, 2003	7-10	↑	/	/
	Pyun <i>et al.</i> , 2017	4	↑	↓	N

avaient constaté une réduction de la réfractorité et de la période réfractaire relative, tandis que les périodes supernormale précoce et sous-normale tardive restaient dans les limites de la normale (**Tableau 38**).

Chez les patients avec une PIDC, certains auteurs montraient une réduction de la réfractorité (Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Sung *et al.*, 2004), tandis que pour d'autres, les différents paramètres mesurant les périodes réfractaires restaient dans les limites de la normale (Boërio *et al.*, 2010) (**Tableau 38**). Les données de la littérature concernant les périodes supernormale précoce et sous-normale tardive étaient encore plus contrastées. Pour Cappelen-Smith *et al.* (2001), c'était la période supernormale qui était réduite, pour Sung *et al.* (2004), c'était la période sous-normale tardive, et pour Boërio *et al.* (2010), aucune de ces deux périodes n'était significativement réduite. De notre côté, dans ce mémoire, nous retrouvons uniquement une réduction significative de la PRA (valeurs médianes de 2,12 ms *versus* 2,50 ms dans le groupe contrôle).

Nos résultats concernant les patients avec une NMM sont très proches de ceux obtenus chez les patients avec une PIDC, et à nouveau, seule la PRA est réduite (valeurs médianes de 2,00 ms *versus* 2,50 ms dans le groupe contrôle). Dans la littérature, on retrouve une réduction de la PRR

(valeurs médianes de 1,74 ms *versus* 2,50 ms pour les sujets contrôles), de même que la période supernormale précoce (valeurs médianes de 131,5 % *versus* 207,5 % pour la superexcitabilité, et 237 % ms *versus* 1173 % ms pour l'Aire sus), et la période sous-normale tardive (valeurs médianes de 75,6 % *versus* 41,0 % pour la subexcitabilité, et 1051 % ms *versus* 4053 % ms pour l'Aire sous). Par ailleurs, nos données avec la poursuite de seuil confirment la réduction du pourcentage de superexcitabilité.

Liang *et al.* (2014) s'étaient intéressés à un groupe de neuf CMT lié à l'X, et

chez Kiernan *et al.* (2002a) et Kovalchuk *et al.* (2020), mais pas chez Boërio *et al.* (2010) qui n'enregistraient aucune anomalie du CRE chez leurs patients avec une NMM (**Tableau 38**). Certains auteurs ont observé, chez les patients avec une NMM, une majoration de la période supernormale (Kiernan *et al.*, 2002a ; Kovalchuk *et al.*, 2020). Cette augmentation de la période supernormale associée à une réduction de la période réfractaire pourrait traduire une hyperpolarisation membranaire en aval des blocs de conduction (Kiernan *et al.*, 2002a).

Selon Kuwabara *et al.* (2002, 2003), dans le SGBd, la réfractorité n'était pas modifiée significativement, tandis que pour Pyun *et al.* (2017), la PRR était diminuée, de même que la période sous-normale tardive (**Tableau 38**). En revanche, dans le SGBa, la PRR était allongée et la période supernormale était réduite (Pyun *et al.*, 2017). Cette augmentation de la période réfractaire confirmait les travaux de Kuwabara *et al.* (2002, 2003), qui montraient dans ce sous-groupe une augmentation de la réfractorité. Dans notre expérience, la période réfractaire reste dans les limites de la normale (valeurs médianes de 2,50 ms *versus* 2,50 ms pour la PRA ; et 3,03 ms *versus* 3,44 ms pour la PRR), même si de façon ponctuelle, certains patients présentaient clairement une réduction de la période réfractaire (**Figure 41**). Pour ce qui est des autres périodes du CRE, seule la période supernormale est significativement réduite par rapport au groupe contrôle (valeurs médianes de 139,2 % *versus* 207,5 % pour la superexcitabilité ; et 272 % *versus* 1173 % *ms* pour l'aire sus). Nous confirmons ces résultats dans le même sous-groupe de patients (SGBd), avec la méthode de poursuite de seuil. Cette concordance entre les résultats dérivés par les deux techniques est un élément important de validation pour la technique « manuelle » que nous avons développée, même si dans ce mémoire, les résultats concernant le CRE dans le sous-groupe des patients avec un SGBd, sont ceux qui s'éloignent le plus des données de la littérature. Pour expliquer ces discordances dans les résultats, il faut certainement garder à l'esprit que le SGB est une pathologie aiguë qui évolue de semaine en semaine. Les données du CRE peuvent varier entre les phases d'installation, d'aggravation, de stabilisation et de récupération.

L'analyse du CRE dans nos cas isolés, inclus dans les groupes et exclus des sous-groupes, montre principalement une réduction de la période réfractaire, en particulier dans le CMT1H et les deux SGBa (**Figure 42**).

Contrairement à l'iMAX ou à la rhéobase, les corrélations entre les paramètres du CRE et les données classiques de conduction nerveuse sont plutôt médiocres (**Tableau 35**). L'interprétation que nous en donnons est que les valeurs seuils telles l'iMAX et la rhéobase sont très

conditionnées à l'importance de la démyélinisation ; tandis que les périodes du CRE sont non seulement tributaires du degré de démyélinisation (la période supernormale principalement), mais également du degré d'activation ou d'inhibition des canaux ioniques nodaux.

L'étude des courbes ROC montre que les paramètres PRA, Aire sus et pourcentage de superexcitabilité présentent une très bonne sensibilité et spécificité pour distinguer les groupes contrôles des groupes pathologiques. L'étude de la PRA semble particulièrement plus sensible et spécifique que l'étude de la PRR. Or, l'étude de la PRA n'est pas disponible avec la technique de poursuite de seuil.

Les différentes périodes du CRE sont définies par rapport à l'excitabilité axonale de repos. Ou bien, l'excitabilité est augmentée (période supernormale précoce), ou bien, elle est diminuée (périodes réfractaires et sous-normale tardive). Cette façon de procéder est pratique, mais un peu rigide. On peut aisément concevoir qu'à un moment du cycle deux périodes coexistent, et que c'est l'importance de l'une par rapport à l'autre qui aboutit à une hypo- ou hyperexcitabilité. Si tel est le cas, certaines périodes du CRE devraient être corrélées négativement entre elles, quand l'une augmenterait, l'autre diminuerait, et inversement. Nous avons donc analysé les corrélations entre ces différentes phases, sur l'ensemble des sujets inclus dans notre étude, afin de déterminer si la modification de l'une pouvait en affecter une autre (**Tableau 37**). Une corrélation positive et statistiquement significative est mise en évidence entre la PRA, l'Aire sus et l'Aire sous. Il ne semble pas exister de chevauchement entre ces phases, car lorsqu'un paramètre augmente ou diminue, les autres évoluent dans le même sens. Ces corrélations pourraient s'expliquer par le fait que, chez les patients atteints de neuropathie démyélinisante, les altérations du CRE suivent une dynamique commune, marquée par une diminution de la réfractorité, de la superexcitabilité et de la subexcitabilité. La PRR, quant à elle, présente une corrélation attendue avec la PRA. En revanche, elle n'est pas corrélée à la subexcitabilité, et montre surtout une corrélation inverse avec la superexcitabilité. La PRR étant définie comme le moment où le PAGM induit par le stimulus test atteint de nouveau 100 %, elle peut survenir plus précocement lorsque la phase supernormale est plus importante ou inversement. Cette dépendance de la PRR à la superexcitabilité en limite la fiabilité, comme nous le verrons dans le chapitre consacré à la reproductibilité des mesures.

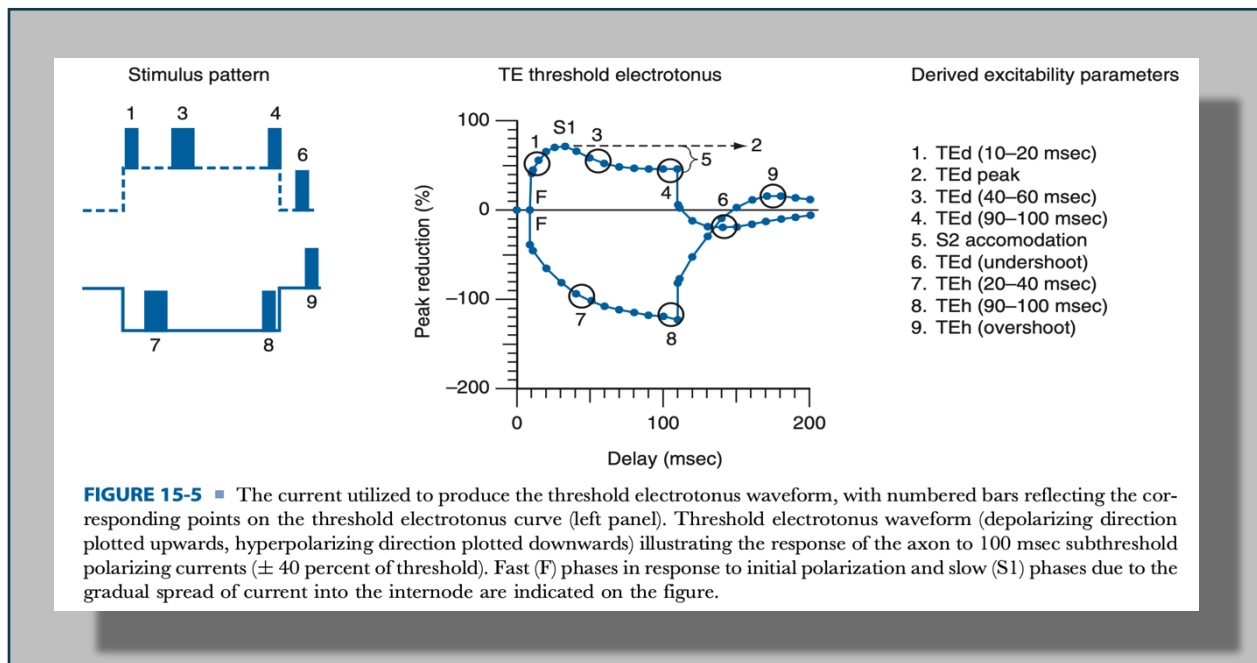
L'analyse discriminante canonique (**Figure 47**) à partir des paramètres PRA et pourcentage de superexcitabilité met en évidence une distinction entre le sous-groupe NMM et le sous-groupe CMT1A, tandis que la discrimination entre les autres sous-groupes reste limitée.

L'étude du CRE en conditions d'ischémie et de post-ischémie constitue un dernier volet important de notre étude. Les données obtenues chez les sujets sains sont en parfait accord avec les résultats de la littérature (Gilliatt et Willison, 1963 ; Grosskreutz *et al.*, 1999 ; Kiernan et Bostock, 2000). L'ischémie entraîne une dépolarisation de la membrane axonale (réduction de l'activité des pompes Na^+K^+ -ATPases), traduite par une augmentation de la réfractorité (prolongation de l'inactivation des canaux Na_i) et une diminution de la superexcitabilité (réduction de la force électromotrice). En phase post-ischémique, ces effets sont inversés : on observe une réduction marquée de la réfractorité et une augmentation de la superexcitabilité, suggérant une hyperpolarisation de la membrane axonale (activité accrue des pompes Na^+K^+ -ATPases) (**Figure 38**).

Ces altérations sont bien visibles dans le groupe contrôle, mais apparaissent atténuées dans les groupes pathologiques (**Figure 43**). Notamment, dans les groupes NMM et PIDC, aucune modification significative du CRE n'est observée en réponse aux manœuvres d'ischémie. En revanche, dans les groupes CMT1A et SGB, l'ischémie induit une augmentation significative de la réfractorité et une diminution de la superexcitabilité, effets qui s'inversent en post-ischémie. Il est probable que la taille réduite des échantillons dans les groupes NMM et PIDC explique en partie l'absence de différences significatives. Quoi qu'il en soit, si ces modifications sont bien présentes dans les groupes pathologiques, celles-ci sont moins marquées que dans le groupe contrôle. Aussi, l'étude de la modification du cycle lors des manœuvres d'ischémie semble avoir un intérêt limité pour distinguer nos groupes pathologiques des sujets sains.

En conclusion, notre étude démontre que l'analyse du CRE à l'aide d'un appareil d'ENMG conventionnel est non seulement possible, mais également fiable. Tout d'abord, les résultats obtenus avec cette méthode présentent une forte corrélation avec ceux issus de la technique de poursuite de seuil, considérée comme le *gold standard*. Ensuite, les modifications du cycle attendues lors des manœuvres d'ischémie et de post-ischémie reproduisent fidèlement les effets décrits dans la littérature. Enfin, l'analyse du CRE permet de mettre en évidence des troubles de l'excitabilité caractéristiques des neuropathies démyélinisantes, en particulier une diminution de la réfractorité et de la superexcitabilité.

VII. Variation du seuil lors de l'électrotonus



Kiernan et Lin, 2012

A. Introduction

L'étude de la variation du seuil au cours de l'électrotonus repose sur l'utilisation d'un appareillage de poursuite de seuil. Celui-ci permet l'application de courants conditionnants de longue durée, dépolarisants (infraliminaires) ou hyperpolarisants. La modification du seuil est alors analysée pendant et après l'application du courant. Ces variations du seuil traduisent en temps réel les modifications du potentiel de membrane sous l'effet des stimulations conditionnantes.

B. Matériel et Méthode

1. Population

La population étudiée est décrite à la page 40. Pour rappel, 50 sujets contrôles sains et trois groupes de patients ont été étudiés : CMT (n = 16), SGB (n = 17) et NIDC (n = 13). À partir de ces groupes, cinq sous-groupes ont été définis : contrôles (n = 50), CMT1A (n = 14), PIDC (n = 6), NMM (n = 6) et SGBd (n = 15).

2. Méthodologie

Quatre courants conditionnants de 100 ms étaient appliqués en alternance : deux courants dépolarisants (+ 20 % et + 40 % du seuil) et deux courants hyperpolarisants (- 20 % et - 40 % du seuil). La variation du seuil était étudiée à 26 temps différents (séparés de maximum 10 ms) avant, pendant et après chaque courant conditionnant. Pour rappel, le seuil est l'intensité de courant nécessaire pour induire un PAGM égal à 40 % du PAGM maximal (i40).

Les données fournies par l'appareillage de poursuite de seuil sont décrites dans le **Tableau 39**. Les électrodes conservaient la même position que pour l'étude de la courbe intensité-durée et du CRE (page 88). À signaler que le TEd 5 ms n'était pas habituellement étudié dans les études de poursuite de seuil. Il nous a néanmoins semblé utile pour décrire le *fanning out* précoce observé chez les patients avec une démyélinisation sévère, notamment ceux avec un CMT1A (Cf. le chapitre résultats).

Tableau 39. Description des données extraites lors de la réalisation de l'électrotonus seuil.

TEd 5 ms	Électrotonus 5 ms après le début d'une dépolarisation de 40 %
TEd (10-20 ms)	Électrotonus moyen entre 10 et 20 ms après le début d'une dépolarisation de 40 %
TEd (40-60 ms)	Électrotonus moyen entre 40 et 60 ms après le début d'une dépolarisation de 40 %
TEd (90-100 ms)	Électrotonus moyen entre 90 et 99 ms après le début d'une dépolarisation de 40 %
TEh (10-20 ms)	Électrotonus moyen entre 10 et 20 ms après le début d'une hyperpolarisation de 40 %
TEd (<i>undershoot</i>)	Minimum sur 20 ms suivant la dépolarisation de 40 %
TEh (10-20 ms)	Électrotonus moyen entre 10 et 20 ms après le début d'une hyperpolarisation de 40 %
TEh (20-40 ms)	Électrotonus moyen pendant une hyperpolarisation entre 20 et 40 ms
TEh (90-100 ms)	Électrotonus moyen entre 90 et 99 ms après le début d'une hyperpolarisation de 40 %
TEh (<i>overshoot</i>)	Maximum sur 20 ms suivant l'hyperpolarisation de 40 %

TEd = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant dépolarisant ; TEh = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant hyperpolarisant.

C. Résultats

1. Sujets volontaires sains

Les résultats de l'électrotonus seuil chez les 50 sujets volontaires sains sont présentés dans la **Figure 48** et le **Tableau 40**. Par souci de clarté, seules les mesures les plus fréquemment rapportées dans les études d'excitabilité des neuropathies démyélinisantes ont été retenues, en utilisant un courant conditionnant de $\pm 40\%$ du seuil. Lors de l'application d'un courant dépolarisant infraliminaire, on observait une réduction quasi immédiate du seuil (dépolarisation du nœud), puis une phase de réduction plus lente du seuil (diffusion du courant dépolarisant au niveau de l'internœud et ouverture des canaux K_f), puis une augmentation du seuil (ouverture des canaux K_s). À l'arrêt du courant dépolarisant, le seuil augmentait (*overshoot*), car la fermeture des canaux potassiques n'était pas instantanée. Lors de l'application d'un courant hyperpolarisant, le seuil augmentait rapidement (hyperpolarisation du nœud) puis plus lentement (diffusion du courant hyperpolarisant au niveau de l'internœud et activation lente des canaux HCN). À l'arrêt du courant hyperpolarisant, le seuil diminuait (*undershoot*) lors de la fermeture lente des canaux HCN.

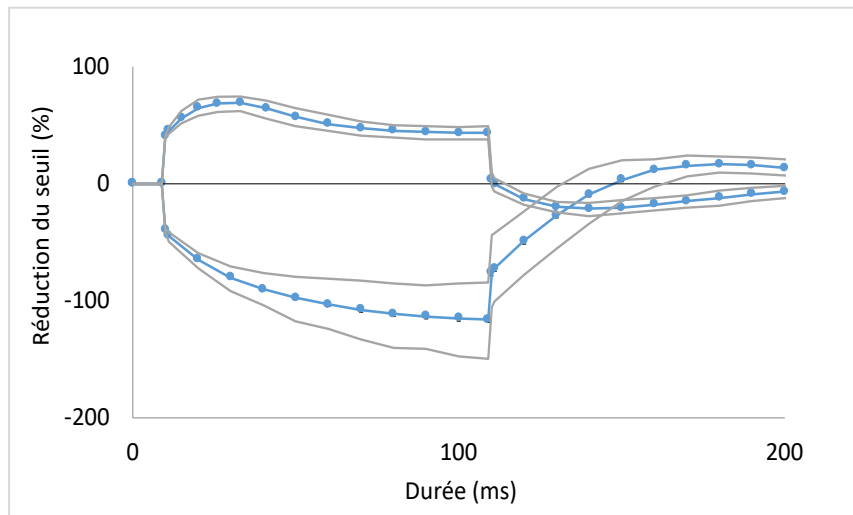


Figure 48. Résultats de l'électrotonus seuil chez les 50 sujets volontaires sains lors de l'application d'un courant conditionnant d'intensité égale à $\pm 40\%$ du seuil. Courbe médiane en bleu, courbes des percentiles P5 et P95 en gris.

Tableau 40. Données de l'électrotonus seuil réalisé chez 50 sujets volontaires sains.

Paramètres	Moyenne	ET	CV (%)	Médiane	EIQ
TEd (10-20ms) (%)	67,4	3,8	6	67,4	5,1
TEd (40-60ms) (%)	51,7	4,6	9	51,3	7,1
TEd (90-100ms) (%)	43,5	3,6	8	43,4	4,9
TEd (<i>undershoot</i>) (%)	-20,9	3,4	16	-21,6	5,2
TEh (10-20ms) (%)	-72,4	5,1	7	-72,4	7,2
TEh (20-40ms) (%)	-89,4	8,6	10	-89,4	12,0
TEh (90-100ms) (%)	-115,4	17,5	15	-114,3	19,6
TEh (<i>overshoot</i>) (%)	17,6	3,5	20	17,4	4,3

ET = écart type ; CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile ; TEd = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant dépolarisant ; TEh = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant hyperpolarisant.

2. Patients présentant une neuropathie périphérique

Les données d'électrotonus seuil des cinq sous-groupes sont présentées dans le **Tableau 41**. Seul le sous-groupe CMT1A montrait des différences significatives par rapport au groupe contrôle. On observait une augmentation de la modification du seuil (*fanning out*) entre 90 et 100 ms de dépolarisation conditionnante, ainsi qu'une majoration de la modification du seuil (*fanning out*) entre 10 et 100 ms d'hyperpolarisation conditionnante. À signaler également que les données enregistrées dans le sous-groupe SGBd étaient pratiquement identiques à celles du groupe contrôle. Aussi, lors des comparaisons deux à deux (DSCF), le sous-groupe CMT1A était souvent significativement différent du groupe contrôle, mais aussi du sous-groupe SGBd.

Les résultats sont également présentés sous forme graphique à la **Figure 49**. Dans le groupe CMT1A, un *fanning out* précoce, suivi d'une accommodation rapide (petit pic précoce) était

observé lors de la dépolarisation. Celui-ci a été quantifié par l'analyse de l'électrotonus 5 ms après l'application du courant dépolarisant (TEd 5 ms). Ce paramètre était nettement augmenté dans le sous-groupe CMT1A ($p < 0,0001$) par rapport au groupe contrôle (**Tableau 41**).

On observait également une tendance au *fanning out* lors de l'hyperpolarisation dans les sous-groupes NMM et PIDC. Lorsque l'on prenait en compte les groupes, on retrouvait une différence significative du paramètre TEh (90–100 ms) entre le groupe NIDC et le groupe contrôle ($p = 0,0183$). La **Figure 50** montre les résultats pour chaque patient dans les quatre sous-groupes pathologiques, illustrant la grande hétérogénéité des résultats d'un patient à l'autre.

Tableau 41. Données de l'électrotonus seuil dans les cinq sous-groupes, médiane (EIQ). Comparaison des sous-groupes par l'analyse de variance de Kruskal-Wallis et comparaison des sous-groupes deux à deux par la méthode de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (DSCF).

Paramètres	1 CMT1A (n=12)	2 NMM (n=5)	3 PIDC (n=6)	4 SGBd (n=9)	5 Contrôle (n=50)	Kruskal- Wallis <i>p</i>	DSCF
TEd 5 ms (%)	71,3 (10,8)	54,5 (10,4)	60,5 (13,2)	56,0 (4,6)	55,4 (4,8)	< 0,0001	1 vs 2
							1 vs 4
							1 vs 5
TEd (10-20 ms) (%)	66,0 (7,8)	65,1 (8,1)	68,8 (6,6)	66,9 (6,5)	67,4 (5,1)	NS	
TEd (40-60 ms) (%)	57,5 (7,6) (n = 11)	48,5 (5,2)	55,2 (7,6)	47,9 (9,3)	51,3 (7,1)	NS	
TEd (90-100 ms) (%)	55,3 (9,7) (n = 11)	45,6 (5,3)	49,2 (9,7)	42,4 (9,9)	43,4 (4,9)	0,0009	1 vs 5
TEd <i>undershoot</i> (%)	-20,8 (8,3) (n = 11)	-22,7 (10,9)	-18,9 (8,1)	-16,8 (3,4)	-21,6 (5,2)	0,0290	
TEh (10-20ms) (%)	-103,8 (21,7)	-80,7 (25,9)	-83,4 (25,3)	-73,7 (6,6)	-72,4 (7,2)	< 0,0001	1 vs 5
							1 vs 4
TEh (20-40ms) (%)	-131,8 (30,2)	-102,3 (45,8)	-107,5 (31,0)	-90,5 (10,8)	-89,4 (12,0)	< 0,0001	1 vs 5
							1 vs 4
TEh (90-100ms) (%)	-153,9 (42,2) (n = 10)	-150,0 (72,8)	-156,6 (39,3)	-112,4 (18,9)	-114,3 (19,6)	0,0010	1 vs 5
							1 vs 4
TEh <i>overshoot</i> (%)	23,1 (9,7) (n = 10)	20,5 (11,4)	14,8 (13,7) (n = 5)	14,0 (6,6)	17,4 (4,3)	0,023	1 vs 5
							1 vs 4

EIQ = écart interquartile ; CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; TEd = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant dépolarisant ; TEh = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant hyperpolarisant.

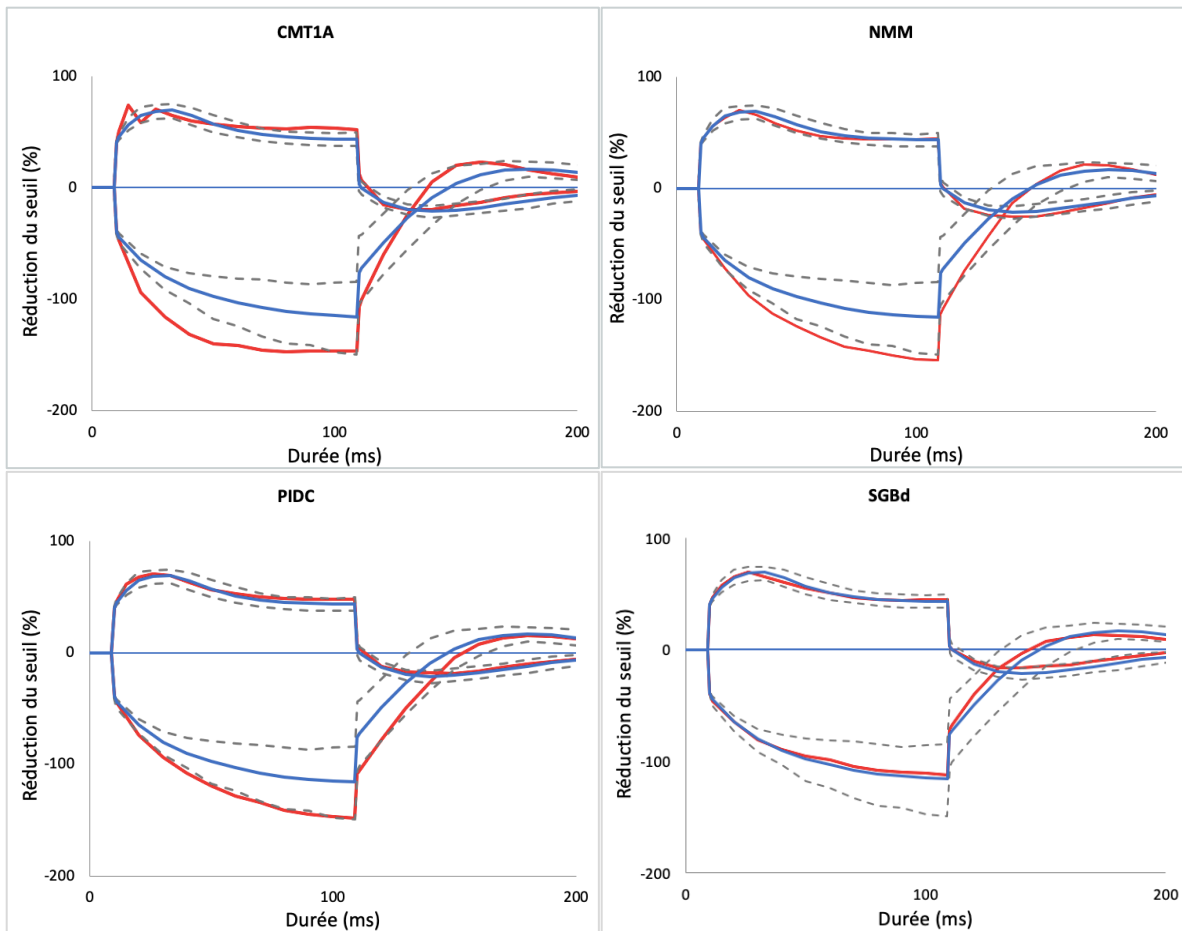


Figure 49. Résultats de l'électrotonus seuil dans les sous-groupes. Courbe bleue : médiane du groupe contrôle ; courbes en pointillés gris : percentile P5 et P95 du groupe contrôle ; courbe rouge : médiane du groupe pathologique. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

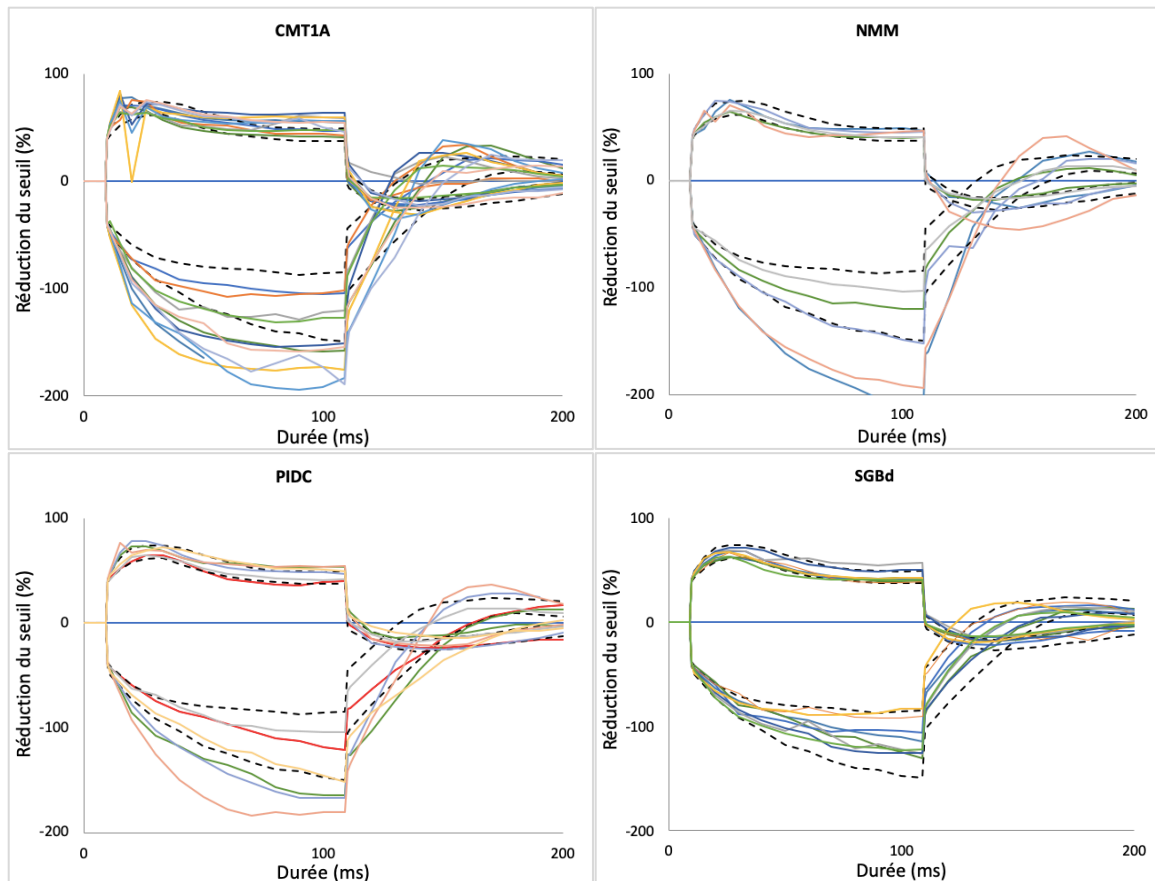


Figure 50. Résultats de l'électrotonus seuil dans les sous-groupes pour chacun des sujets. Les courbes en pointillés noirs représentent les percentiles P5 et P95 du groupe contrôle. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

Nous avons cherché à déterminer si le *fanning out* observé dans les neuropathies démyélinisantes pouvait résulter de l'application de courants plus intenses, l'intensité du courant conditionnant étant ajustée en fonction du seuil. Une corrélation statistiquement significative a été observée entre l' i_{50} et plusieurs paramètres de l'électrotonus (**Tableau 42**).

Tableau 42. Corrélation de Spearman (r_s) entre l'intensité nécessaire pour évoquer 50 % du PAGM maximum (i_{50}) et les données de l'électrotonus seuil sur les sujets pathologiques (n = 37).

	TEd (10-20 ms)	TEd (40-60 ms)	TEd (90-100 ms)	TEd <i>undershoot</i>	TEh (10-20 ms)	TEh (20-40 ms)	TEh (90-100 ms)	TEh <i>overshoot</i>
i_{50}	NS	NS	0,43	NS	-0,57	-0,52	-0,34	0,46

TEd = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant dépolarisant ; TEh = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant hyperpolarisant ; NS : non statistiquement significatif.

D. Discussion

L'étude de la modification du seuil lors de l'électrotonus permet d'évaluer les capacités d'adaptation de la membrane internodale aux courants dépolarisants et hyperpolarisants, à la

différence des techniques précédemment décrites, qui se focalisent principalement sur les phénomènes intervenant au niveau du nœud de Ranvier. Cette mesure nécessite l'application de courants prolongés, d'une durée de 100 ms, et ne peut être réalisée qu'à l'aide de l'appareillage de poursuite de seuil. Un ENMG conventionnel délivre des stimulations dont la durée n'excède pas 1 ms. Nous avons ainsi appliqué cette technique, qui est intégrée dans le protocole TRONDNF, à l'ensemble des sujets inclus dans l'étude, afin de voir si nos résultats concordaient avec ceux de la littérature.

Tableau 43. Synthèse des données de la littérature concernant l'électrotonus seuil ; TE_d = *Threshold electrotonus* avec courant conditionnant dépolarisant ; TE_h = *threshold electrotonus* avec courant conditionnant hyperpolarisant (nerf médian)

Electrotonus seuil				
Références		n	TE _d	TE _h
CMT1A	Nodera <i>et al.</i> , 2004	9	↑	↑
CMTX	Liang <i>et al.</i> , 2014	9	↑	↑
PIDC	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2001	11	N	N
	Sung <i>et al.</i> , 2004	21	N	↑
NMM	Kiernan <i>et al.</i> , 2002	6	↑	↑
	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2002	5	N	N
	Kovalchuk <i>et al.</i> , 2020	20	↑	↑
SGBd	Kuwabara <i>et al.</i> , 2002	8	N	N
	Pyun <i>et al.</i> , 2017	12	N	N

Chez nos patients atteints de CMT1A, nous observons un *fanning out* à la fois lors de l'application de courants dépolarisants et hyperpolarisants. Un *fanning out* précoce est également visible en début de dépolarisation, suivi d'une accommodation rapide, responsable d'un « pic » précoce (**Figure 49**). Ces observations sont en accord avec l'étude de Nodera *et al.* (2004) chez des patients atteints de CMT1A (**Tableau 43**). Liang *et al.* (2014) firent des constatations similaires chez des patients avec un CMTX.

Nous observons également une tendance non statistiquement significative au *fanning-out* dans les sous-groupes PIDC et NMM, mais uniquement lors de l'application d'un courant hyperpolarisant (**Figure 49**). La taille restreinte de ces sous-groupes (n = 6) pourrait expliquer l'absence de signification statistique. Quand les deux sous-groupes sont réunis au sein du groupe NIDC (n = 12), une différence significative par rapport au groupe contrôle apparaît pour le paramètre TE_h (90–100 ms), plaidant pour un *fanning out* en fin de courant hyperpolarisant.

L'analyse individuelle des résultats révèle une grande hétérogénéité des résultats dans les sous-groupes PIDC et NMM, avec des patients présentant un *fanning out* important alors que d'autres ont des données situées dans les limites de la normale (**Figure 50**). La présence d'un *fanning out* n'est pas non plus rapportée de manière systématique dans la littérature (**Tableau 43**). L'étude

de Sung *et al.* (2004), dans un large groupe de patients avec une PIDC (n = 21), décrivait un *fanning out* lors de l'application d'un courant hyperpolarisant. Ces anomalies étaient cependant inconstantes et semblaient plus marquées chez les patients présentant une maladie de longue durée, un handicap sévère, une réponse thérapeutique limitée et un ralentissement important des vitesses de conduction. Cappelen-Smith *et al.* (2001), sur un groupe plus restreint (n = 10), ne mettaient en évidence aucune différence statistiquement significative.

Chez les patients atteints de NMM, certaines études ont rapporté un *fanning out* à la fois aux courants dépolarisants et hyperpolarisants (Kiernan *et al.*, 2002a ; Kovalchuk *et al.*, 2020), suggérant, d'après ces auteurs, une hyperpolarisation axonale en aval des blocs de conduction (**Tableau 43**). Là encore, ces anomalies ne concernaient pas l'ensemble des patients (Kovalchuk *et al.*, 2020). Quant à l'étude de Cappelen-Smith *et al.* (2002), elle ne révélait aucune différence significative.

Concernant le groupe SGBd, notre étude ne montre aucune différence significative par rapport au groupe contrôle, ce qui est en accord avec les études précédentes portant sur ce type de neuropathie périphérique (Pyun *et al.*, 2017 ; Kuwabara *et al.*, 2002) (**Tableau 43**).

Comme mentionné précédemment, l'origine du *fanning out* de l'électrotonus dans les neuropathies démyélinisantes chroniques demeure incertaine. Ce phénomène serait lié à une altération des propriétés membranaires. Une des hypothèses serait que la résistance de la membrane internodale augmente, en raison de la remyélinisation par des segments internodaux plus courts (Sung *et al.*, 2004). Cette élévation de résistance entraînerait une modification plus marquée du potentiel membranaire en réponse à un courant conditionnant. En effet, conformément à la loi d'Ohm ($V = RI$), pour un courant conditionnant fixé, une augmentation de la résistance membranaire (R) produit une déflexion de potentiel transmembranaire (V) plus grande, ce qui accentue la modulation du seuil mesuré.

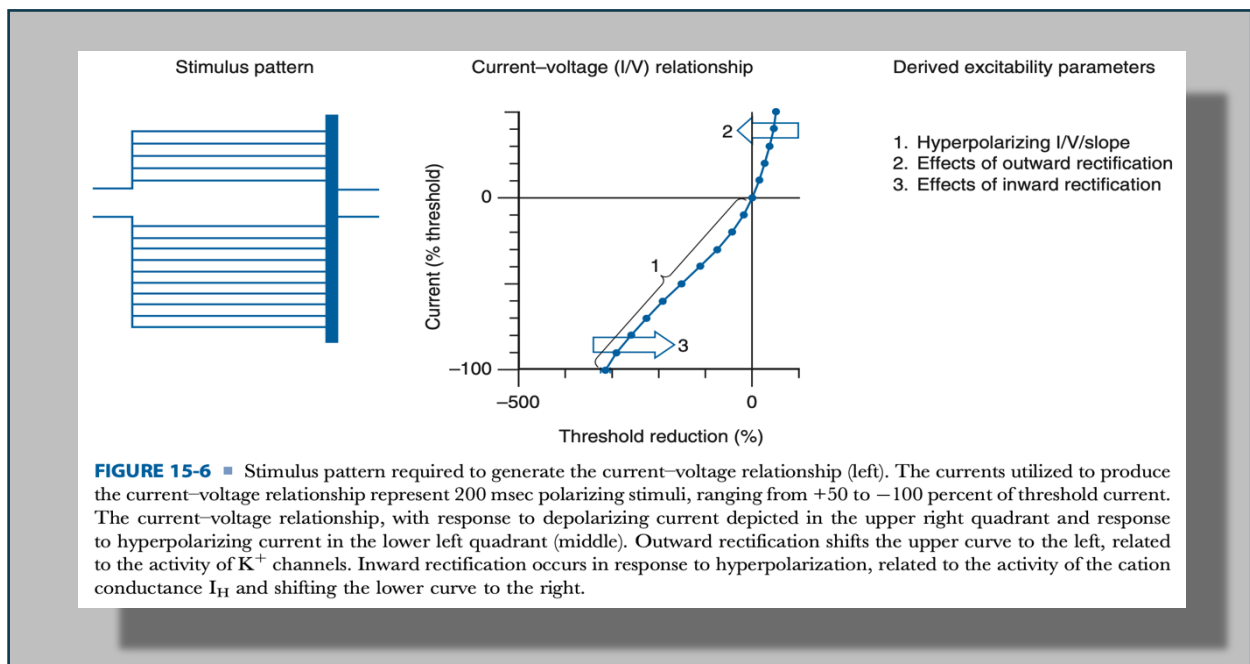
Cependant, il convient de rappeler que l'appareillage de poursuite de seuil ajuste l'intensité des courants conditionnants en fonction du seuil : lorsque celui-ci augmente, l'intensité appliquée croît également. Il est donc possible que le *fanning out* observé résulte simplement de l'application de courants plus intenses dans le contexte des neuropathies démyélinisantes, où le seuil est élevé. Cette interprétation est appuyée par la corrélation positive observée entre l'i50 et le *fanning out* en dépolarisation (entre 90 à 100 ms), ainsi que par la corrélation négative entre

l'i50 et le *fanning out* en hyperpolarisation, indépendamment de la fenêtre temporelle considérée (**Tableau 42**).

L'accommodation rapide observée lors de l'application d'un courant dépolarisant dans le sous-groupe CMT1A, à l'origine du « pic » précoce, serait imputable à l'activation des canaux K_f . Ces canaux seraient activés plus rapidement par les courants appliqués, soit en raison de leur relocalisation vers la région nodale, soit du fait d'un défaut d'isolation de la jonction axone-cellule de Schwann au niveau paranodal. Ce dernier mécanisme permettrait à une plus grande proportion du courant d'atteindre la zone juxtaparanodale (Nodera *et al.*, 2004).

En conclusion, notre étude des variations du seuil au cours de l'électrotonus dans les neuropathies démyélinisantes révèle des résultats en accord avec les données de la littérature. Les patients atteints de CMT1A présentent des anomalies marquées, contrastant avec l'absence d'altérations chez les patients atteints d'un SGB. Les sujets souffrant d'une PIDC ou d'une NMM présentent, quant à eux, des anomalies plus hétérogènes, caractérisées principalement par une tendance au *fanning out* lors de l'application d'un courant hyperpolarisant. En dehors des études de Sung *et al.* (2004), de Priori *et al.* (2002) et de Kovalchuk *et al.* (2020), se basant respectivement sur un groupe de 21 patients avec une PIDC, et de 18 et 20 patients avec une NMM, l'interprétation des résultats des autres études est rendue délicate par la taille réduite des échantillons ($n = 5 - 10$). Comme toujours en statistique, l'absence de différence significative ne signifie pas l'absence d'effet. La solution est souvent d'augmenter la taille des échantillons. Un petit échantillon risque de ne pas être représentatif de la population globale, et par conséquent de ne pas traduire toute la complexité, en matière de sévérité, d'évolutivité et d'ancienneté de la pathologie étudiée.

VIII. Courbe courant-seuil



Kiernan et Lin, 2012

A. Introduction

L'étude de la courbe courant-seuil (I/V) n'est également possible qu'à partir de l'appareillage de poursuite de seuil puisqu'elle nécessite aussi l'application de courants conditionnants de longue durée. Cette technique permet une étude plus approfondie des propriétés d'accommodation de l'axone par l'application de longs courants conditionnants de 200 ms.

B. Matériel et Méthode

1. Population

La population étudiée est décrite à la page 40. Pour rappel, 50 sujets contrôles sains et trois groupes de patients ont été étudiés : CMT (n = 16), SGB (n = 17) et NIDC (n = 13). À partir de ces groupes, cinq sous-groupes ont été définis : contrôles (n = 50), CMT1A (n = 14), PIDC (n = 6), NMM (n = 6) et SGBd (n = 15).

2. Méthodologie

Des courants hyperpolarisants et dépolarisants d'une durée de 200 ms étaient appliqués, avec une intensité progressivement modulée de - 100 % (hyperpolarisation) à + 50 % (dépolarisation) du seuil. L'effet sur le potentiel membranaire était évalué par la variation du seuil mesurée à la fin de l'injection de courant. Les 16 mesures obtenues (10 en hyperpolarisation, une à zéro, 5 en dépolarisation) constituaient la relation courant-seuil, permettant ainsi de quantifier la conductance d'entrée au repos ainsi que les conductances lors des rectifications entrante (canaux HCN) et sortante (canaux potassiques).

Les électrodes conservaient le même emplacement que pour les tests précédents (page 88).

C. Résultats

1. Sujets contrôles sains

Les résultats de la courbe courant-seuil sont présentés dans la **Figure 51**.

La pente de la courbe I/V au repos (lorsque le courant conditionnant se situe entre - 10 % et 10 %) reflète la conductance de la membrane axonale à l'état basal, et donc l'activité des canaux ioniques ouverts au potentiel de repos. Les segments les plus inclinés de la courbe correspondent

aux rectifications entrante (lors de l'hyperpolarisation) et sortante (lors de la dépolarisation), traduisant la capacité d'accommodation de l'axone aux variations du potentiel membranaire. La rectification sortante résulte principalement des courants potassiques, tandis que la rectification entrante est liée au courant I_h , médié par les canaux HCN.

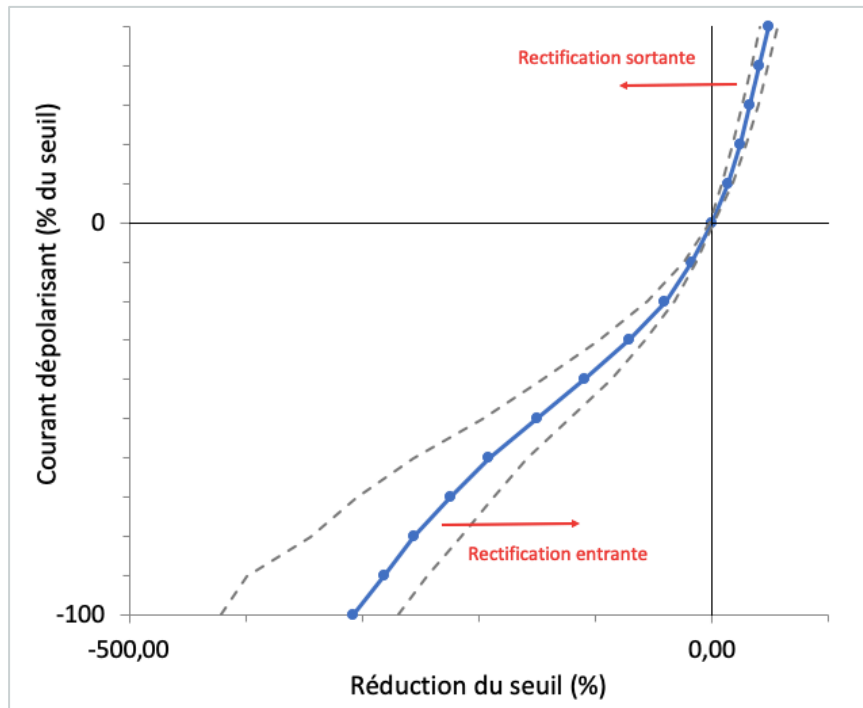


Figure 51. Courbe courant-seuil chez les 50 sujets volontaires sains. Courbe médiane en bleu, courbes des percentiles P5 et P95 en pointillés gris.

2. Patients présentant une neuropathie périphérique

Les données des courbes I/V des différents sous-groupes sont présentées dans le **Tableau 44** et la **Figure 52**. Dans le sous-groupe CMT1A, on observait une augmentation de l'accommodation au courant hyperpolarisant (rectification entrante), sans différence significative de la pente IV en hyperpolarisation par rapport au groupe contrôle. En revanche, la pente de la courbe I/V au repos était diminuée, avec une différence hautement significative ($p < 0,0001$). Pour les autres sous-groupes, les courbes I/V demeuraient dans les limites de la normale, définies par les percentiles P5 et P95 des 50 sujets contrôles sains.

Tableau 44. Données de la courbe courant-seuil dans les cinq sous-groupes, médiane (EIQ). Comparaison des sous-groupes entre eux par l'analyse de variance non paramétrique de Kruskal-Wallis et comparaison des sous-groupes deux à deux par la méthode de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner (DSCF).

Paramètres	1 CMT1A (n = 12)	2 NMM (n = 5)	3 PIDC (n = 6)	4 SGBd (n = 9)	5 Contrôle (N=50)	Kruskal-Wallis <i>p</i>	DSCF
Pente I/V au repos	0,43 (0,19)	0,59 (0,12)	0,53 (0,26)	0,67 (0,11)	0,65 (0,13)	< 0,0001	1 vs 5
							1 vs 4
Pente I/V minimum	0,26 (0,04)	0,22 (0,01)	0,21 (0,03)	0,26 (0,04)	0,24 (0,07)	NS	NS
Pente de la courbe I/V en hyperpolarisation	0,40 (0,05) (n = 6)	0,40 (0,10)	0,38 (0,09) (n = 2)	0,35 (0,08)	0,34 (0,1)	NS	NS

EIQ = écart interquartile ; CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

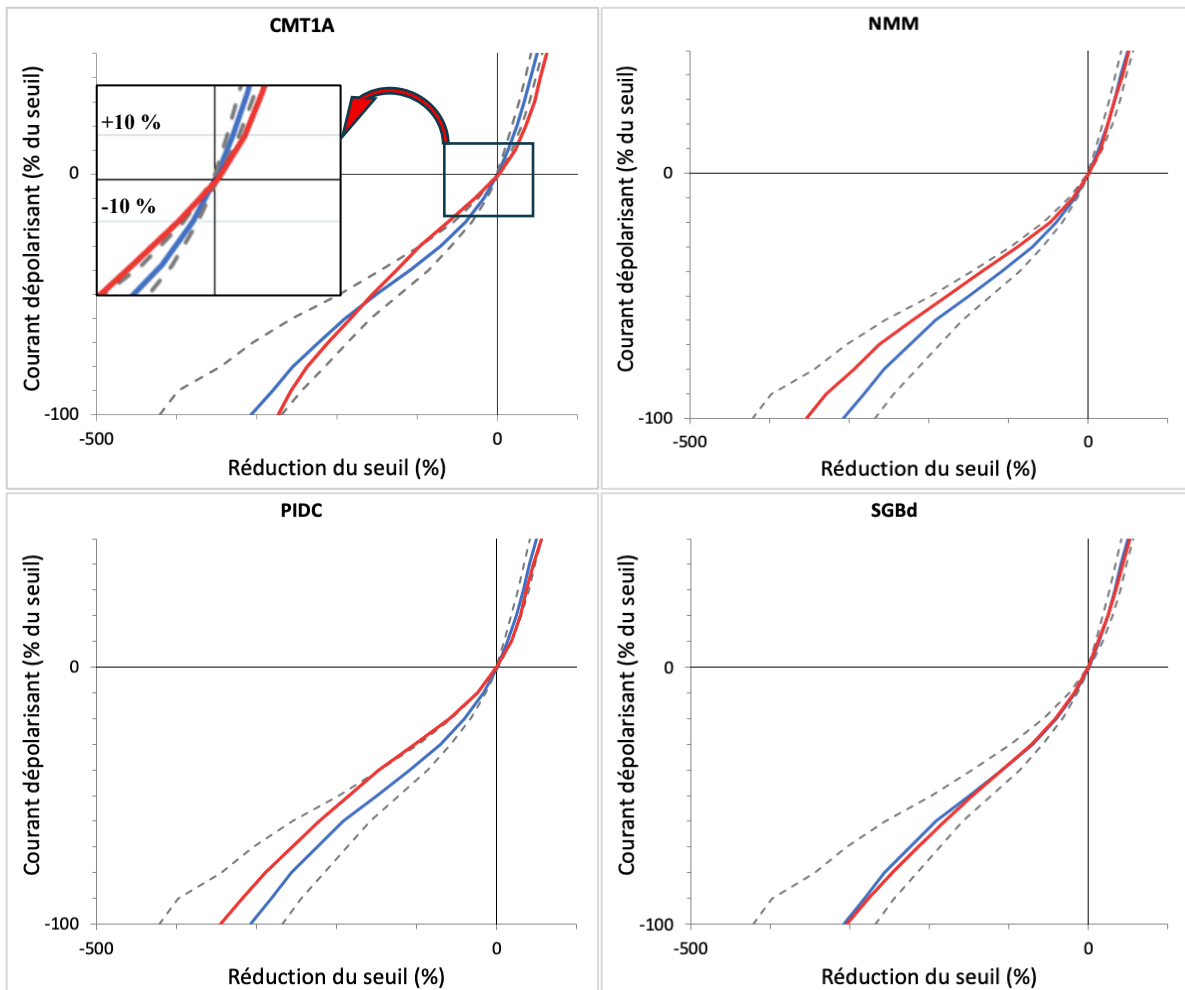


Figure 52. Résultats de la courbe courant-seuil dans les sous-groupes. Courbe bleue : médiane du groupe contrôle ; courbes en pointillés gris : percentiles P5 et P95 du groupe contrôle, courbe rouge : médiane du groupe pathologique. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A (en médaillon : grossissement de ce qui se passe entre + 10 % et - 10 % de courant conditionnant) ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

Nous avons également étudié l'existence de corrélations entre les pentes de la courbe I/V et l'i50, afin de déterminer si les valeurs des pentes dépendaient de l'intensité du courant conditionnant appliqué. On retrouvait une corrélation négative entre l'i50 et la pente I/V au repos ($r_s = -0,62$; $p < 0,0001$) et une corrélation positive entre l'i50 et la pente I/V en hyperpolarisation ($r_s = 0,42$; $p = 0,035$).

3. Analyse discriminante canonique

La **Figure 53** illustre l'analyse discriminante canonique réalisée dans les sous-groupes de patients avec une neuropathie périphérique, en incluant dans l'analyse des données de l'électrotonus seuil et de la courbe I/V : la pente de la courbe I/V au repos, l'électrotonus seuil lors de la dépolarisation entre 90 – 100 ms (TEd 90 -100 ms), et l'électrotonus seuil lors de l'hyperpolarisation entre 90 – 100 ms (TEh 90 -100 ms).

Il ressortait de cette analyse que les paramètres de l'électrotonus seuil et de la courbe I/V ne permettaient pas de discriminer les sous-groupes pathologiques.

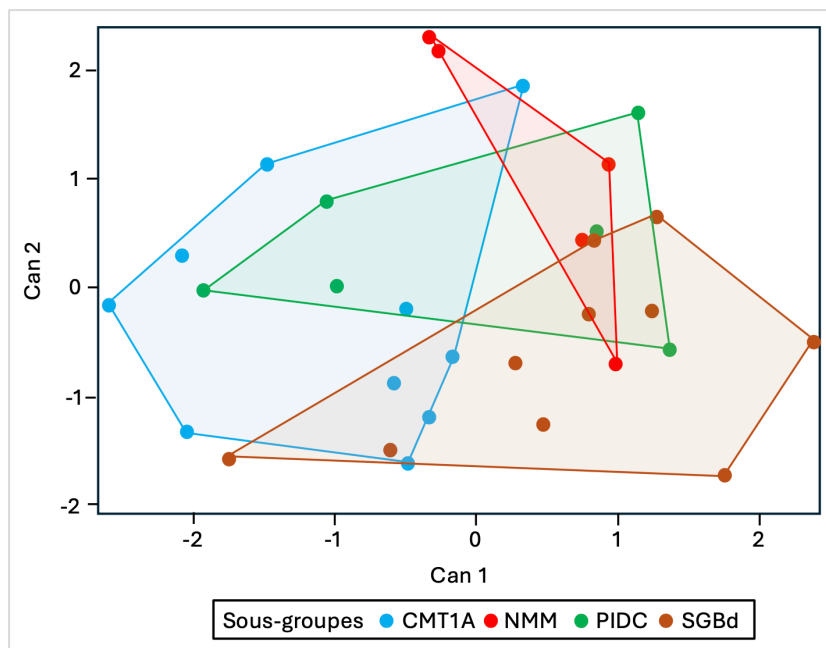


Figure 53. Analyse discriminante canonique des sous-groupes en incluant la pente de la courbe I/V au repos, l'électrotonus seuil lors de la dépolarisation entre 90 – 100 ms (TEd 90 -100 ms), et l'électrotonus seuil lors de l'hyperpolarisation entre 90 – 100 ms (TEh 90 -100 ms). CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple

D. Discussion

L'étude de la courbe courant-seuil permet d'évaluer les capacités d'accommodation de la membrane axonale aux variations de potentiel infraliminaire. Cette analyse nécessite l'utilisation

de l'appareillage de poursuite de seuil, des courants d'une durée de 200 ms ne pouvant être délivrés par un appareil d'ENMG conventionnel.

La **Figure 52** montre, dans le sous-groupe CMT1A, une majoration de l'accommodation aux courants hyperpolarisants (sans qu'une majoration significative de la pente ne soit mise en évidence). Cette modification de la courbe I/V suggère une augmentation des courants I_h dans cette pathologie. Toutefois, il convient de rappeler que l'intensité des courants conditionnants dépend du seuil d'excitabilité. Or, dans cette pathologie, le seuil (i_{40}) est plus élevé. L'application de courants plus importants pourrait alors entraîner une activation accrue des canaux HCN, sans qu'un dysfonctionnement intrinsèque de ces canaux soit nécessairement en cause. D'ailleurs, sur l'ensemble des groupes pathologiques, une corrélation significative entre la pente I/V en hyperpolarisation et l' i_{50} a été montrée dans ce mémoire ($r_s = 0,42 ; p = 0,035$). Une diminution significative de la pente de la courbe I/V au repos est également mise en évidence chez les patients avec un CMT1A (**Tableau 44**), ce qui témoignerait d'une augmentation de la résistance membranaire lorsque l'on se situe au potentiel de repos. En effet, pour une même intensité de courant injecté (I), le seuil, témoin du potentiel membranaire (V), varierait davantage. Ceci suggère une réduction de la conductance des canaux ioniques ouverts au repos (canaux potassiques, canaux sodiques persistants). Ces données sont en accord avec l'étude de Nodera *et al.* (2004) (**Tableau 45**). Cependant, nous avons montré qu'il existait une corrélation négative entre l' i_{50} (et donc l'intensité du courant conditionnant appliqué) et la pente I/V au repos. La réduction de cette pente pourrait alors n'être que le reflet d'une application plus importante de courant.

Tableau 45. Synthèse des données de la littérature concernant la courbe I/V ; pente R = pente de la courbe au repos ; AE = accommodation entrante à l'hyperpolarisation ; AS = accommodation sortante à la dépolarisation (nerf médian)

Courbe I/V					
Références		n	Pente R	AE	AS
CMT1A	Nodera <i>et al.</i> , 2004	9	↓	↑	↑
PIDC	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2001	11	N	N	N
	Sung <i>et al.</i> , 2004	21	/	↑	N
NMM	Kiernan <i>et al.</i> , 2002	6	↓	/	/
	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2002	5	N	N	N
	Kovalchuk <i>et al.</i> , 2020	20	↓	/	/
SGBa&d	Pyun <i>et al.</i> , 2017	16	N	/	/

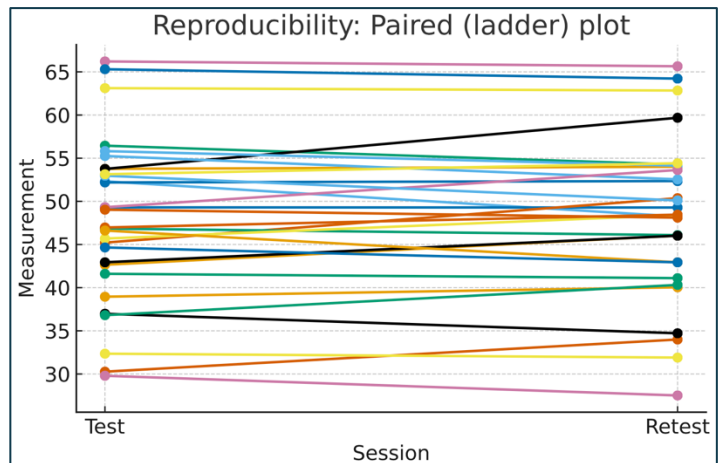
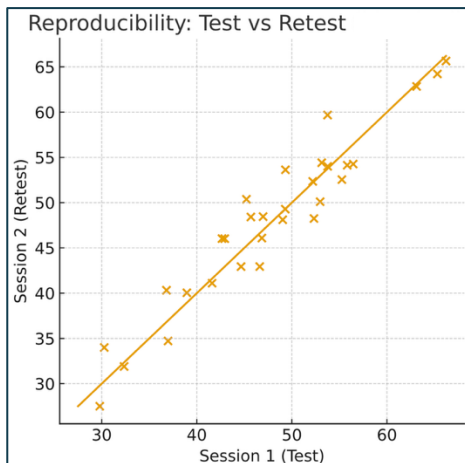
Concernant les sous-groupes PIDC, NMM et SGB, notre étude ne montre pas de modification significative de la courbe I/V par rapport aux sujets contrôles. Les données de la littérature concernant les neuropathies de type PIDC et NMM sont controversées (**Tableau 45**). Certains ne rapportaient aucune modification de la courbe I/V dans la PIDC (Cappelen-Smith *et al.*, 2001), tandis que d'autres décrivaient une augmentation de l'accommodation lors de l'hyperpolarisation (Sung *et al.*, 2004).

S'agissant des NMM, certaines études ne mettaient pas en évidence d'anomalies (Cappelen-Smith *et al.*, 2002), tandis que d'autres rapportaient une diminution de la pente I/V au repos (Kiernan *et al.* 2002a ; Kovalchuk *et al.*, 2020) et de la pente I/V minimale (Kiernan *et al.* 2002a). L'absence de modification par rapport au groupe contrôle dans notre étude dans ces deux sous-groupes de patients pourrait de nouveau être en lien avec le nombre réduit de sujets étudiés. Enfin, dans les neuropathies démyélinisantes aiguës de type SGB, les données disponibles ne montraient pas de modification de la courbe I/V (Pyun *et al.*, 2017), comme c'est également le cas dans notre étude.

L'analyse discriminante canonique reprenant des paramètres de la courbe IV et de l'électrotonus seuil ne permet pas de distinguer les différents sous-groupes entre eux (**Figure 53**).

En conclusion, on retrouve des modifications importantes de la courbe I/V chez les patients atteints de CMT1A alors qu'elle semble peu modifiée dans les autres neuropathies démyélinisantes. Par ailleurs, un doute existe sur un éventuel biais méthodologique. Les anomalies enregistrées pourraient davantage dépendre de l'importance des courants conditionnants utilisés (lié à l'augmentation de l' i_{40}), que de la pathologie sous-jacente.

IX. Reproductibilité



A. Matériel et Méthode

1. Méthodologie

Afin de valider nos nouvelles techniques, il était essentiel d'en évaluer la reproductibilité. Les trois techniques réalisables à l'aide de l'appareil d'ENMG conventionnel (procédure iMAX, courbe intensité-durée et CRE) ont donc été appliquées à deux reprises sur le nerf médian de 15 sujets contrôles sains, avec un intervalle d'au moins une semaine entre les deux sessions.

La méthodologie restait la même que celle décrite pour chaque technique dans le chapitre correspondant (pages 65, 88, 106).

2. Population

Quinze sujets volontaires sains ont été recrutés pour réaliser les tests de reproductibilité. Ils faisaient partie du staff médical ou paramédical, de leur famille ou leurs amis.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : signes cliniques ou électrophysiologiques d'une atteinte neurologique périphérique, diffuse ou localisée, incluant les neuropathies canalaire (syndrome du canal carpien) et les facteurs de risque de neuropathie périphérique (diabète, abus d'alcool ou prise de médicaments neurotoxiques).

B. Résultats

1. Population

Les caractéristiques physiques et démographiques des 15 sujets sains recrutés pour cette étude de reproductibilité sont rapportées dans le **Tableau 46**.

Tableau 46. Caractéristiques physiques et démographiques des 15 sujets contrôles permettant d'étudier la reproductibilité.

Paramètres	Catégories	N (%)	Moyenne	ET	Médiane	EIQ	Minimum	Maximum
Âge (années)			32,7	8,8	31,0	4,0	25,0	61,0
Poids (kg)			75,5	15,5	74,0	13,5	51,0	110,0
Taille (m)			1,74	0,09	1,75	0,11	1,56	1,89
IMC (kg/m ²)			24,61	3,35	24,39	5,96	20,57	30,79
Genre	Homme	7 (46,7)						
	Femme	8 (53,3)						

ET = écart type, EIQ = écart interquartile ; IMC = indice de masse corporelle.

2. Courbe stimulus-réponse / iMAX

Nous avons déjà étudié la reproductibilité de la procédure iMAX sur les trois nerfs (médian, ulnaire et fibulaire) de 28 sujets volontaires sains lors de notre étude préliminaire multicentrique (Tyberghein *et al.*, 2022). Pour chaque centre individuel et pour l'ensemble des centres regroupés, il n'y avait pas de différences significatives, au test de Wilcoxon pour échantillons appariés ($p > 0,05$), entre le premier test et le deuxième test concernant le seuil minimal, l'iUP et l'iMAX pour chaque nerf. Une analyse de corrélation de Spearman avait également été réalisée en regroupant les quatre centres et les trois nerfs ($n = 84$). Les coefficients de corrélation entre les données du test et du retest étaient statistiquement significatifs : $r_s = 0,55$ ($p < 0,0001$) pour le seuil minimal, $r_s = 0,51$ ($p < 0,0001$) pour l'iUP, et $r_s = 0,55$ ($p < 0,0001$) pour l'iMAX.

L'étude de reproductibilité réalisée sur les 15 sujets contrôles, dans le cadre de ce mémoire, sur le nerf médian est présentée dans le **Tableau 47**. L'étude des coefficients de corrélation intraclasse (CCI) montrait un accord modéré (CCI entre 0,4 et 0,6) à fort (CCI entre 0,6 et 0,8) pour les différentes variables. De plus, la corrélation entre la moyenne des mesures et la différence des mesures (Bland-Altman) était également en faveur d'une bonne concordance entre les deux mesures pour toutes les variables ($p > 0,05$).

Tableau 47. Reproductibilité des paramètres seuil minimal, iUP et iMAX sur le nerf médian avec électrodes-feutres (EF) et électrodes collantes (EC).

Paramètres	Moyenne Mesure 1	Moyenne Mesure 2	Différence	CCI	Corrélation Bland-Altman	CV (%)
Seuil minimal EF (mA)	1,90	1,71	-0,19	0,75	-0,11 $p = 0,69$	22,42
iUP EF (mA)	4,00	3,67	-0,33	0,45	-0,08 $p = 0,77$	28,97
iMAX EF (mA)	3,66	3,37	-0,29	0,49	-0,13 $p = 0,65$	29,40
Seuil minimal EC (mA)	3,63	3,92	0,29	0,53	0,09 $p = 0,75$	26,50
iUP EC (mA)	8,00	7,87	-0,13	0,62	-0,11 $p = 0,67$	20,06
iMAX EC (mA)	7,55	7,63	0,08	0,64	-0,09 $p = 0,73$	21,04

CCI = coefficient de corrélation intraclasse, CV = coefficient de variation.

3. Courbe intensité-durée

L'étude de reproductibilité est présentée dans le **Tableau 48**. L'étude des CCI montrait un accord fort ($CCI > 0,7$) pour les mesures de rhéobase et faible pour les mesures de chronaxie ($CCI < 0,4$).

La corrélation entre la moyenne des mesures et la différence des mesures (Bland-Altman) était en faveur d'une bonne concordance entre les deux mesures, à l'exception de la chronaxie lors de la stimulation au seuil pour laquelle on retrouvait une forte corrélation entre la moyenne et la différence des deux mesures, indiquant une mauvaise concordance entre les deux mesures pour cette variable ($p = 0,025$).

Tableau 48. Reproductibilité des données de rhéobase et de chronaxie.

Paramètres	Moyenne Mesure 1	Moyenne Mesure 2	Différence	CCI	Corrélation Bland-Altman	CV (%)
Rhéobase seuil (mA)	2,15	2,11	-0,039	0,74	-0,18 $p = 0,53$	22,42
Rhéobase i40 (mA)	2,93	2,85	-0,078	0,72	-0,10 $p = 0,72$	22,73
Chronaxie seuil (ms)	0,48	0,47	-0,014	0,34	-0,58 $p = 0,025$	26,27
Chronaxie i40 (ms)	0,46	0,46	0,00057	0,18	-0,013 $p = 0,96$	19,76

CCI = coefficient de corrélation intraclasse ; CV = coefficient de variation.

4. Cycle de récupération de l'excitabilité

L'étude de reproductibilité est présentée dans le **Tableau 49**. L'étude des CCI montrait un accord fort (CCI entre 0,6 et 0,8) entre les deux mesures sauf pour les paramètres Aire sous (accord modéré) et PRR (accord très faible). La corrélation entre la moyenne des mesures et la différence des mesures (Bland-Altman) était en faveur d'une bonne concordance entre les deux mesures pour toutes les variables ($p > 0,05$).

Tableau 49. Reproductibilité des données du cycle de récupération de l'excitabilité.

Paramètres	Moyenne Mesure 1	Moyenne Mesure 2	Différence	CCI	Corrélation Bland-Altman	CV (%)
Subexcitabilité (%)	34,64	31,26	-3,38	0,70	0,36 $p = 0,19$	21,91
Superexcitabilité (%)	215,89	217,97	2,08	0,76	-0,40 $p = 0,16$	4,24
PRR (ms)	3,60	3,22	-0,38	0,15	-0,13 $p = 0,66$	15,85
PRA (ms)	2,69	2,55	-0,15	0,80	0,23 $p = 0,41$	7,15
Aire sous (%.ms)	5060,38	5259,87	-199,49	0,42	0,27 $p = 0,32$	21,40
Aire sus (%.ms)	1496,13	1447,60	-48,53	0,78	-0,42 $p = 0,12$	14,07

CCI = coefficient de corrélation intraclasse ; CV = coefficient de variation ; PRA = période réfractaire absolue ; PRR = période réfractaire relative ; Aire sous = aire sous la courbe pendant la période sous-normale ; Aire sus = aire sous la courbe pendant la période super normale.

La **Figure 54**, provenant de notre étude publiée dans *Clinical Neurophysiology* (Tyberghein *et al.*, 2024), renforce l'idée d'une bonne validité concernant notre technique d'analyse du CRE. Nous avons, chez 16 sujets volontaires sains, comparé l'amplitude normalisée des réponses au stimulus test pour chaque IIS et pour chaque sujet entre le côté gauche et le côté droit (**Figure 54AB**). La corrélation de Spearman était élevée ($r_s = 0,96$, $p < 0,0001$). Nous avons également réalisé la même étude de corrélation en comparant le test et le retest des 15 sujets sains. Celle-ci montrait également une forte corrélation ($r_s = 0,93$, $p < 0,0001$) (**Figure 54CD**).

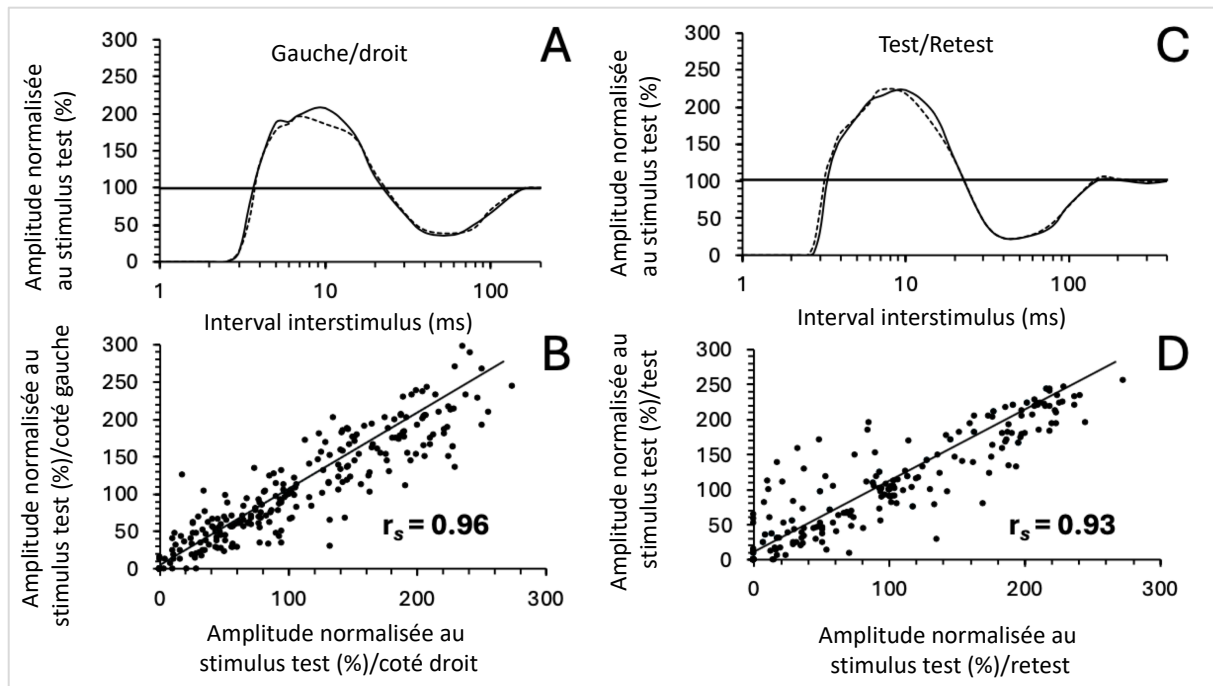


Figure 54. Cycle de récupération de l'excitabilité étudié avec un appareil d'ENMG conventionnel. En A et B, comparaison du côté droit (ligne noire continue) et du côté gauche (ligne en pointillé) chez 16 sujets volontaires sains. En C et D, comparaison du premier test (ligne noire continue) et du second test (ligne en pointillé) à un mois d'écart chez 15 sujets volontaires sains. A et C : Amplitude de réponse normalisée (médiane) au stimulus test selon l'interval interstimulus. B et D : Corrélation de Spearman comparant l'amplitude normalisée de la réponse au stimulus test pour chaque intervalle interstimulus et pour chaque sujet.

C. Discussion

L'analyse des paramètres de la procédure iMAX avait déjà montré une bonne reproductibilité sur les trois nerfs lors d'une étude multicentrique antérieure (Tyberghein *et al.*, 2022). L'étude de reproductibilité des paramètres iMAX dans le cadre de ce mémoire a été réalisée sur le nerf médian avec d'une part des électrodes collantes, et d'autre part avec des électrodes-feutres (Tableau 47). Avec les électrodes-feutres, la reproductibilité est satisfaisante pour l'iUP et l'iMAX et très bonne pour le seuil minimal (CCI = 0,75) avec une bonne concordance au Bland-Altman. Pourtant, le stimulateur avec feutres n'est pas fixé, au contraire, il est déplacé manuellement afin de trouver l'emplacement idéal pour obtenir une réponse motrice avec la plus petite quantité de courant. On aurait donc pu craindre une reproductibilité médiocre, puisque l'endroit idéal de stimulation était susceptible de changer entre les deux séries de mesures. D'ailleurs, concernant les paramètres iUP et iMAX, la stimulation avec des électrodes collantes fixées selon des repères précis a permis d'améliorer la reproductibilité, par rapport aux résultats dérivés par une stimulation non fixée (Tableau 47).

La reproductibilité des résultats de la courbe intensité-durée est excellente pour la rhéobase, tant au seuil (CCI = 0,74) qu'à l'i40 (CCI = 0,72) avec une bonne concordance au Bland-Altman (**Tableau 48**). En revanche, la chronaxie montre une faible reproductibilité, au seuil comme à l'i40 (CCI < 0,4). Une étude similaire menée par Kiernan *et al.* (2000) montrait également une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la chronaxie.

En ce qui concerne les paramètres du CRE, les résultats montrent un accord modéré pour l'Aire sous (CCI = 0,42), et un accord fort pour les paramètres PRA, pourcentage de superexcitabilité, pourcentage de subexcitabilité et Aire sus (CCI > 0,6) (**Tableau 49**). Le paramètre PRR est le seul à présenter une faible reproductibilité (CCI = 0,15). Cette faible reproductibilité peut s'expliquer par la méthode de mesure de la PRR. Elle correspond à l'IIS où l'amplitude de la réponse au stimulus test revient à sa valeur initiale (100 %) (**Figure 36**). Ce point est déterminé visuellement sur le graphique, entre deux points d'échantillonnage, ce qui limite quelque peu sa précision. Par ailleurs, les différentes phases du cycle de récupération se chevauchent, de sorte que des modifications survenant durant l'une d'elles peuvent influencer la durée des phases précédentes et suivantes (Kiernan *et al.*, 2020). La dépendance de la période réfractaire relative courte, à la période supernormale, relativement longue, pourrait être responsable de la faible reproductibilité de cette valeur. Nous avons en effet montré qu'il existait une corrélation inverse entre la PRR et la superexcitabilité (**Tableau 37**). Une étude récente concernant la reproductibilité des paramètres d'excitabilité établis par la méthode de poursuite de seuil montrait également une faible reproductibilité du paramètre PRR (Pia *et al.*, 2023). Dans notre article de 2024 (Tyberghein *et al.*, 2024), nous avons abordé la validité des mesures du CRE d'une façon moins classique, notamment en comparant les résultats obtenus à gauche et à droite. Les corrélations très fortes mesurées étaient déjà un gage de reproductibilité, validant notre approche du CRE. Enfin, rappelons que conceptuellement nous avons craint que la variabilité des conditions d'excitabilité entre le début et la fin de la procédure du CRE, en l'absence de rétrocontrôle comme dans la poursuite de seuil, n'entache la reproductibilité des résultats. Force est de constater que ce n'est pas le cas.

En résumé, la majorité des mesures d'excitabilité évaluées présente une bonne reproductibilité. La procédure iMAX gagnerait peut-être en fiabilité si l'iUP et l'iMAX étaient mesurés avec une stimulation fixe par électrodes collantes. La chronaxie et la PRR s'avèrent être les variables les moins reproductibles. À l'inverse, la PRA est plus reproductible et aisément mesurable. De plus, la PRA n'est pas mesurable avec l'appareil de poursuite de seuil. Elle pourrait constituer une

alternative pertinente à la mesure de la PRR, ces deux paramètres évoluant dans le même sens. A titre de précision, rappelons que, comme mentionné précédemment (page 125), la PRA mesurée dans ce mémoire ne concerne pas uniquement les axones moteurs.

X. Excitabilité et clinique

A. Introduction

Afin d'évaluer le handicap des patients atteints d'une neuropathie périphérique, deux échelles fonctionnelles ont été réalisées, l'ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) et la RODS (*Rasch-built-Overall-Disability-Scale*) (Graham et Hughes, 2006 ; van Nes *et al.*, 2011). L'ONLS et la RODS ont été développées pour évaluer les répercussions fonctionnelles d'une neuropathie périphérique, en particulier dans un contexte de neuropathie inflammatoire. L'ONLS évalue le handicap fonctionnel des membres supérieurs (score/5) et des membres inférieurs (score/7) (**Annexe 2**). Plus le score total (/12) est élevé, plus le déficit est important. L'échelle RODS comporte 24 items correspondant à des activités fonctionnelles, classées selon leur difficulté (**Annexe 3**). Chaque réponse est codée, et le score total est transformé en un score standardisé de 0 à 48. Plus le score est élevé, plus l'autonomie est préservée.

Nous avons également évalué la force globale via l'échelle MRC (Kleyweg *et al.*, 1991). La force était classée de 0 (absence de contraction) à 5 (force normale) sur 6 groupes musculaires testés bilatéralement. Nous établissions un score global sur 60 correspondant au MRCSS (**Annexe 4**). La force de préhension a été mesurée grâce à un dynamomètre de Jamar du côté dominant (Draak *et al.*, 2015 ; Rajabally et Narasimhan, 2013 ; Reynaud *et al.*, 2021).

B. Résultats

La comparaison des résultats des sous-groupes concernant les échelles fonctionnelles et les mesures de force sont présentées dans le **Tableau 50**.

Tableau 50. Données cliniques, médiane (EIQ), pour les cinq sous-groupes avec comparaison de ceux-ci par l'analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis). Mesure de la force de préhension via le dynamomètre de Jamar et de la force globale via le MRCSS (*Medical Research Council sum score*). Évaluation de la fonction via les échelles ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) et RODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*).

Mesures	CMT1A (n = 14)	NMM (n = 5)	PIDC (n = 6)	SGBd (n = 12)	Contrôle (n = 32)	Kruskal- Wallis <i>p</i>
Dynamomètre (kg)	24,0 (12,0)	34,0 (27,0)	31,0 (13,0)	22,0 (4,0)	40,5 (18,0)	0,0003
MRCSS (score/60)	59,5 (2,0)	60,0 (4,0)	60,0 (1,5)	58,0 (12,0)	/	NS
RODS (score/48)	40,0 (14,0)	43,0 (8,0)	41,5 (7,0)	28,0 (9,5)	/	0,0194
ONLS (score/12)	3,0 (3,0)	4,0 (2,0)	5,0 (4,0)	3,0 (1,5)	/	NS

EIQ = écart interquartile ; NS : non statistiquement significatif.

À partir des données recueillies chez les sujets pathologiques, nous avons étudié l'existence d'une corrélation entre ces paramètres cliniques d'une part, et (1) les mesures classiques de conduction, (2) les données d'excitabilité d'autre part.

Le **Tableau 51** présente les corrélations entre les paramètres cliniques et les mesures classiques de conduction. On retrouvait une corrélation statistiquement significative entre l'amplitude des PAGM des nerfs fibulaire (mesurée sur le muscle tibial antérieur), médian et ulnaire, et le score des échelles MRCSS, RODS et ONLS (corrélation négative). Une corrélation était également observée entre la latence de l'onde F du nerf fibulaire et la force mesurée par dynamométrie, ainsi que les scores MRCSS et ONLS (corrélation négative).

En revanche, le **Tableau 52** montre que les données d'excitabilité présentaient très peu de corrélations avec les mesures de force et les échelles fonctionnelles.

Tableau 51. Corrélation de Spearman entre les paramètres classiques de conduction et les paramètres cliniques.

Paramètres	Dynamomètre (n = 33)	MRCSS (n = 41)	RODS (n = 41)	ONLS (n = 41)
Nerf sural				
Amplitude (µV)	NS	NS	NS	NS
Nerf radial				
Amplitude (µV)	NS	NS	NS	NS
Nerf fibulaire pédieux				
LDM (ms)	NS	NS	NS	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	NS	NS	NS
VCM (m/s)	NS	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	0,65	0,69	NS	-0,49
Nerf fibulaire tibial antérieur				
LDM (ms)	NS	NS	NS	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	0,46	0,51	-0,44
Nerf médian				
LDM (ms)	NS	NS	NS	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	0,32	0,46	-0,51
VCM (m/s)	NS	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	NS	NS	NS	NS
Nerf ulnaire				
LDM (ms)	NS	NS	NS	NS
Amplitude PAGM (mV)	NS	0,39	0,42	-0,36
VCM (m/s)	NS	NS	NS	NS
Latence F-M (ms)	NS	NS	NS	NS

Dynamomètre = dynamomètre de Jamar, MRCSS = *Medical Research Council sum score*, RODS = *Rasch-built Overall Disability Scale*, ONLS = *Overall Neuropathy Limitations Scale*, LDM = latence distale motrice, PAGM = potentiel d'action global musculaire, VCM = Vitesse de conduction motrice, NS : non statistiquement significatif.

Tableau 52. Corrélation de Spearman entre les paramètres d'excitabilité et les paramètres cliniques.

Paramètres	Dynamomètre (n = 33)	MRCSS (n = 41)	RODS (n = 41)	ONLS (n = 41)
Paramètres iMAX				
Nerf médian				
Seuil minimal EF (mA)	NS	NS	NS	NS
iUP EF (mA)	NS	NS	NS	NS
iMAX EF (mA)	0,37	NS	NS	NS
Seuil minimal EC (mA)	NS	NS	NS	NS
iUP EC (mA)	NS	NS	NS	NS
iMAX EC (mA)	NS	NS	NS	NS
Nerf ulnaire				
Seuil minimal (mA)	NS	NS	NS	NS
iUP (mA)	NS	NS	NS	NS
iMAX (mA)	NS	NS	NS	NS
Nerf fibulaire				
Seuil minimal (mA)	NS	NS	NS	NS
iUP (mA)	NS	NS	NS	NS
iMAX (mA)	NS	NS	NS	NS
Courbes intensité-durée				
Rhéobase seuil (mA)	0,37	NS	NS	NS
Rhéobase i40 (mA)	NS	NS	NS	NS
Chronaxie seuil (ms)	NS	NS	NS	NS
Chronaxie i40 (ms)	NS	NS	NS	NS
Cycle de récupération de l'excitabilité				
Subexcitabilité (%)	NS	NS	NS	NS
Superexcitabilité (%)	NS	NS	NS	NS
PRR (ms)	NS	NS	NS	NS
PRA (ms)	NS	NS	NS	NS

Dynamomètre = dynamomètre de Jamar, MRCSS = *Medical Research Council sum score*, RODS = *Rasch-built Overall Disability Scale*, ONLS = *Overall Neuropathy Limitations Scale*, PRR = période réfractaire relative, PRA = période réfractaire absolue.

C. Discussion

Nous avons évalué le handicap fonctionnel de nos patients présentant des neuropathies périphériques via des outils cliniques standardisés, tels que les échelles ONLS et RODS, ainsi que la mesure de la force musculaire par le score MRCSS et le dynamomètre de Jamar. Les données issues de notre étude mettent en évidence une corrélation significative entre les échelles ONLS, RODS et MRCSS et des marqueurs classiques de la conduction nerveuse, en particulier l'amplitude des PAGM des nerfs fibulaire, médian et ulnaire.

Cette observation suggère que les scores fonctionnels sont étroitement liés à l'atteinte axonale motrice. En effet, la perte axonale est bien connue pour être le principal déterminant du handicap fonctionnel dans les neuropathies périphériques démyélinisantes (Van Asseldonk *et al.*, 2006 ;

Al-Zuhairy *et al.*, 2022). À l'inverse, les phénomènes de démyélinisation (en dehors des blocs de conduction) ont un impact fonctionnel plus limité (Rajabally et Narasimhan, 2013).

Une étude réalisée chez des patients atteints de PIDC avait montré une corrélation entre la force au dynamomètre et la somme des PAGM sur les nerfs médian et ulnaire (Rajabally et Narsimhan, 2013). Dans notre étude, nous n'avons pas reproduit ce type de résultat.

Parallèlement, les données d'excitabilité nerveuse révèlent peu de corrélations avec les mesures fonctionnelles. Cette absence de lien pourrait s'expliquer par le fait que les troubles de l'excitabilité dépendent principalement des mécanismes de démyélinisation et des altérations de l'homéostasie axonale, plutôt que de la perte axonale. Dès lors, l'excitabilité nerveuse ne semble pas constituer un bon prédicteur du handicap fonctionnel.

Sung *et al.* (2004) ont toutefois rapporté que la présence d'anomalies de l'excitabilité à l'étude du seuil lors de l'électrotonus (notamment le paramètre TEh 20–40) était corrélée à une durée de maladie plus longue, une moindre réponse au traitement ainsi qu'un handicap neurologique plus sévère (score de Hughes élevé).

En conclusion, nos résultats confirment que le handicap clinique présent chez les patients atteints d'une neuropathie périphérique démyélinisante dépend avant tout de l'atteinte axonale et non de la démyélinisation ou des troubles de l'excitabilité.

XI. Analyse de la douleur associée aux tests d'excitabilité

A. Introduction

L'examen ENMG est reconnu pour être parfois désagréable, voire douloureux, chez certains patients. Dans cette perspective, il apparaissait essentiel de développer des outils d'évaluation de l'excitabilité non seulement fiables, mais également bien tolérés. Afin d'apprécier le ressenti des participants, nous leur avons demandé d'évaluer la douleur perçue à l'aide d'une échelle numérique de la douleur lors de la réalisation des procédures suivantes : (1) la procédure iMAX, (2) le CRE incluant une épreuve d'ischémie, et (3) le protocole TRONDNF réalisé avec l'appareil de poursuite de seuil. L'échelle numérique de la douleur est un outil d'auto-évaluation où le patient note sa douleur sur une échelle de 0 à 10. Le chiffre 0 signifie « aucune douleur » et 10 représente la « douleur la plus forte imaginable ». Les scores de 1 à 3 représentent une douleur légère, de 4 à 6 une douleur modérée et de 7 à 10 une douleur sévère.

B. Résultats

Les scores de douleur obtenus pour chacun des tests d'excitabilité, sur l'ensemble de la population étudiée, sont présentés dans le **Tableau 53** et illustrés dans la **Figure 55**. Il ressort que la procédure iMAX était significativement moins douloureuse que l'exploration du CRE ou que la procédure de poursuite de seuil.

Tableau 53. Échelle numérique de la douleur (de 0 à 10) lors de la réalisation des tests d'excitabilité.

Paramètres	CV (%)	Médiane	EIQ
iMAX (n = 89)	62	3,00	2,00
CRE (n = 86)	53	4,00	3,38
Poursuite de seuil (n = 85)	46	4,00	3,00

CV = coefficient de variation ; EIQ = écart interquartile ; CRE = cycle de récupération de l'excitabilité (avec épreuve d'ischémie).

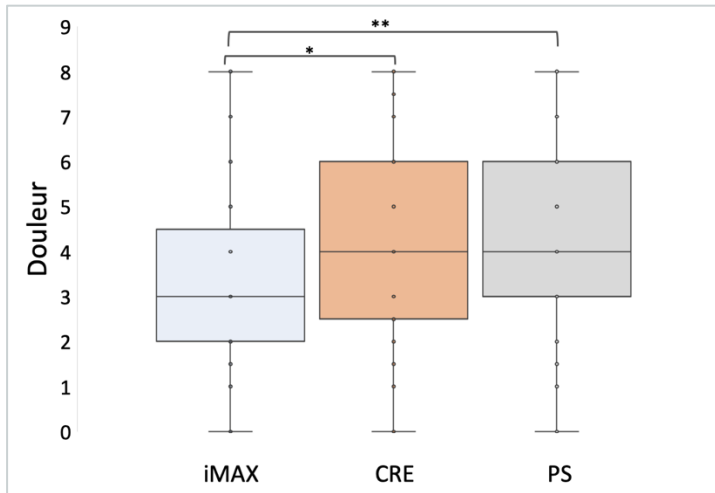


Figure 55. *Box plots* comparant la douleur perçue (sur une échelle numérique de la douleur) pour les différents tests d'excitabilité : procédure iMAX (n = 89), cycle de récupération de l'excitabilité (CRE) avec épreuve d'ischémie (n = 86) et protocole de poursuite de seuil (PS) (n = 85).
* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$

Nous avons également évalué la douleur perçue par chaque groupe pour chacun des tests d'excitabilité (**Figure 56**). Les groupes ayant ressenti le plus de douleurs étaient les groupes NIDC et CMT.

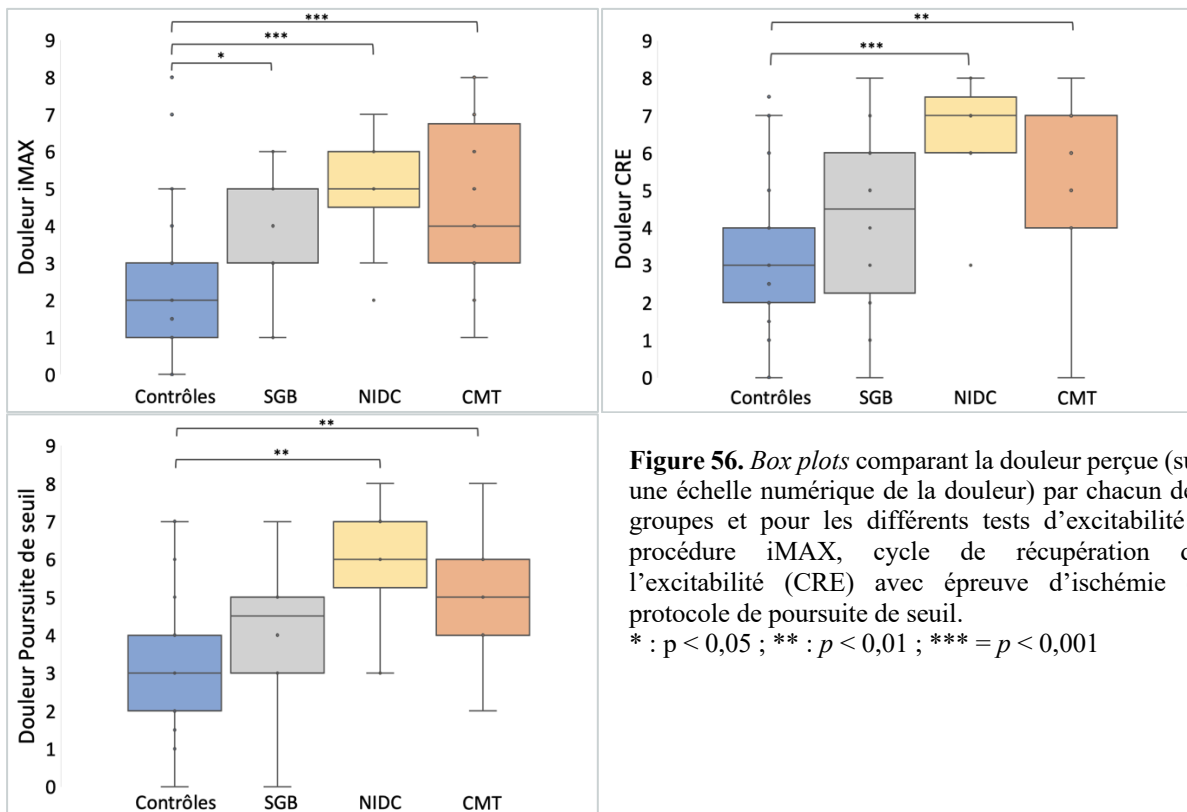


Figure 56. *Box plots* comparant la douleur perçue (sur une échelle numérique de la douleur) par chacun des groupes et pour les différents tests d'excitabilité : procédure iMAX, cycle de récupération de l'excitabilité (CRE) avec épreuve d'ischémie et protocole de poursuite de seuil.
* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

C. Conclusion

L'évaluation comparative de la douleur perçue au cours des différents protocoles d'excitabilité met en évidence que la procédure iMAX est la mieux tolérée par l'ensemble des participants. Les scores moyens de douleurs observés pour ce test sont significativement inférieurs à ceux du CRE

avec épreuve d'ischémie et ceux de la procédure de poursuite de seuil (**Tableau 53, Figure 55**). Ce résultat suggère que le protocole iMAX présente un avantage non négligeable en terme de confort du patient.

L'analyse des données par groupe révèle par ailleurs que les patients des groupes CMT et NIDC rapportent des niveaux de douleur plus élevés que les autres. Cette observation pourrait s'expliquer par des seuils d'excitabilité nerveuse plus élevés dans ces populations, nécessitant l'application d'intensités de courant plus importantes pour étudier les paramètres d'étude. Une autre hypothèse serait que ces patients avaient des seuils nociceptifs abaissés. Une composante petites fibres a été rapportée par Byun *et al.* (2019) dans les PIDC, avec notamment 18 % des patients qui rapportaient une allodynie. Dans le même ordre d'idées, Bjelica *et al.* (2020) rapportaient des douleurs neuropathiques chez 29 % de leurs patients CMT1A. Parmi ceux-ci, 60 % rapportaient des allodynies. Pour en revenir aux troubles de l'excitabilité axonale, les données de la littérature concernant les patients avec un CMT1A (Nodera *et al.*, 2004) ou une PIDC (Sung *et al.*, 2004), ainsi que les résultats de ce mémoire dans le groupe CMT1A, font état d'une augmentation de l'accommodation aux courants hyperpolarisants lors de l'étude de la courbe courant-seuil. Par ailleurs, Bostock *et al.* ont montré que l'accommodation à l'hyperpolarisation était plus marquée pour les nerfs sensitifs que pour les nerfs moteurs. Cette constatation pourrait traduire une expression plus importante des canaux HCN au niveau des fibres sensibles (Bostock *et al.*, 1994). Dès lors, si l'augmentation de l'accommodation observée s'applique également aux voies sensibles, elle pourrait abaisser le seuil nociceptif et/ou favoriser des décharges ectopiques, fournissant un début d'explication aux douleurs neuropathiques.

XII. Suivi longitudinal

A. Introduction

Nous nous écartons ici légèrement du cadre principal de l'étude afin de présenter quelques cas de patients ayant bénéficié de tests d'excitabilité répétés. L'objectif était d'observer l'évolution des paramètres d'excitabilité au cours du temps.

B. Cas cliniques

1. Patiente 1

Le premier cas présenté a été publié dans *Neurological Sciences* en 2020 (Tyberghein *et al.*, 2020). Il s'agissait d'une patiente de 47 ans traitée par oxaliplatine dans le cadre d'un cancer du côlon métastatique. Après dix cures de chimiothérapie, elle a présenté une faiblesse brutale des quatre membres. L'ENMG était compatible avec une forme axonale du SGB.

Nous avons suivi l'évolution du paramètre iMAX du cinquième au cent-cinquantième jour après le début des symptômes. La **figure 57** illustre cette évolution sur le nerf fibulaire, en parallèle avec celle de l'amplitude du PAGM. Initialement, l'amplitude du PAGM était fortement diminuée et l'iMAX augmenté (20 mA). Dans les premières semaines, alors que l'amplitude motrice commençait à s'améliorer, l'iMAX continuait de s'aggraver jusqu'à atteindre 45 mA. Cinq mois après le début du tableau clinique, l'iMAX avait nettement diminué (16 mA) et l'amplitude du PAGM s'était normalisée.

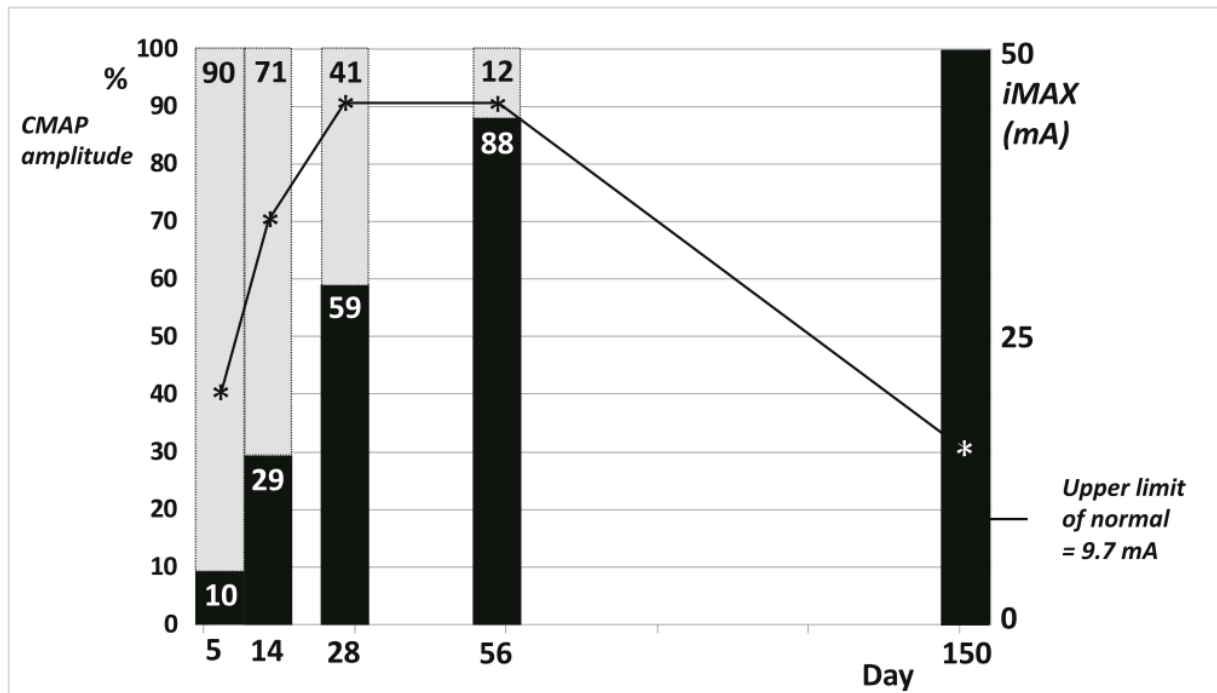


Figure 57. Suivi des troubles de l'excitabilité chez une patiente ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré (d'après Tyberghein *et al.*, 2020). Enregistrements sur le muscle tibial antérieur gauche (5, 14, 28, 56 et 150 jours après l'apparition des symptômes) suite à la stimulation du nerf fibulaire au-dessus de la *fibula*. Axe vertical de gauche : amplitude du PAGM (CMAP amplitude) exprimé en pourcentage du PAGM obtenu au jour 150 (barres noires) et pourcentage d'axones moteurs inexcitables (barres grises). Axe vertical de droite : l'iMAX (étoiles, ligne noire), était clairement augmentée à chaque examen, en particulier aux jours 28 et 56 (limite supérieure de la normale pour le nerf fibulaire au genou : 9,7 mA). À partir de ces données et compte tenu d'une récupération en quelques semaines, nous avons conclu à une neuropathie périphérique caractérisée par une hypoexcitabilité des axones moteurs et un grand nombre d'axones moteurs inexcitables au début de la maladie.

2. Patient 2

Le deuxième cas concerne un patient ayant été hospitalisé dans notre institution pour une pneumopathie à COVID-19. Au cours de son hospitalisation, il a développé une tétraparésie aiguë, motivant la réalisation d'un ENMG. Les résultats étaient compatibles avec un SGB de type démyélinisant.

Nous avons effectué un suivi des paramètres iMAX (**Figure 58**) et du CRE (**Figure 59**) sur le nerf médian. Lors du premier examen, le seuil minimal et l'iMAX étaient altérés, et ces anomalies se sont accentuées au cours des premières semaines suivant l'apparition des symptômes. Par la suite, une amélioration progressive a été observée, bien que les valeurs soient restées en dehors des limites normales à J+53 (seuil minimal : 4,1 mA ; iMAX : 19 mA).

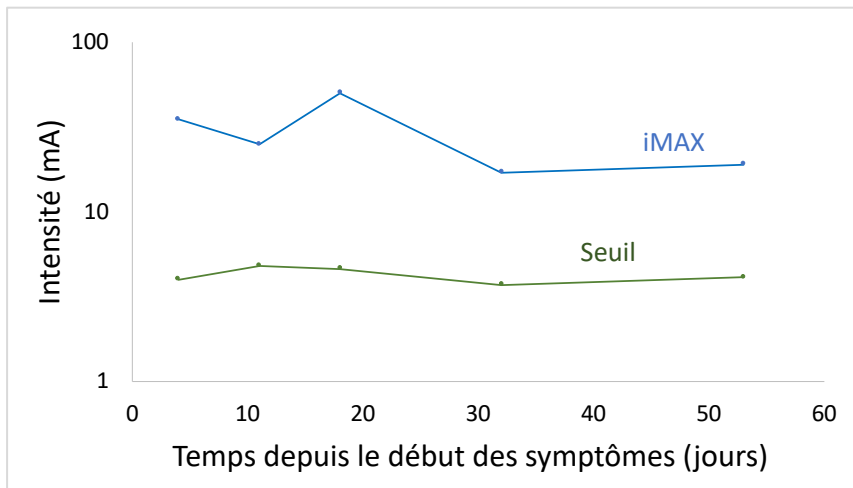


Figure 58. Évolution des paramètres iMAX et seuil minimal chez un patient atteint d'un syndrome de Guillain-Barré démyélinisant. Les paramètres ont été évalués à 5 reprises entre le J4 et le J53 après le début des symptômes.

L'analyse du CRE montrait initialement un aplatissement de la courbe, traduisant une réduction conjointe de la période supernormale et de la période sous-normale tardive. Ensuite, la réduction de la période supernormale s'était accentuée, jusqu'à pratiquement disparaître à J+32. La PRA était initialement normale à J+4. À J+18, une très nette réduction de la PRA était notée. À J+53 après le début des symptômes, le CRE s'améliorait nettement, avec un tracé redevenu pratiquement normal, avec seulement une légère réduction de la période réfractaire.

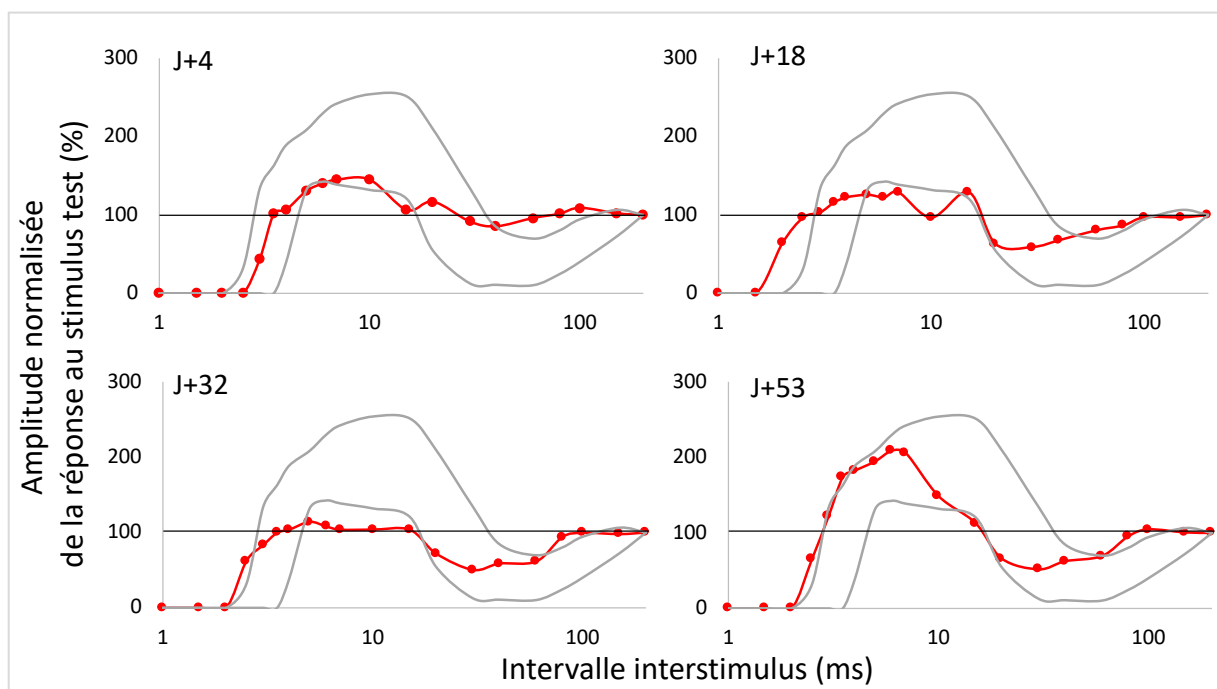


Figure 59. Évolution du cycle de récupération de l'excitabilité chez un patient atteint d'un syndrome de Guillain-Barré démyélinisant (en rouge). Les percentiles P5 et P95 d'une population contrôlée sont représentés en gris. Les paramètres ont été évalués à 4 reprises entre le J4 et le J53 après le début des symptômes.

3. Patient 3

Le troisième patient, pour lequel nous avons réalisé un suivi des données d'excitabilité, présentait une PIDC multifocale (syndrome de Lewis et Sumner ou MASAM). Ce patient a bénéficié de deux tests d'excitabilité : le premier à distance d'une cure d'IgIV trois semaines après l'administration, et le second immédiatement après une cure, soit le lendemain de celle-ci.

Les paramètres iMAX étaient normaux et ne montraient aucune variation significative entre les deux tests (test 1 : seuil minimal à 1,5 mA, iMAX = 3,9 mA ; test 2 : seuil minimal à 1,9 mA, iMAX = 3,9 mA). De même, aucun changement du CRE n'a été observé entre les périodes pré- et post-IgIV (**Figure 60**).

En revanche, les données de la courbe intensité-durée présentaient des modifications nettes après la cure (**Figure 61**). La chronaxie était réduite, tandis que la rhéobase était augmentée.

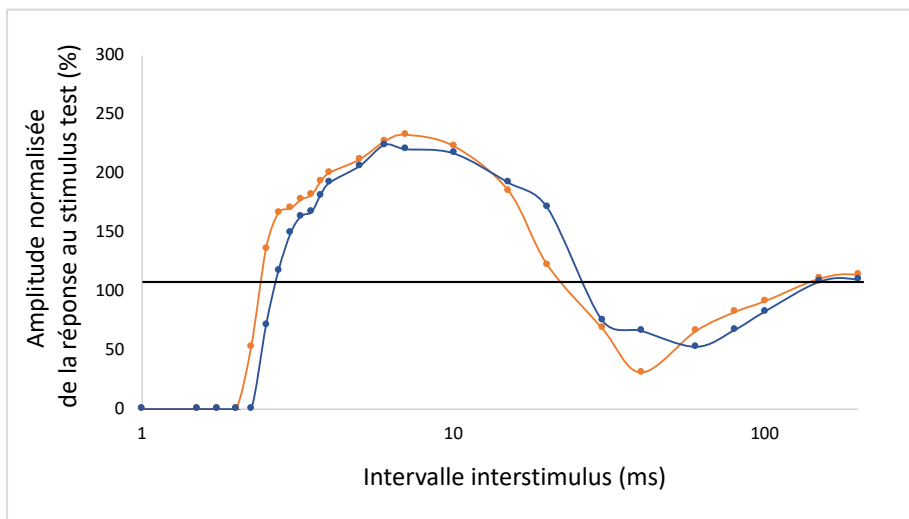


Figure 60. Étude du cycle de récupération de l'excitabilité chez un patient présentant une PIDC multifocale, avant (en orange) et après (en bleu) une cure d'immunoglobulines intraveineuses.

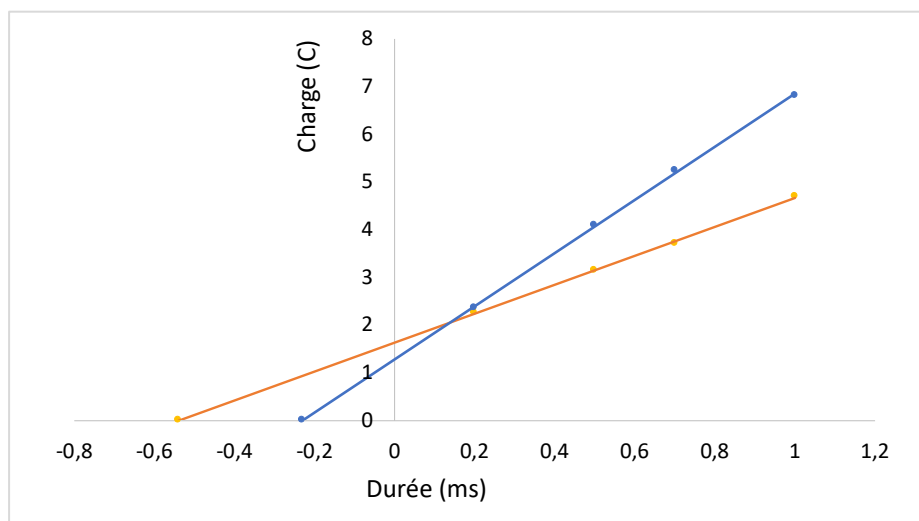


Figure 61. Courbe charge-durée chez un patient présentant une PIDC multifocale, avant (en orange) et après (en bleu) une cure d'immunoglobulines intraveineuses.

C. Discussion

Dans ce chapitre, le but était d'entrapercevoir l'intérêt de l'étude de l'excitabilité de façon longitudinale, chez des patients avec des pathologies aiguës, ou des patients bénéficiant d'un traitement de leur neuropathie périphérique. Dans ce domaine, nous savions qu'il y avait déjà des travaux comparant certains paramètres d'excitabilité avant et après IgIV (Boërio *et al.*, 2010 ; Lin *et al.*, 2011).

Chez les deux patients atteints d'un SGB, nous avons observé une aggravation initiale des paramètres d'excitabilité nerveuse, suivie par une amélioration progressive au fil du temps. Cette évolution biphasique de l'excitabilité axonale motrice correspond à l'évolution clinique et électrophysiologique des patients. Ceci met en évidence le risque, dans une pathologie aiguë rapidement évolutive, de sous-estimer ou de méconnaître des troubles de l'excitabilité lorsqu'une évaluation est uniquement réalisée à un instant précis.

Concernant le patient souffrant d'une PIDC multifocale (MADSAM), nos données montrent une modification notable des paramètres de la courbe intensité-durée consécutive à un traitement par IgIV, avec une augmentation de la rhéobase et une réduction de la chronaxie (Figure 61). Boërio *et al.* (2010) et Lin *et al.* (2011) avaient déjà observé une diminution de la constante de temps intensité-durée après un traitement par IgIV. Ces auteurs suggéraient que cette modification pourrait refléter une réduction du courant sodique persistant intra-axonale, limitant ainsi l'accumulation du sodium et exerçant un effet neuroprotecteur potentiel.

Suivi longitudinal

En définitive, ces trois cas cliniques soulignent l'intérêt d'études complémentaires incluant un suivi longitudinal rigoureux des paramètres d'excitabilité nerveuse. À notre connaissance, aucune étude à l'heure actuelle n'a étudié, par des mesures répétées, l'évolution de l'excitabilité dans le temps des neuropathies démyélinisantes.

XIII. Discussion générale

Ce mémoire avait pour objectif de développer et de valider de nouveaux outils pour l'étude de l'excitabilité axonale motrice périphérique. Un tel point de départ pourrait paraître incongru, voire démesurément ambitieux, si l'on considère que l'excitabilité axonale fait l'objet de recherches depuis plus d'un siècle. Depuis 2020, la question semble même avoir trouvé un consensus, avec la publication de « *Mesure de l'excitabilité axonale : recommandations consensuelles* » (Kiernan *et al.*, 2020). Toutefois, ce titre, qui donne l'impression de clore définitivement le débat, est trompeusement incomplet : il aurait fallu préciser « *Mesure de l'excitabilité par la méthode de poursuite de seuil : recommandations consensuelles* ». En effet, depuis la fin du XX^e siècle, la littérature scientifique consacrée à l'excitabilité axonale se limite presque exclusivement à la méthode de poursuite de seuil (*threshold tracking*). Paradoxalement, dans la majorité des laboratoires d'ENMG clinique, cette technique suscite peu d'intérêt. Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer. Premièrement, son coût : elle nécessite un matériel spécifique (stimulateur DS5, amplificateur D440), l'acquisition d'un logiciel dédié assorti d'une licence à renouveler tous les deux ans, ainsi que la participation à des ateliers de formation. Deuxièmement, dans la pratique neurologique clinique, les résultats fournis par la poursuite de seuil peuvent être parfois contradictoires, et leur utilité concrète dans la prise en charge des patients n'apparaît pas toujours clairement aux cliniciens.

Il nous a donc semblé qu'une approche plus pratique de l'étude de l'excitabilité axonale avait toute sa place dans le paysage de la neurophysiologie clinique. La première piste explorée fut de concevoir une méthode inédite permettant de mettre en évidence l'hypoexcitabilité nerveuse. En partant d'un constat simple, fréquemment observé au quotidien — chez certains patients atteints de neuropathies périphériques, « *il faut tourner davantage le bouton de stimulation pour obtenir une réponse* » — nous avons cherché à mesurer, avec la plus grande précision possible (au dixième de mA), la quantité de courant nécessaire pour obtenir une réponse motrice d'amplitude maximale (PAGM). C'est ainsi qu'est née la procédure **iMAX**. Une étude multicentrique a rapidement été mise en place pour la valider (Tyberghein *et al.*, 2022). Par souci d'exactitude, il convient de préciser qu'en approfondissant par la suite notre revue de littérature, nous avons constaté que d'autres auteurs avaient proposé des approches similaires (i100), mais sans validation formelle (Priori *et al.*, 2002 ; Parker *et al.*, 2016). Bien entendu, le **seuil minimal**, la **pente**, l'**iUP** et l'**iMAX** ne sont que des points spécifiques de la courbe intensité-réponse, laquelle a été largement validée (Brismar, 1985 ; Meulstee *et al.*, 1997 ; Boërio *et al.*, 2008). Bostock de son côté l'incorpora dans son logiciel de poursuite de seuil, et l'utilisa notamment pour déterminer l'i40, soit l'intensité nécessaire pour évoquer une réponse motrice correspondant

à 40 % de l'amplitude maximale (Bostock *et al.*, 1998). D'autres paramètres analysés lors de la poursuite de seuil dérivent également de cette courbe intensité-réponse, comme l'**i50** et la **pen**te.

Très vite, nous avons compris que la seule procédure iMAX ne suffirait pas pour explorer l'excitabilité axonale périphérique. Plutôt que de chercher coûte que coûte une approche entièrement novatrice, nous nous sommes demandé s'il ne serait pas plus pertinent de développer des procédures équivalentes à celles de la poursuite de seuil, mais réalisables sur des appareils d'ENMG conventionnels. L'objectif n'était pas de reproduire ces techniques à l'identique, mais de concevoir des méthodes permettant l'étude des mêmes paramètres, afin de pouvoir les valider par comparaison avec le *gold standard* qu'est devenue, dans la littérature scientifique, la poursuite de seuil. Les paramètres visés comprenaient : la **chronaxie** et la **rhéobase**, obtenues par l'analyse de la courbe intensité-durée ; la **PRR**, les **pourcentages de superexcitabilité et de subexcitabilité** mesurés par l'étude en doubles chocs, traduisant les variations d'excitabilité des axones moteurs après le passage d'un potentiel d'action. D'autres paramètres étaient spécifiques à nos nouvelles méthodes : la chronaxie et la rhéobase mesurées au seuil minimal (0,1 mV), la **PRA**, ainsi que l'**Aire sus** et l'**Aire sous** lors des doubles chocs. Nous savions toutefois qu'il serait impossible de proposer des techniques équivalentes pour l'électrotonus seuil et la courbe I/V, la durée de stimulation des appareils d'ENMG conventionnels étant limitée à 1 ms, ce qui ne permettait pas de délivrer les courants conditionnants prolongés (100–200 ms) requis par ces protocoles.

Une fois les méthodologies définies, la validation des nouvelles procédures s'est articulée autour des étapes suivantes :

- **Récolte des données** dans un groupe témoin de 50 sujets sains (25 hommes, 25 femmes), âgés de 23 à 75 ans.
- **Analyse des relations** entre les paramètres d'excitabilité et les données biométriques (corrélations et régressions linéaires).
- **Établissement des valeurs normatives**, en tenant compte des variables biométriques indépendantes statistiquement significatives (moyenne \pm 1,96 ET ; P5 et P95).
- **Comparaison des paramètres communs** aux deux approches (nouvelle procédure et *gold standard*) par corrélation et méthode de Bland-Altman.
- **Étude de reproductibilité** (test-retest) chez 15 sujets témoins sains, avec analyse par corrélation, Bland-Altman, CCI et CV.

- **Recueil des données chez des patients** atteints de divers types de neuropathies périphériques (CMT, PIDC, NMM, SGB).
- **Comparaison aux témoins** par tests de Kruskal-Wallis, méthode DSCF et courbes ROC.
- **Comparaison intergroupes pathologiques** par tests de Kruskal-Wallis, méthode DSCF et analyse discriminante canonique.

Ces étapes constituaient l'objectif principal de cette thèse. Par ailleurs, nous souhaitons apporter des éléments de réponse aux questions suivantes :

- Comment interpréter, sur le plan physiopathologique, les anomalies d'excitabilité observées dans les groupes pathologiques ?
- L'étude de l'excitabilité axonale périphérique est-elle réellement utile au clinicien ?
- Quels sont les biais inhérents à l'étude de l'excitabilité, y compris avec la méthode de poursuite de seuil ?
- Quel serait le protocole idéal pour étudier l'excitabilité axonale en routine clinique ?
- En conclusion : quelles directions de recherche privilégier pour l'avenir ?

A. Validation des nouvelles procédures

1. Évaluation de la qualité des outils de mesure de l'excitabilité

La qualité d'un instrument de mesure peut être appréciée à travers différentes propriétés clinimétriques. Dans le cadre des outils que nous avons développés pour l'étude de l'excitabilité nerveuse, ces propriétés, présentées dans la **Figure 62**, ont été évaluées selon la taxonomie COSMIN (*CO*nsensus-based *S*tandards for the selection of health *M*easurement *I*nstruments) et sont détaillées dans les sections suivantes pour chacun des instruments.

La **fiabilité** de nos paramètres a été examinée par une analyse test–retest ainsi que par une comparaison inter-centres (procédure iMAX), permettant d'évaluer la reproductibilité intra- et inter-observateurs.

La **sensibilité au changement** a été explorée chez plusieurs participants ayant bénéficié d'un suivi longitudinal, soit dans le cadre de pathologies aiguës (comme le syndrome de Guillain-

Barré), soit lors de l'évaluation de l'effet d'un traitement, afin d'apprécier la capacité de l'outil à détecter des changements cliniquement pertinents au cours du temps.

La **validité de contenu** a été estimée en confrontant nos résultats aux données disponibles dans la littérature, tandis que la **validité de critère ou concourante** a été évaluée en comparant les mesures obtenues avec nos outils à celles issues de la méthode de référence (*gold standard*) sur une même population.

Enfin, la **validité de construit** a été étudiée en comparant les paramètres d'excitabilité entre des sujets sains et des sujets présentant une neuropathie, permettant ainsi de vérifier la capacité de nos outils à discriminer les populations selon leur état pathologique.

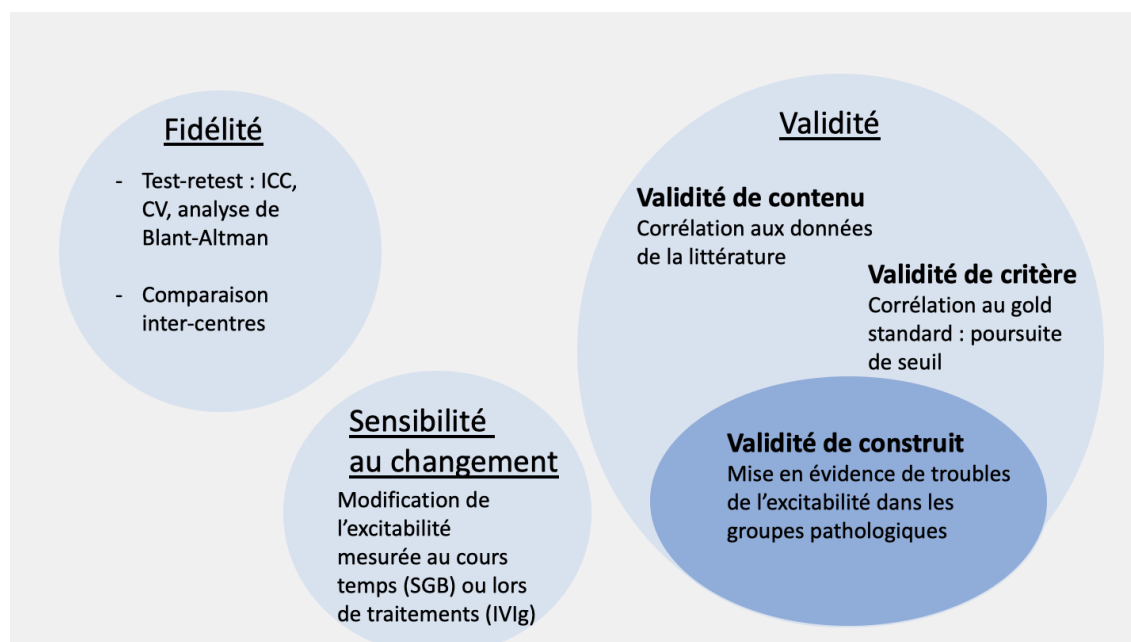


Figure 62. Évaluation de la qualité de nos procédures d'étude de l'excitabilité selon la taxonomie COSMIN (*C*onsensus-based *S*tandards for the selection of health *M*easurement *I*nstruments). SGB = syndrome de Guillain-Barré, IVIG = immunoglobulines intraveineuses.

2. Procédure iMAX

La procédure iMAX constitue une version simplifiée de la courbe intensité-réponse. Cette simplification permet une application en routine neurophysiologique, bien tolérée par les patients (**Tableau 53, Figure 55**) et rapide à réaliser. Les différents paramètres peuvent être mesurés sur trois sites nerveux en une quinzaine de minutes (Tyberghein *et al.*, 2022). La méthode évalue plusieurs seuils d'excitabilité des troncs nerveux (seuil minimal, iUP et iMAX), ainsi que leur distribution, plus ou moins homogène au sein d'un même nerf (pente) (Lefaucheur *et al.*, 2006) (**Figure 21**). L'iUP, mesuré avec une précision de 1 mA, est moins rigoureux que l'iMAX

(précision de 0,1 mA), mais ces deux paramètres évoluent de manière strictement parallèle (**Tableaux 13, 14, 18 et 19**). Il est donc envisageable que l'iUP, plus rapide à obtenir, puisse en pratique remplacer l'iMAX.

Le poids constitue une variable indépendante expliquant une part de la variabilité des paramètres de la procédure iMAX. Le poids et la quantité de tissu adipeux sous-cutané sont étroitement liés (Ludescher *et al.*, 2011). Aussi, l'augmentation du poids s'accompagne d'un accroissement de la distance entre le site de stimulation de surface et la structure nerveuse étudiée. Il apparaît donc pertinent d'en tenir compte lors de l'établissement des valeurs normatives, notamment par l'utilisation d'une régression linéaire (**Tableau 12**). Cette dépendance au poids a été intégrée dans les analyses statistiques présentées dans ce mémoire. Toutefois, afin de simplifier la lecture des normes, celles-ci sont présentées dans le **Tableau 10** selon la méthode des percentiles (P5 et P95).

Le niveau de reproductibilité des paramètres de la procédure iMAX est globalement satisfaisant (**Tableau 47**). Il convient toutefois de souligner que la reproductibilité des paramètres iUP et iMAX est meilleure ($CCI > 0,6$) lorsque la stimulation est réalisée à l'aide d'électrodes autocollantes positionnées selon des repères précis, comparativement à une stimulation « main libre » avec des électrodes-feutres.

La validation de notre procédure par comparaison avec la méthode de poursuite de seuil n'apparaît pas pertinente, soit parce que les paramètres étudiés diffèrent (iMAX versus i50), soit parce que leurs modes de mesure sont très éloignés (pente).

L'augmentation des seuils et la réduction de la pente de la relation intensité-réponse observées dans notre travail chez les patients atteints de CMT, de PIDC et, dans une moindre mesure, de SGB (**Figure 23**), concordent avec la majorité des données rapportées dans la littérature (CMT1A : Meulstee *et al.*, 1997 ; Nodera *et al.*, 2004 ; Parker *et al.*, 2016 ; PIDC : Meulstee *et al.*, 1997 ; Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Sung *et al.*, 2004 ; Boërio *et al.*, 2010 ; Parker *et al.*, 2016 ; SGBd : Kuwabara *et al.*, 2002). Chez nos patients atteints de NMM, les paramètres de la procédure iMAX demeurent dans les limites de la normale, ce qui contraste avec les résultats précédemment publiés (Kiernan *et al.*, 2002a ; Priori *et al.*, 2002 ; Boërio *et al.*, 2010 ; Kovalchuk *et al.*, 2020). Nous attribuons cette divergence à un biais d'échantillonnage, point sur lequel nous reviendrons ultérieurement. Par ailleurs, les études antérieures consacrées à la courbe intensité-réponse portaient généralement soit sur le nerf médian, soit sur le nerf ulnaire, et rarement sur

les deux (Parker *et al.*, 2016). L'un des atouts de notre travail réside dans la collecte de données sur trois troncs nerveux différents, permettant ainsi d'évaluer le caractère plus ou moins diffus des anomalies d'excitabilité (**Tableau 15**). Dans le sous-groupe CMT1A, 79 % des patients présentent une anomalie des trois paramètres étudiés sur les trois nerfs. Cette proportion n'est que de 17 % dans le sous-groupe PIDC. Enfin, dans les sous-groupes SGB et NMM, aucun patient ne présente d'anomalies simultanées de l'ensemble des paramètres sur les trois nerfs.

L'analyse par courbes ROC des paramètres de la procédure iMAX montre une performance diagnostique excellente pour le groupe CMT, suivie, dans un ordre décroissant, par les groupes NIDC et SGB (**Tableau 19**).

L'analyse discriminante canonique (**Figure 25**), utilisée ici à titre purement illustratif, met en évidence que le sous-groupe NMM, dont les résultats à la procédure iMAX restent dans les limites de la normale, se distingue nettement des sous-groupes PIDC et CMT1A.

Enfin, les paramètres de la procédure iMAX sont étroitement corrélés aux mesures classiques de conduction nerveuse (latence distale motrice, vitesse de conduction motrice, latence des ondes F) (**Tableau 18**). Plus la conduction nerveuse est ralentie, et donc plus la démyélinisation semble sévère, plus les axones moteurs apparaissent hypoexcitables.

3. Courbe intensité-durée

La courbe intensité–durée, ainsi que ses paramètres d'analyse, la rhéobase et la chronaxie, sont des concepts très anciens, remontant aux origines mêmes de la neurophysiologie (Lapicque et Lapicque, 1903). Cette courbe s'intéresse aux caractéristiques de la stimulation nerveuse percutanée **permettant** d'évoquer une réponse motrice d'amplitude prédéterminée (cible). La rhéobase, tout comme l'iMAX ou l'i50, constitue une mesure du seuil d'excitabilité des axones moteurs. La chronaxie, en revanche, est une notion plus subtile. Elle correspond à la constante de temps de la relation intensité–durée, extrapolable à la constante de temps de la membrane axonale nodale. Abstraction faite d'une faible composante passive (liée à la surface membranaire nodale), elle dépend principalement d'une composante active assurée par les canaux sodiques persistants (Na_p) nodaux. Une augmentation du courant sodique entrant au repos se traduit par une chronaxie plus longue, une dépolarisation membranaire accrue et, par conséquent, une excitabilité axonale augmentée (Bostock et Rothwell, 1997 ; Mogyoros *et al.*, 1996).

Le genre constitue une variable indépendante expliquant une part de la variabilité du paramètre rhéobase, les valeurs observées étant plus élevées chez les hommes que chez les femmes. Il apparaît donc pertinent d'en tenir compte lors de l'établissement des valeurs normatives (**Tableau 23**).

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi de mesurer la rhéobase et la chronaxie pour deux seuils d'excitabilité : le seuil minimal de la procédure iMAX et l'i40. Le **Tableau 21** présente les valeurs normatives (P5 et P95) correspondantes pour ces deux paramètres et ces deux seuils (cibles) de la courbe intensité–durée.

Le paramètre rhéobase présente une excellente reproductibilité, aussi bien au seuil (CCI = 0,74) qu'à l'i40 (CCI = 0,72), avec une bonne concordance selon l'analyse de Bland-Altman. En revanche, la chronaxie montre une reproductibilité faible, tant au seuil qu'à l'i40 (CCI < 0,4) (**Tableau 48**). Une étude similaire menée par Kiernan *et al.* (2000) rapportait également une forte variabilité inter- et intra-individuelle de la chronaxie. Cette faible reproductibilité laissait anticiper une performance diagnostique limitée de ce paramètre lorsqu'il serait évalué dans les groupes pathologiques.

En revanche, notre méthodologie ne saurait être remise en question. En effet, la comparaison des résultats obtenus avec notre procédure et ceux issus de la poursuite de seuil, sur l'ensemble des participants (sujets sains et patients atteints de neuropathie périphérique ; $n = 87$), montre un coefficient de corrélation de Pearson de 0,94 pour la rhéobase ($p < 0,0001$) et de 0,84 pour la chronaxie ($p < 0,0001$) (**Figure 31**). Ces données valident notre procédure « manuelle » et confirment les résultats préliminaires que nous avons publiés dans *Clinical Neurophysiology* (Tyberghein *et al.*, 2023).

Les résultats relatifs à la rhéobase, en tant que mesure du seuil d'excitabilité, corroborent les données issues de la procédure iMAX. Une augmentation de la rhéobase est observée chez les patients atteints de CMT et de PIDC (**Tableau 24**), conformément aux données de la littérature (CMTX : Liang *et al.*, 2014 ; PIDC : Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Boërio *et al.*, 2010). En revanche, notre difficulté à mettre en évidence une élévation des seuils chez les patients atteints de NMM se confirme avec la rhéobase, contrairement aux résultats publiés précédemment (Kiernan *et al.*, 2002a ; Priori *et al.*, 2002 ; Kovalchuk *et al.*, 2020). Dans la littérature, une réduction significative de la chronaxie est rapportée principalement dans les PIDC (Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Boërio *et al.*, 2010), observation que nous ne confirmons pas dans notre étude

(**Tableau 24**). Les seules diminutions de chronaxie relevées concernent le groupe CMT : au seuil dans le sous-groupe CMT1A, et, chez le patient isolé présentant un CMT1H, une diminution de la chronaxie associée à une augmentation de la rhéobase, observée à la fois au seuil et à l'i40.

L'analyse par courbes ROC de la rhéobase (**Figure 32**) montre une performance diagnostique excellente pour le groupe CMT, suivie, dans un ordre décroissant, par les groupes NIDC et SGB. En revanche, la performance diagnostique de la chronaxie (**Figure 32**) est médiocre, comme nous l'avions pressenti à partir des résultats de l'étude de reproductibilité.

L'analyse discriminante canonique (**Figure 33**) met en évidence que le sous-groupe NMM, dont les paramètres issus de la courbe intensité–durée restent dans les limites de la normale, se distingue uniquement du sous-groupe CMT1A.

Comme pour les valeurs seuils obtenues avec la procédure iMAX, la rhéobase est fortement corrélée aux paramètres classiques de conduction nerveuse (latence distale motrice, vitesse de conduction motrice, latence des ondes F) (**Tableau 26**). Plus la conduction nerveuse est ralentie, et donc plus la démyélinisation semble sévère, plus les axones moteurs apparaissent hypoexcitables. La chronaxie mesurée au seuil présente également une corrélation, mais inverse et moins étroite, avec ces mêmes paramètres. En revanche, la chronaxie mesurée à l'i40 n'est corrélée à aucun des paramètres ENMG classiques.

Certaines corrélations méritent également d'être mentionnées. Tout comme Boërio *et al.* (2010), nous avons observé, sur l'ensemble des sujets inclus dans ce mémoire ($n = 96$), une corrélation inverse entre la rhéobase et la chronaxie. Chez les sujets contrôles, cette relation inverse semble une évidence. En effet, la pratique neurophysiologique nous apprend qu'une stimulation nerveuse efficace le restera pour une intensité moindre quand on augmente la durée de stimulation, et inversement. Dans les neuropathies périphériques, la démyélinisation pourrait être un dénominateur commun supplémentaire qui entraîne à la fois une augmentation de la rhéobase, et plus largement des seuils d'excitabilité, et une diminution de la chronaxie, via la réduction de la densité des canaux sodiques persistants (Na_p) nodaux, responsables de la composante principale active de la chronaxie (Bostock et Rothwell, 1997). Cependant, ce lien est loin d'être systématique. De nombreuses études rapportaient une augmentation de la rhéobase sans modification notable de la chronaxie (Kiernan *et al.*, 2002a ; Priori *et al.*, 2002 ; Liang *et al.*, 2014 ; Kovalchuk *et al.*, 2020 ; ainsi que le présent mémoire).

D'autres corrélations impliquant la rhéobase invitent à relativiser l'intérêt pratique de ce paramètre. En effet, la rhéobase mesurée à l'i40 est fortement corrélée à l'iMAX ($r_s = 0,87$ lorsque la stimulation nerveuse est assurée par des électrodes autocollantes), tout comme la rhéobase mesurée au seuil est fortement corrélée au seuil minimal de la procédure iMAX ($r_s = 0,79$ dans les mêmes conditions de stimulation). Puisque les résultats obtenus par la procédure iMAX dans les groupes pathologiques sont similaires à ceux de la rhéobase, et compte tenu du faible intérêt pratique démontré par la chronaxie, il n'est pas certain qu'il soit pertinent, en routine neurophysiologique, de persister à étudier la courbe intensité–durée.

4. Cycle de récupération de l'excitabilité

Le CRE explore les modifications d'excitabilité consécutives au passage d'un potentiel d'action (PA). Son étude doit beaucoup aux travaux de Bergmans et à sa thèse *The Physiology of Single Human Nerve Fibres* (1970). Au niveau d'axone moteur myélinisé, le passage d'un PA induit quatre états successifs :

1. **PRA** (période réfractaire absolue) : les canaux sodiques transitoires nodaux (Na_t) qui viennent de s'ouvrir pour générer le PA s'inactivent en moins d'une milliseconde, rendant l'axone totalement inexcitable.
2. **PRR** (période réfractaire relative) : après quelques millisecondes, les canaux Na_t commencent à se désinactiver ; l'axone redevient excitable, mais uniquement pour des stimuli d'intensité supérieure à celle requise dans des conditions basales.
3. **Période supernormale précoce** : l'excès d'ions positifs dans l'axone, consécutif au PA, chargerait la capacité membranaire internodale, ce qui provoquerait une légère dépolarisation rétrograde du nœud de Ranvier activé. Cette phase atteint son maximum après environ 7-10 ms. Le seuil d'excitabilité est alors diminué, ce qui, dans notre travail, est évalué par le **pourcentage de superexcitabilité** et l'**Aire sus**. La période supernormale est en relation inverse avec la PRR : si l'une augmente, l'autre tend à diminuer (**Tableau 37**).
4. **Période sous-normale tardive** : liée à l'ouverture des canaux potassiques lents (conductance maximale vers 40 ms), elle induit une hyperpolarisation axonale par sortie de potassium. Ici aussi, l'axone n'est excitable que si l'intensité du stimulus est plus forte qu'en condition basale. Dans ce travail, elle est évaluée par le **pourcentage de subexcitabilité** et l'**Aire sous**.

Le principe de la procédure du double choc pour étudier le CRE est relativement simple à comprendre. Un premier stimulus, dit conditionnant, est appliqué pour générer un PA. Immédiatement après, un second stimulus, dit test, est délivré avec un intervalle interstimulus (IIS) compris entre 2 et > 100 ms. La réponse obtenue au stimulus test permet de déterminer dans quelle phase du CRE se trouve l'axone à la suite du passage du stimulus conditionnant.

L'âge constitue une variable indépendante expliquant une part de la variabilité des paramètres associés à la période supernormale. En effet, le pourcentage de superexcitabilité et l'Aire sus diminuent significativement en fonction de l'âge. Il apparaît donc pertinent d'intégrer cette variable dans l'établissement des valeurs normatives de ces paramètres, comme le propose la **Figure 40**.

La **Figure 14** illustre le fait que la température au voisinage de la structure nerveuse étudiée influence fortement les résultats du CRE. Afin de limiter cet effet, nous avons utilisé un bracelet chauffant autorégulateur maintenant la température cutanée du poignet au-dessus de 31 °C (**Figure 13**). Cette forte dépendance du CRE à la température pourrait indiquer que, dans des conditions physiologiques, le CRE est largement influencé par des composantes actives liées au fonctionnement des canaux ioniques. En effet, le froid augmente le temps d'ouverture des canaux, en particulier des canaux sodiques (Na_t). Un surplus d'ions Na^+ entre dans l'axone et contribue à la charge supplémentaire de la capacité membranaire internodale. Il en résulte une augmentation du post-potentiel dépolarisant, ce qui se traduit par une période supernormale accrue (Blight et Someya, 1985). Le froid ralentit également l'inactivation des Na_t , allongeant ainsi la PRA (Paintal, 1965 ; Lowitzsch *et al.*, 1977 ; Delbeke *et al.*, 1978 ; Schwarz et Eikhof, 1987).

Le niveau de reproductibilité des paramètres du CRE est globalement excellent ($\text{CCI} > 0,70$) avec une bonne concordance selon l'analyse de Bland-Altman, à l'exception de l'Aire sous ($\text{CCI} = 0,42$) et de la PRR ($\text{CCI} = 0,15$) (**Tableau 49**). La faible reproductibilité de la PRR est probablement liée, au moins en partie, à l'interdépendance des différentes phases du CRE (Kiernan *et al.*, 2020). Étant donné la disproportion temporelle entre la PRR et la période supernormale, il est plausible que de faibles variations de cette dernière entraînent des répercussions proportionnellement plus importantes sur la PRR.

La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus par la méthode de poursuite de seuil doit tenir compte du fait que, même si certains paramètres portent la même dénomination (pourcentage de

superexcitabilité, pourcentage de subexcitabilité, PRR), leur mode de mesure diffère. Dans notre procédure, l'intensité du second choc est maintenue constante et nous mesurons les variations d'amplitude de la réponse test ; en revanche, dans la poursuite de seuil, l'amplitude de la réponse test est maintenue constante et ce sont les variations d'intensité (seuil) du stimulus test qui sont enregistrées (**Figure 9**). Malgré cette différence méthodologique, la corrélation entre les résultats fournis par les deux techniques est très satisfaisante (**Figures 44 et 45**). On observe une corrélation statistiquement significative ($p < 0,0001$) pour le pourcentage de superexcitabilité ($r_p = -0,72$), le pourcentage de subexcitabilité ($r_s = -0,51$) et la période réfractaire relative ($r_r = 0,63$). L'analyse de Bland-Altman ne met pas en évidence de biais systématique pour la PRR, seul paramètre comparable par ce test statistique (**Figure 45**).

Un autre élément validant notre procédure est la parfaite reproduction des modifications du CRE en fonction du niveau de polarisation membranaire, telles que décrites par Gilliatt et Willison (1963), Grosskreutz *et al.* (1999) et Kiernan et Bostock (2000) (**Figure 38**). Ainsi, lors de l'ischémie, l'arrêt de l'activité des pompes ioniques entraîne une dépolarisation membranaire (des charges positives s'accumulent dans l'axone), associée à une prolongation de la PRA et à une réduction de la période supernormale. À l'inverse, en post-ischémie, la réactivation massive des pompes induit une hyperpolarisation, avec des effets inverses sur le CRE (raccourcissement de la PRA et augmentation de la période supernormale). En revanche, l'intérêt clinique ou diagnostique de mesurer le CRE en conditions d'ischémie et de post-ischémie reste limité (**Figure 43**). Ce constat est finalement plutôt positif sur le plan pratique, la manœuvre d'ischémie ayant été parfois mal tolérée par nos sujets témoins comme par nos patients.

La comparaison de nos résultats avec les données de la littérature montre une parfaite concordance pour le CMT1A. Comme dans notre étude, Nodera *et al.* (2004) rapportent une réduction de la période réfractaire et de la période supernormale. Nous observons en outre une diminution de la période sous-normale (**Tableau 32**). Des anomalies similaires, réduction des périodes réfractaire, et parfois supernormale ou sous-normale, ont également été décrites dans les PIDC (Cappelen-Smith *et al.*, 2001 ; Sung *et al.*, 2004). Dans notre étude, toutefois, seule la période réfractaire (PRA) est significativement réduite dans les PIDC (**Tableau 32**).

Dans les NMM, Kiernan *et al.* (2002a) et Kovalchuk *et al.* (2020) rapportent, comme nous, une réduction de la période réfractaire (**Tableau 32**). Concernant la période supernormale, nous n'observons pas de modification significative, ce qui est également rapporté par Cappelen-Smith

et al. (2002) et Boërio *et al.* (2010). De façon plus atypique, d'autres auteurs ont décrit une augmentation de la période supernormale (Kiernan *et al.*, 2002a ; Kovalchuk *et al.*, 2020). Ce résultat, qui pourrait sembler paradoxal, est probablement lié à un biais d'échantillonnage. En effet, si le CRE est mesuré à proximité d'un bloc de conduction, l'hyperpolarisation membranaire en aval du bloc pourrait expliquer cette augmentation, par un mécanisme analogue à celui observé en phase post-ischémique. Dans un tel cas, on s'attendrait à retrouver simultanément : une augmentation des seuils sur la courbe intensité-réponse, une élévation de la rhéobase, un *fanning out* à l'électrotonus seuil et une diminution de la pente I/V au repos, ce que décrit précisément Kiernan *et al.* (2002a).

Dans le SGB, les données de la littérature sont très hétérogènes, à l'exception d'un point constant : l'augmentation de la PRR dans les formes axonales (SGBa) (Kuwabara *et al.*, 2002, 2003 ; Pyun *et al.*, 2017). Pourtant, dans nos deux cas isolés de SGBa, nous observons une diminution de la PRA. Pour complexifier encore le tableau, nous rapportons dans ce mémoire, pour les formes démyélinisantes (SGBd), une nette réduction de la période supernormale, y compris avec la méthode de poursuite de seuil (**Tableaux 32 et 34**). Or, ce type d'anomalie n'est décrit dans la littérature que pour les SGBa (Pyun *et al.*, 2017). Cette réduction est particulièrement bien illustrée dans le suivi longitudinal de notre patient 2 (**Figure 59**) : la diminution de supernormalité est surtout marquée à J + 32, et a déjà disparu à J + 53. La variabilité temporelle inhérente au SGB constitue vraisemblablement un facteur explicatif majeur des résultats parfois contradictoires.

L'analyse par courbes ROC des paramètres PRA et Aire sus (**Figure 46**) montre une excellente performance diagnostique pour le groupe CMT. Cette performance est également excellente pour la PRA dans le groupe NIDC. Dans Tyberghein *et al.* (2024), nous avons émis l'hypothèse que l'Aire sus serait plus sensible que le pourcentage de superexcitabilité pour détecter les anomalies du CRE. Les résultats de ce mémoire ne confirment pas cette hypothèse (**Tableau 36**). À l'avenir, seul le pourcentage de superexcitabilité sera mesuré, son identification étant plus simple en pratique que l'Aire sus.

L'analyse discriminante canonique (**Figure 47**) révèle que le sous-groupe NMM ne se distingue que du sous-groupe CMT1A, la discrimination entre les autres sous-groupes demeurant limitée.

Contrairement aux paramètres issus des courbes intensité-réponse et intensité-durée, les paramètres du CRE ne présentent pas de corrélation avec les mesures classiques de conduction

nerveuse, y compris celles qui reflètent un ralentissement de la conduction (latence distale motrice, vitesse de conduction motrice, latence des ondes F) (**Tableau 35**). Cette absence de corrélation pourrait s'expliquer, comme évoqué précédemment à propos de l'effet de la température, par le fait que le CRE dépendrait davantage de la fonction des canaux ioniques que de l'intégrité de la myéline.

B. Comment interpréter, sur le plan physiopathologique, les anomalies de l'excitabilité observées dans les groupes pathologiques ?

1. CMT1A

Les anomalies des paramètres d'excitabilité observées dans le groupe CMT1A sont les plus marquées et les plus diffuses de toutes les pathologies étudiées. L'élévation simultanée de l'ensemble des seuils d'excitabilité, seuil minimal, i_{UP} , i_{MAX} , rhéobase et i_{50} , constitue un élément particulièrement notable (**Tableaux 14 et 24**).

Cette élévation des seuils, traduisant une hypoexcitabilité, est caractéristique des neuropathies démyélinisantes. Nous constatons en effet que plus la vitesse de conduction est ralentie, plus les seuils d'excitabilité tendent à augmenter (**Tableaux 18 et 26**).

Cette hypoexcitabilité résulte de plusieurs mécanismes. La démyélinisation segmentaire est responsable d'une fuite de courant. Le facteur de sécurité de la conduction nerveuse est compromis en raison de la diminution du courant disponible. La démyélinisation paranodale entraîne une augmentation de la surface nodale et, par conséquent, de la capacité membranaire au niveau du nœud de Ranvier (Rasminsky et Sears, 1972). Or, le courant nécessaire pour dépolariser la membrane croît proportionnellement à cette capacité. Cette relation est exprimée par l'équation : $I_C = C_m \cdot dV/dt$ où I_C correspond au courant capacitif, C_m à la capacité membranaire, et dV/dt à la variation du potentiel membranaire par unité de temps. Ainsi, lorsque la capacité membranaire est augmentée, pour obtenir une variation de potentiel donnée, il faut soit un courant plus intense, soit augmenter la durée de dépolarisation. Par ailleurs, la démyélinisation paranodale s'accompagne d'une diminution de la densité des canaux sodiques nodaux (Rosenbluth et Bobrowski-Khoury, 2014), et donc des courants sodiques de pointe, ce qui contribue directement à l'élévation du seuil d'excitabilité. Lorsque la démyélinisation s'étend à la région juxta-paranodale, les canaux potassiques rapides qui y sont normalement localisés peuvent soit être davantage exposés, soit migrer vers le nœud (Lonigro et Devaux, 2009 ; Schwarz *et al.*, 1991). Leur activation précoce et excessive s'oppose alors à la dépolarisation

membranaire, diminuant ainsi le facteur de sécurité de conduction. Il en résulte une augmentation du courant nécessaire pour déclencher un potentiel d'action, et donc un seuil d'excitabilité plus élevé.

La chronaxie est significativement réduite chez les patients atteints de CMT1A lorsqu'elle est mesurée au seuil minimal (**Tableau 24**). Lorsqu'elle est évaluée à l'i40, une tendance à la diminution est également observée, bien qu'aucune différence significative ne soit relevée par rapport aux sujets sains. Cette réduction pourrait refléter une diminution de la densité des canaux Na_p par augmentation de la surface nodale.

L'analyse du CRE met en évidence trois altérations majeures de l'excitabilité axonale : une réduction de la réfractorité, une diminution de la superexcitabilité et une atténuation de la subexcitabilité (**Tableau 32**). La réduction de la réfractorité observée dans les neuropathies démyélinisantes reste imparfaitement expliquée. En théorie, la perte de myéline devrait entraîner une fuite de courant et une augmentation de la capacité nodale, ce qui prolongerait la période réfractaire. Une explication possible pourrait résider, une nouvelle fois, dans l'exposition accrue des canaux potassiques rapides situés dans les zones juxtaparanodales, consécutive à la démyélinisation. Leur activation précoce favoriserait une repolarisation plus rapide du nœud de Ranvier, accélérant la récupération de l'inactivation des canaux sodiques et réduisant ainsi la durée de la période réfractaire (Schwarz *et al.*, 1991 ; Rosenbluth et Bobrowski-Khoury, 2014). La diminution de la superexcitabilité traduit l'incapacité de la membrane internodale à générer un post-potentiel dépolarisant. Ce dernier, normalement produit par le stockage temporaire de charges électriques dans la membrane internodale qui sont libérées à travers une résistance de fuite assurée par la myéline (Barrett et Barrett, 1982), accroît transitoirement l'excitabilité après le passage d'un potentiel d'action. Dans les neuropathies démyélinisantes, la perte de myéline compromet ce mécanisme. Enfin, l'atténuation de la subexcitabilité suggère un dysfonctionnement de l'activation des canaux potassiques lents, responsables de la phase transitoire d'hyperpolarisation suivant la superexcitabilité. Là encore, la démyélinisation pourrait réduire leur densité au niveau nodal, altérant leur rôle régulateur.

En résumé, les troubles d'excitabilité résultent directement de la démyélinisation et de la modification des propriétés passives des membranes axonales qui en résulte (augmentation des seuils, réduction de la période supernormale), mais dépendent aussi d'une altération des propriétés actives de ces membranes, soit la surexposition des K_f (augmentation des seuils et diminution de la PRA), soit la diminution de densité des Na_p (réduction de la chronaxie) et des

Na_t (augmentation des seuils, réduction de la période supernormale). Les paramètres d'excitabilité qui sont directement liés à la démyélinisation sont bien corrélés aux paramètres ENMG classiques d'évaluation de la conduction nerveuse (tous les seuils d'excitabilité). En revanche, les paramètres d'excitabilité que traduisent davantage le dysfonctionnement des canaux ioniques ne sont pas corrélés aux paramètres ENMG de mesure des vitesses de conduction (chronaxie, et paramètres du CRE).

2. PIDC

Chez les patients atteints de PIDC, les altérations d'excitabilité présentent des tendances similaires à celles observées dans le groupe CMT1A. Les seuils, mesurés par les paramètres iMAX et rhéobase, sont élevés, tandis que les pentes sont diminuées (**Tableaux 14 et 24**). La chronaxie montre une tendance à la réduction par rapport aux témoins, sans toutefois atteindre le niveau de signification statistique, probablement en raison de la taille limitée de l'échantillon (**Tableau 24**).

L'analyse du CRE met également en évidence une diminution significative de la période réfractaire absolue, ainsi qu'une tendance à la baisse de la superexcitabilité et de la subexcitabilité (**Tableau 32**).

Toutefois, l'ampleur et la diffusion des anomalies d'excitabilité permettent de distinguer les patients CMT1A des patients PIDC. Les altérations sont en effet plus marquées et plus étendues dans le groupe CMT1A. L'analyse des paramètres iMAX sur plusieurs nerfs périphériques illustre bien ce contraste : seuls 17 % des patients PIDC présentent des anomalies diffuses affectant simultanément les trois paramètres de la procédure iMAX sur les trois nerfs examinés (médian, ulnaire et fibulaire), contre 79 % chez les patients CMT1A (**Tableau 15**). Cette différence reflète probablement la nature plus hétérogène de l'atteinte dans les PIDC, où l'agression immunitaire cible de façon inégale certains segments nerveux tout en épargnant d'autres (Lewis et Sumner, 1982). Outre cette hétérogénéité, l'intensité des altérations est également moindre dans le groupe PIDC : les seuils de stimulation sont significativement moins élevés que dans le CMT1A, et la réduction des périodes réfractaire et supernormale sont aussi moins prononcées (**Tableaux 13, 24, 25, 32**). Ces divergences pourraient constituer des critères discriminants utiles pour le diagnostic différentiel entre CMT1A et PIDC. Concernant la sévérité moindre du trouble de l'excitabilité dans nos PIDC, nous ne pouvons pas exclure un biais d'échantillonnage.

Dans le suivi longitudinal du patient 3, nous avons observé, immédiatement après une cure d'IgIV, une réduction de la chronaxie (**Figure 61**). Ce constat rejoint les données de la littérature, où les tests d'excitabilité des axones moteurs au poignet ont été réalisés avant et après traitement par IgIV (Boërio *et al.*, 2010 ; Lin *et al.*, 2011). Dans ces deux études, une diminution de la chronaxie a également été rapportée juste après la perfusion. Comme cette modification survenait trop rapidement pour résulter d'un processus de remyélinisation ou de régénération axonale, elle pourrait traduire une normalisation de la fonction membranaire axonale, liée à un effet encore inexplicé des IgIV sur les canaux ioniques et/ou les pompes membranaires. La baisse de la chronaxie pourrait refléter une diminution du courant sodique persistant. Un tel effet des IgIV pourrait être bénéfique pour la survie axonale, car il limite l'accumulation intra-axonale de Na^+ . En effet, une accumulation excessive de Na^+ pourrait inverser l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, entraînant la sortie de Na^+ de l'axone en échange de Ca^{2+} , une augmentation de la concentration intra-axonale de Ca^{2+} de valeurs nanomolaires à micromolaires, et une dégénérescence axonale médiée par le Ca^{2+} (Waxman *et al.*, 1994).

3. NMM

Les anomalies d'excitabilité observées dans le groupe NMM apparaissent modérées. On note peu d'élévation des seuils (procédure iMAX et rhéobase) par rapport au groupe témoin, et la chronaxie reste inchangée (**Tableaux 14 et 24**). L'analyse du CRE met en évidence une réduction significative de la réfractorité, sans altération de la superexcitabilité (**Tableau 32**). Cappelen-Smith *et al.* (2002) et Boërio *et al.* (2010) ne détectaient aucune anomalie du CRE. Ces données suggèrent que, dans la NMM, la dysfonction membranaire axonale est plus focale que diffuse.

En effet, deux autres études menées chez des patients atteints de NMM ont mis en évidence un seuil accru, un *fanning out* de l'électrotonus seuil, une période réfractaire raccourcie et une superexcitabilité accentuée. Dans ces travaux, les patients présentaient soit un bloc de conduction sur le nerf médian (Kiernan *et al.*, 2002a), soit des signes d'atteinte démyélinisante au sens large affectant ce même nerf (Kovalchuk *et al.*, 2020). Selon Kiernan *et al.* (2002a), ces anomalies pourraient être expliquées par une hyperpolarisation axonale en aval du bloc de conduction, secondaire à un dysfonctionnement des pompes Na^+/K^+ -ATPase au niveau du site de bloc. À ce niveau, l'activité des pompes Na^+/K^+ serait inhibée par un œdème ou par des anticorps, entraînant une dépolarisation permanente et un afflux continu de Na^+ via les canaux sodiques persistants. Les ions Na^+ accumulés seraient alors évacués dans les segments sains adjacents par une activité

accrue de la pompe Na^+/K^+ électrogène, ce qui induirait une hyperpolarisation distale à la lésion. De leur côté, Kovalchuk *et al.* (2020), à partir de modélisations mathématiques, estiment que l'hypothèse la plus probable serait une augmentation, au niveau de la myéline, de la conductance de Barrett-Barrett chez les patients NMM, l'hyperpolarisation axonale restant également une explication plausible. Pour rappel, la conductance de Barrett-Barrett est un circuit de fuite du compartiment internodal vers le nœud d'amont via la myéline et les jonctions paranodales, responsable entre autres de la période supernormale.

4. SGB

Dans le SGB démyélinisant, nos résultats révèlent des anomalies d'excitabilité modérées et hétérogènes. Les paramètres iMAX sont altérés au niveau des nerfs médian et fibulaire, mais restent normaux sur le nerf ulnaire (**Tableau 14**). Sur le nerf médian, la rhéobase est augmentée, tandis que la chronaxie demeure comparable à celle des sujets sains (**Tableau 24**). L'étude du CRE met en évidence une réduction de la superexcitabilité (**Tableau 32**).

Les études antérieures sur les formes démyélinisantes du SGB rapportent peu d'anomalies d'excitabilité (Kuwabara *et al.*, 2002 ; Pyun *et al.*, 2017). Kuwabara *et al.* (2002) mentionnent toutefois une élévation des seuils, en accord avec nos observations. Comme dans les CMT1A et les PIDC, ces anomalies traduisent vraisemblablement les conséquences directes de la démyélinisation. Celle-ci prédominant aux segments distaux et proximaux, du fait de la plus grande vulnérabilité de la barrière hémato-nerveuse à ces niveaux, les anomalies observées aux sites de stimulation intermédiaires (poignet, coude, genou) apparaissent moins marquées.

Dans les formes axonales du SGB (SGBa), les études d'excitabilité du nerf médian au poignet rapportaient généralement des résultats normaux, à l'exception de l'étude du CRE, qui mettait en évidence un allongement de la période réfractaire (Kuwabara *et al.*, 2002, 2003 ; Pyun *et al.*, 2017). Selon ces auteurs, cette anomalie traduisait davantage un échec de conduction du second influx distalement au poignet (par exemple dans les branches distales de l'axone) qu'un dysfonctionnement des canaux sodiques au site de stimulation. L'hypothèse d'une dégénérescence axonale paraissait peu probable, le CRE étant normal dans d'autres pathologies axonales (Lin *et al.*, 2008 ; Hafner *et al.*, 2015). Les mécanismes biophysiques proposés incluaient : un blocage des canaux sodiques, l'occupation de l'espace nodal par des macrophages envahissants augmentant la résistance au passage du courant nodal, ou encore un décollement de la myéline paranodale court-circuitant les courants nodaux. L'hypothèse du blocage sodique

semblait toutefois peu convaincante, car le blocage induit expérimentalement par la tétrodothine entraînait des anomalies différentes de celles observées dans le SGBa (réfractorité diminuée, anomalies de l'électrotonus seuil) (Kiernan *et al.*, 2005). Dans notre série, le faible nombre de formes axonales ($n = 2$) ne permet pas de tirer de conclusion définitive. Chez ces deux patients, la PRR se situe dans les limites de la normale, tandis que la PRA a plutôt tendance à être diminuée.

C. L'étude de l'excitabilité axonale périphérique est-elle réellement utile au clinicien ?

L'évaluation de l'utilité d'une nouvelle approche diagnostique repose sur deux conditions : démontrer la validité de la procédure, puis établir qu'elle apporte une valeur ajoutée par rapport aux techniques déjà couramment utilisées en pratique clinique.

S'agissant de la validité des trois nouveaux outils développés dans ce mémoire, la réponse est globalement positive. La majorité des paramètres qu'ils permettent de mesurer se révèlent à la fois fiables et reproductibles. Ainsi, les valeurs du seuil minimal, de l'iUP et de l'iMAX obtenues par la procédure iMAX présentent une bonne reproductibilité, en particulier lorsque la stimulation est réalisée à l'aide d'électrodes autocollantes (**Tableau 47**). La rhéobase et la chronaxie montrent une corrélation étroite avec les mesures obtenues par la poursuite de seuil ; la première est reproductible, contrairement à la seconde (**Figure 31, Tableau 48**). Enfin, la plupart des paramètres du CRE sont reproductibles, à l'exception de la PRR et de l'Aire sous, et présentent, eux aussi, une excellente corrélation avec les mesures issues de la poursuite de seuil (**Figures 44 et 45, Tableau 49**).

En ce qui concerne la comparaison avec les données de la littérature pour les groupes pathologiques — un aspect central pour le neurophysiologiste clinicien — il est plus difficile d'être catégorique. Nos résultats montrent de nombreuses concordances, mais aussi plusieurs divergences. Nous estimons qu'il ne faut pas mettre en cause nos méthodes, d'une part au vu des éléments exposés au paragraphe précédent, et d'autre part puisque, dans ce mémoire, les données recueillies dans les groupes pathologiques par les deux approches se révèlent parfaitement concordantes comme le montre le **Tableau 54**. Aussi, les écarts observés par rapport aux données de la littérature, tiennent probablement à un biais d'échantillonnage, ainsi qu'à la difficulté de figer l'évaluation de l'excitabilité dans des pathologies en évolution constante, comme le SGB.

Tableau 54 : Comparaison des résultats obtenus par les nouvelles procédures (ENMG conventionnelle) d'une part, et par la poursuite de seuil d'autre part, dans les quatre sous-groupes pathologiques.

CMT1A				PIDC			
ENMG conventionnelle		Poursuite de seuil		ENMG conventionnelle		Poursuite de seuil	
iMAX	↑	↑	i50	iMAX	↑	↑	i50
Pente	↓	↓	Pente	Pente	↓	N	Pente
Rhéobase seuil	↓	/		Rhéobase seuil	↑	/	
Rhéobase i40	↑	↑	Rhéobase i40	Rhéobase i40	↑	↑	Rhéobase i40
Chronaxie seuil	↓	/		Chronaxie seuil	N	/	
Chronaxie i40	N	N	Chronaxie i40	Chronaxie i40	N	N	Chronaxie i40
PRR	N	N	PRR	PRR	N	N	PRR
PRA	↓	/		PRA	↓	/	
% superexcitabilité	↓	↓	% superexcitabilité	% superexcitabilité	N	N	% superexcitabilité
% subexcitabilité	↓	N	% subexcitabilité	% subexcitabilité	N	N	% subexcitabilité
SGBd				NMM			
ENMG conventionnelle		Poursuite de seuil		ENMG conventionnelle		Poursuite de seuil	
iMAX	↑	N	i50	iMAX	N	N	i50
Pente	N	↓	Pente	Pente	N	N	Pente
Rhéobase seuil	N	/		Rhéobase seuil	N	/	
Rhéobase i40	N	N	Rhéobase i40	Rhéobase i40	N	N	Rhéobase i40
Chronaxie seuil	N	/		Chronaxie seuil	N	/	
Chronaxie i40	N	N	Chronaxie i40	Chronaxie i40	N	N	Chronaxie i40
PRR	N	N	PRR	PRR	N	N	PRR
PRA	N	/		PRA	↓	/	
% superexcitabilité	↓	↓	% superexcitabilité	% superexcitabilité	N	N	% superexcitabilité
% subexcitabilité	N	N	% subexcitabilité	% subexcitabilité	N	N	% subexcitabilité

CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple ; ENMG = électroneuromyographie ; PRA = période réfractaire absolue ; PRR = période réfractaire relative ; i40/i50 = intensité nécessaire pour évoquer une réponse motrice dont l'amplitude correspond à 40 %/50 % de l'amplitude de la réponse motrice maximale.

Rappelons que l'objectif principal de ce travail était de valider de nouvelles procédures d'évaluation de l'excitabilité axonale motrice périphérique. L'application à des patients atteints de neuropathies périphériques visait avant tout à démontrer que ces outils sont non seulement valides, mais aussi suffisamment sensibles pour détecter des altérations de l'excitabilité. Pour évaluer leur utilité en pratique clinique, il convient probablement d'adopter une approche plus globale des données. Conscients des biais inhérents à ce mémoire, nous avons néanmoins intégré, dans une analyse discriminante canonique, les paramètres d'excitabilité les plus robustes identifiés dans ce travail aux paramètres classiques d'ENMG explorant la conduction nerveuse. Ainsi, comme l'illustre la **Figure 63**, l'introduction dans l'analyse de deux paramètres classiques de conduction du nerf médian (amplitude du PAGM et VCM), de deux paramètres de la procédure iMAX (iMAX du nerf médian et pourcentage d'anomalies aux trois sites pour les trois paramètres retenus), d'un paramètre de la courbe intensité-durée (chronaxie au seuil du nerf médian) et de deux paramètres du CRE (PRA et pourcentage de superexcitabilité du nerf médian en condition basale) permet une discrimination parfaite entre les quatre sous-groupes étudiés.

Ce type de représentation n'a pas de réelle valeur statistique (absence d'intervalles de confiance) ni scientifique, car elle reste probablement très dépendante de la taille des échantillons et de leur représentativité dans la population générale. Néanmoins, comparée aux autres graphiques similaires présentés dans ce mémoire, elle apporte un indice supplémentaire en faveur de l'utilité des mesures d'excitabilité.

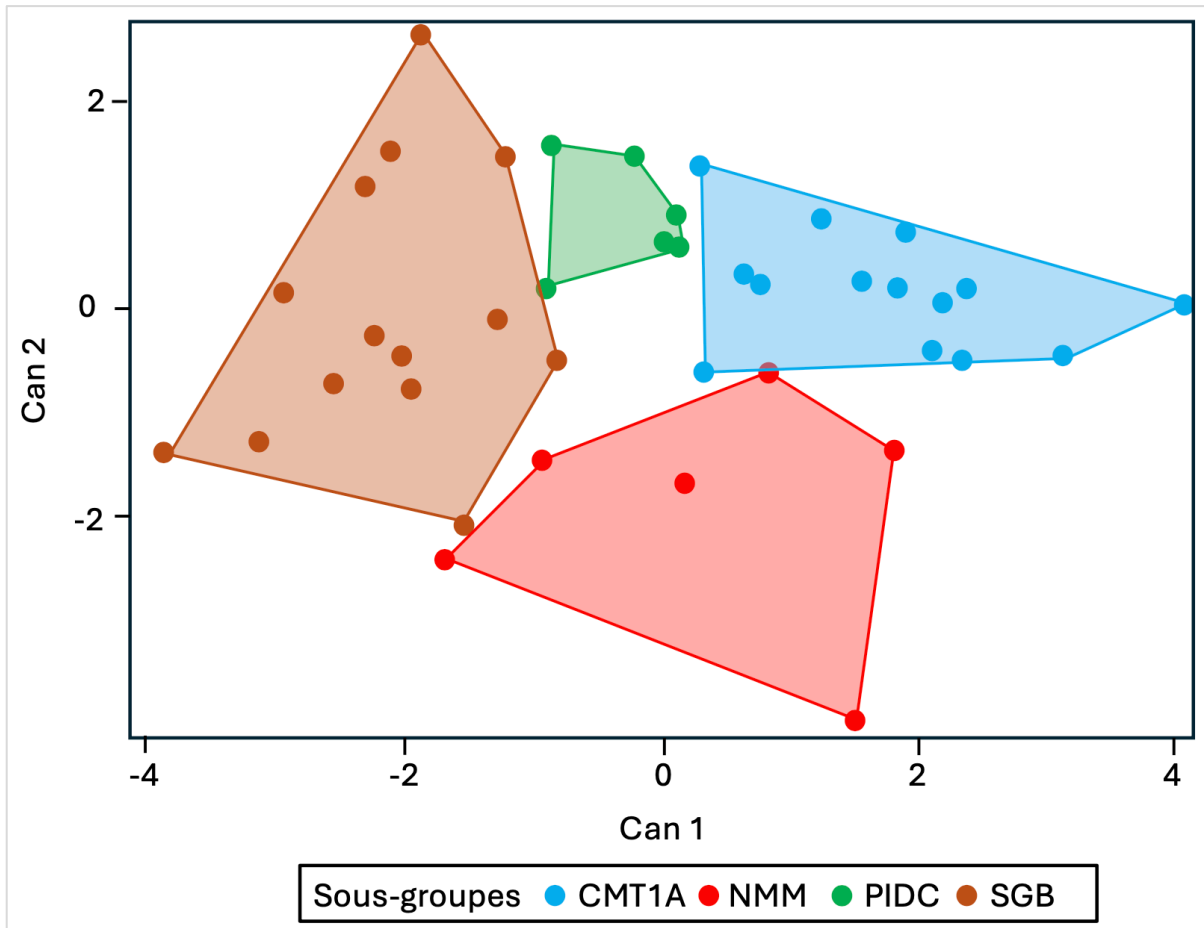


Figure 63. Analyse discriminante canonique des sous-groupes en incluant deux paramètres classiques de conduction du nerf médian (amplitude du PAGM et VCM), deux paramètres de la procédure iMAX (iMAX du nerf médian et pourcentage d'anomalies aux trois sites pour les trois paramètres retenus), un paramètre de la courbe intensité-durée (chronaxie au seuil du nerf médian) et deux paramètres du cycle de récupération de l'excitabilité (période réfractaire absolue et pourcentage de superexcitabilité du nerf médian en condition basale). CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

Il serait également légitime de se demander s'il faut privilégier la poursuite de seuil, ou non. Une réponse partielle à cette question pourrait être fournie en considérant une représentation du même type (**Figure 64**), reflet de l'analyse discriminante canonique réalisée en incluant que les paramètres de la poursuite de seuil les plus régulièrement mis en valeur dans la littérature, à savoir : l'amplitude de la réponse motrice maximale (*peak*), i50, pente de la courbe intensité-réponse, chronaxie et rhéobase à l'i40, PRR, pourcentage de superexcitabilité, pente de la courbe I/V au repos, TE_d 90 et TE_h 90.

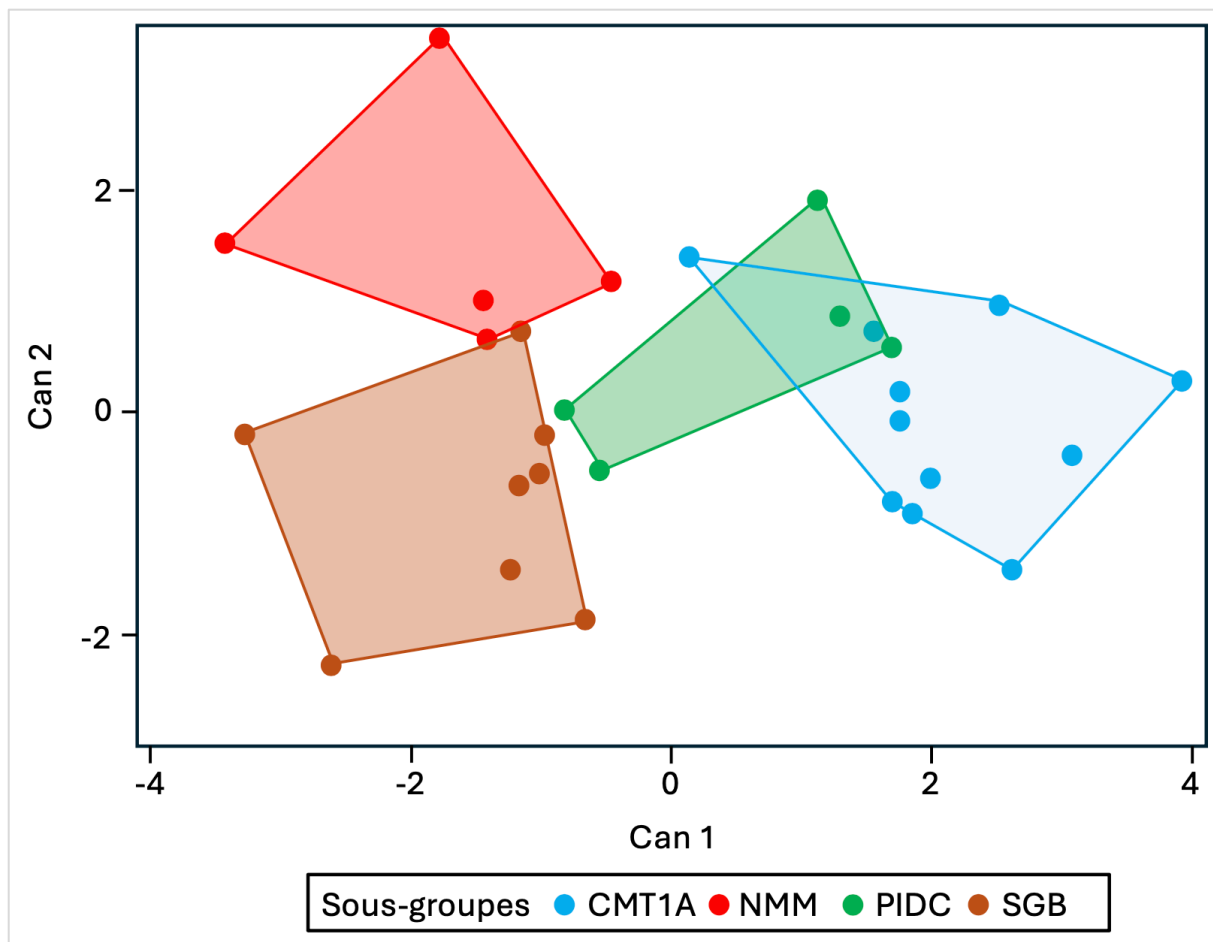


Figure 64. Analyse discriminante canonique des sous-groupes en incluant les paramètres de la poursuite de seuil les plus régulièrement mis en valeur dans la littérature, à savoir : amplitude de la réponse motrice maximale (*peak*), *i50*, pente de la courbe intensité-réponse, chronaxie et rhéobase à l'*i40*, période réfractaire relative, pourcentage de superexcitabilité, pente de la courbe I/V au repos, TE_d 90 et TE_h 90. CMT1A = Charcot-Marie-Tooth type 1A ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NMM = neuropathie motrice multiple.

Il apparaît un résultat similaire, même si le sous-groupe CMT1A ne se différencie pas complètement du sous-groupe PIDC.

D. Quels sont les biais inhérents à l'étude de l'excitabilité, y compris avec la méthode de poursuite de seuil ?

Le principal biais de cette étude réside dans l'échantillonnage. Les sous-groupes de patients sont trop restreints, en particulier pour les PIDC et les NMM. Nous avons tenté d'accroître la taille des échantillons en regroupant ces deux sous-groupes au sein d'un groupe NIDC, mais sans réel impact sur le niveau de signification statistique. Ce résultat était en partie prévisible : l'augmentation du nombre de patients s'est faite au prix d'une dilution des différences propres à chacune de ces deux pathologies, toutes deux inflammatoires chroniques, mais reposant sur des mécanismes physiopathologiques distincts.

Les écueils liés à un échantillon trop restreint sont multiples. D'abord, le risque est de ne pas refléter fidèlement la diversité réelle de la population étudiée. Comment, avec seulement six patients, rendre compte de l'hétérogénéité des PIDC ou des NMM en termes d'évolution, de sévérité, de traitements, d'ancienneté ou encore de présence éventuelle de blocs de conduction ? Dans ce mémoire, seuls des patients stabilisés de longue date par des cures itératives d'IgIV ont été étudiés. Sur le plan statistique, un faible effectif réduit la probabilité de mettre en évidence des différences significatives. En effet, si une différence statistiquement significative est interprétable, son absence ne signifie pas pour autant qu'il n'existe pas d'effet réel. De même, des corrélations modérées (entre 0,30 et 0,50), même statistiquement significatives, pourraient ne pas se maintenir avec un échantillon plus large. Enfin, il convient de rappeler qu'une corrélation ne démontre pas une relation causale et qu'il faut rester attentif au rôle potentiel de variables confondantes.

Dans les pathologies multitrunculaires, comme la NMM et le MADSAM, le choix d'étudier systématiquement le nerf médian du côté dominant peut également être discuté. Nous avons rappelé que Kiernan *et al.* (2002a), en choisissant d'évaluer l'excitabilité nerveuse en aval de blocs de conduction chez des patients atteints de NMM, avaient obtenu des résultats très différents de ceux rapportés dans d'autres études.

Dans une pathologie comme le SGB, les troubles de l'excitabilité évoluent rapidement, comme nous l'avons illustré avec le patient 2 (**Figure 59**). Une approche longitudinale apparaît donc indispensable. Dans le présent mémoire, l'étude d'excitabilité a été réalisée entre 4 et 84 jours après le début des symptômes (moyenne : 32 jours). En comparaison, l'étude de Pyun *et al.* (2017) n'avait inclus que des patients présentant des symptômes depuis moins de sept jours, tandis que ce délai était inférieur à 30 jours dans l'étude de Kuwabara *et al.* (2002). Une autre particularité du SGB est que l'atteinte nerveuse prédomine souvent aux segments distaux et proximaux, et non nécessairement aux sites habituellement choisis pour l'étude de l'excitabilité nerveuse.

Au risque de nous répéter, l'objectif principal de ce mémoire était de valider nos techniques. Un des moyens de validation était de comparer, chez des patients, les résultats obtenus avec les nouvelles procédures à ceux issus de la poursuite de seuil (**Figures 31, 44, 45** et **Tableau 54**). Nous ne prétendons pas fournir des conclusions définitives concernant les altérations de l'excitabilité propres à chaque groupe pathologique.

Sans minimiser l'apport considérable des recherches menées à l'aide de la poursuite de seuil, certains points méritent toutefois d'être nuancés. Bien que le logiciel soit remarquablement conçu et fiable, son déroulement entièrement automatisé rend plus difficile la détection d'incidents en cours d'acquisition. En particulier, l'absence de retour sonore empêche de vérifier en temps réel le relâchement musculaire du patient. Des artefacts peuvent ainsi survenir sans être détectés, et ils sont rarement mentionnés dans la littérature. Une exception notable est celle de Cappelen-Smith *et al.* (2001) qui, dans leur étude sur onze patients atteints de PIDC, signalent que les données d'un patient ont dû être exclues en raison d'artefacts affectant l'électrotonus seuil et la courbe I/V. Un autre biais méthodologique potentiel doit également être pris en compte. Dans l'électrotonus seuil et la courbe I/V, l'intensité des courants conditionnants dépolarisants et hyperpolarisants est fixée en pourcentage du seuil d'excitabilité, défini comme l'intensité nécessaire pour induire un PAGM égal à 40 % du maximum. Par conséquent, lorsque le seuil augmente — situation classique dans les neuropathies démyélinisantes — l'intensité des courants conditionnants croît proportionnellement. Il n'est donc pas exclu qu'une partie des anomalies rapportées, telles que le *fanning out* ou l'accommodation accrue aux courants hyperpolarisants, reflète en partie l'utilisation de courants conditionnants plus intenses, plutôt qu'une dysfonction intrinsèque des fibres nerveuses. Ce biais méthodologique avait déjà été souligné par Nodera *et al.* dès 2004.

Un atout souvent mis en avant par les concepteurs de la poursuite de seuil est qu'il s'agit, à ce jour, de la seule technique permettant d'explorer le segment internodal et d'en évaluer l'accommodation dans diverses conditions expérimentales. Si cet avantage est indéniable, nos résultats montrent toutefois que, dans le présent travail, l'électrotonus seuil et la courbe I/V n'apportent aucune valeur ajoutée à la discrimination entre les groupes pathologiques (**Figure 53 et 64**).

E. Quel est le protocole idéal pour étudier l'excitabilité axonale en routine clinique ?

Au fil des années et à la lumière de notre expérience, notre vision de l'étude de l'excitabilité axonale motrice périphérique a évolué.

Le protocole retenu dans ce mémoire durait environ une heure, une durée incompatible avec un usage en routine clinique. Cependant, certaines étapes peuvent être écartées sans perte majeure d'information. Ainsi, l'étude du CRE pendant l'ischémie et la post-ischémie, mal tolérée par les

patients et peu contributive, peut être supprimée. La rhéobase, simple mesure de seuil, peut avantageusement être remplacée par les seuils obtenus avec la procédure iMAX. La mesure de l'aire sous la courbe pour calculer le paramètre Aire sus est inutile, car le pourcentage de superexcitabilité est aussi informatif. Pour un usage strictement clinique, l'électrotonus seuil et la courbe I/V ne semblent pas déterminants, bien que leur intérêt puisse être nuancé dans une optique de suivi longitudinal ou pour distinguer de façon précoce un SGB et une PIDC à début aigu (Sung et al., 2014, voir page 201). Enfin, l'iUP pourrait constituer une version simplifiée et plus rapide de l'iMAX.

Comme précisé dans la section générale consacrée à la méthodologie, le dispositif destiné au recueil des paramètres d'excitabilité est sensiblement le même que celui utilisé pour mesurer la conduction nerveuse motrice. Nous préconisons donc d'installer une détection de surface et une stimulation par électrodes autocollantes sur le nerf médian ou le nerf ulnaire et de mesurer les paramètres suivants : amplitude du PAGM, LDM, VCM, dispersion et/ou bloc de conduction, latence des ondes F, procédure iMAX (seuil minimal, iUP, éventuellement iMAX, pente), la chronaxie au seuil minimal de la procédure iMAX (0,1 mV), CRE (en privilégiant la mesure de la PRA et du pourcentage de superexcitabilité). Il convient enfin de tirer parti de la simplicité et de la rapidité de la procédure iMAX pour répéter ces mesures en différents points du système nerveux périphérique, afin de documenter le caractère plus ou moins diffus du trouble d'excitabilité.

F. Conclusion

Nous avons mis en place trois méthodes permettant d'étudier l'excitabilité axonale motrice dans les neuropathies périphériques, à l'aide d'un appareil d'ENMG conventionnel.

La première de ces méthodes, la procédure iMAX, a rapidement montré des qualités remarquables : simplicité de réalisation et rapidité d'exécution. Ces qualités ont permis de réaliser l'étude de trois nerfs en moins de 15 minutes. Une étude multicentrique préalable à ce mémoire avait déjà montré une faible variabilité intercentre et une bonne reproductibilité intracentre (Tyberghein *et al.*, 2022). Ces paramètres se sont révélés particulièrement sensibles pour détecter l'hypoexcitabilité de certaines neuropathies périphériques. En outre, l'iUP, qui fournit des informations similaires à celles de l'iMAX en un temps encore plus court, pourrait avantageusement remplacer l'iMAX pour une utilisation clinique plus rapide, sans perte significative d'information diagnostique. Enfin, parmi les différentes méthodes employées dans

ce travail, c'est la procédure iMAX qui s'est révélée la moins douloureuse (**Figure 55**). Pour toutes ces raisons, la procédure iMAX semble désormais incontournable dans l'évaluation clinique des troubles de l'excitabilité axonale périphérique.

La seconde, l'analyse de la courbe intensité–durée, est également rapide et facile à mettre en œuvre, mais nécessite encore un traitement complémentaire sous Excel pour déterminer la rhéobase et la chronaxie. La forte corrélation entre nos résultats et ceux obtenus par la technique de poursuite de seuil (Tyberghein *et al.*, 2023) valide sa fiabilité. La rhéobase apparaît comme un marqueur pertinent dans les neuropathies démyélinisantes, mais sa corrélation étroite avec les paramètres iMAX questionne son utilité lorsque ceux-ci sont déjà mesurés. La chronaxie, en revanche, présente une reproductibilité limitée et peu de différences significatives entre groupes. Son intérêt pourrait toutefois persister dans certains contextes, par exemple dans la SLA (Vucic, 2006 ; Mogyoros, 1998), ou dans le suivi thérapeutique, notamment lorsqu'elle est mesurée au seuil minimal de la procédure iMAX (0,1 mV).

L'étude du CRE constitue le troisième volet de notre approche. La corrélation étroite entre les données obtenues avec notre appareil conventionnel et celles issues de l'appareil de poursuite de seuil valide pleinement son utilisation clinique. La PRA semble devoir être préférée à la PRR en raison de sa meilleure reproductibilité, et donc de sa plus grande sensibilité au changement. Enfin, le pourcentage de superexcitabilité est l'autre paramètre à privilégier, compte tenu de sa bonne reproductibilité et de son pouvoir discriminant entre groupes pathologiques.

Ces observations nous ont amenés à revoir notre protocole d'évaluation de l'excitabilité axonale périphérique (voir le chapitre précédent).

G. Perspectives d'avenir

Plus d'un siècle après les premiers travaux sur l'excitabilité axonale périphérique, le sujet n'a manifestement pas livré tous ses secrets. Notre démarche, en proposant des procédures applicables en pratique courante ouvre aux neurophysiologistes cliniciens un champ d'investigation nouveau et prometteur, susceptible d'alimenter de futures recherches.

Il conviendrait, en premier lieu, de confirmer nos résultats sur des cohortes plus larges de patients atteints de neuropathies périphériques, idéalement dans le cadre d'études multicentriques. La mise en place d'ateliers de formation spécifiques, garantissant une application rigoureuse et

homogène des protocoles, favoriserait la diffusion et la standardisation des techniques d'étude de l'excitabilité nerveuse.

Dans la continuité de la procédure iMAX, d'autres paramètres pourraient être validés. Plutôt que de mesurer la quantité minimale de courant nécessaire pour évoquer un PAGM d'amplitude maximale, il serait théoriquement possible de fixer les paramètres de stimulation (par exemple : intensité = 7 mA ; durée = 1 ms) et d'apprécier, en déplaçant le stimulateur le long du trajet nerveux, sur quelle longueur de nerf, une réponse motrice d'amplitude maximale peut être obtenue. En dehors de ces zones de forte excitabilité, il serait possible de définir des zones hypoexcitables en exprimant les plus faibles amplitudes en pourcentage de l'amplitude motrice maximale. Cette approche permettrait de dépasser l'analyse ponctuelle pour interroger l'ensemble d'un segment nerveux ; ce qui, *in fine*, permettrait d'établir une cartographie de l'excitabilité nerveuse d'abord chez le sujet sain, puis en comparaison chez des patients atteints d'une neuropathie périphérique.

Des études longitudinales seraient également pertinentes, notamment dans les neuropathies aiguës de type SGB. Elles permettraient d'évaluer si certaines altérations précoces de l'excitabilité axonale peuvent constituer des marqueurs pronostiques, corrélés aux données cliniques et électrophysiologiques classiques. Il serait aussi pertinent d'examiner si ces paramètres permettent d'identifier précocement les patients à risque d'évolution vers une forme chronique, telle qu'une PIDC. À cet égard, l'étude de Sung *et al.* (2014) suggère que certaines mesures d'excitabilité pourraient aider à distinguer un SGB d'une PIDC à début aigu, ouvrant ainsi une piste de recherche particulièrement prometteuse, avec des répercussions non négligeables sur la prise en charge thérapeutique. Sung *et al.* (2014) suggèrent que deux mesures d'excitabilité sont potentiellement intéressantes, l'étude du CRE et de l'électrotonus seuil. Dans les formes aiguës de polyradiculonévrite (SGB), la réduction de la superexcitabilité est un élément marquant et distinctif (constat que nous confirmons dans ce mémoire), ainsi que, dans une moindre mesure, l'allongement de la période réfractaire relative. En revanche, l'électrotonus seuil demeure dans les limites de la normale (observation également confirmée dans ce mémoire). À l'inverse, dans les PIDC à début aigu, le *fanning out* observé lors de l'électrotonus seuil constitue l'élément distinctif majeur (ce que nous vérifions également chez certains de nos patients avec une PIDC), associé à une augmentation de l'hyperexcitabilité et une diminution de la subexcitabilité tardive lors de l'étude du CRE, pouvant traduire une hyperpolarisation membranaire.

Par ailleurs, l'analyse des différences d'excitabilité entre les nerfs atteints (présentant par exemple un bloc de conduction ou une dispersion temporelle) et les nerfs apparemment indemnes mériterait d'être approfondie, notamment dans les neuropathies inflammatoires comme la NMM ou les formes multitronculaires de PIDC. Une telle approche nécessiterait, elle aussi, des cohortes plus importantes et un effort multicentrique coordonné.

Nos outils ne sont peut-être pas directement transposables aux fibres sensibles, mais ce contingent mérite qu'on s'y intéresse, d'une part pour comparer leurs propriétés d'excitabilité à celles des fibres motrices, et d'autre part pour juger de leur intérêt dans un cadre pathologique.

Enfin, si ces tests devenaient plus accessibles et mieux standardisés, ils pourraient, à terme, constituer un outil complémentaire non seulement diagnostique et pronostique, mais également d'évaluation de l'effet des traitements sur l'excitabilité axonale. Ils offriraient ainsi une perspective nouvelle pour le suivi thérapeutique dans le cadre des études cliniques.

XIV. Bibliographie

- Abdollahi N, Prescott SA. Impact of extracellular current flow on action potential propagation in myelinated axons. *J Neurosci* 2024;44:e0569242024.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0569-24.2024>
- Adrian ED, Lucas K. On the summation of propagated disturbances in nerve and muscle. *J Physiol* 1912;44:68–124.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1912.sp001503>.
- Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: Its role in pathogenesis. *Medicine* 1969;48:173.
<https://doi.org/10.1097/00005792-196905000-00001>.
- Al-Zuhairy A, Jakobsen J, Moldovan M, Krarup C. Axonal loss at time of diagnosis as biomarker for long-term disability in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2022;66:715–22.
<https://doi.org/10.1002/mus.27722>.
- Attarian S, Azulay J, Verschueren A, Pouget J. Magnetic stimulation using a triple-stimulation technique in patients with multifocal neuropathy without conduction block. *Muscle Nerve* 2005;32:710–4.
<https://doi.org/10.1002/mus.20434>.
- Bae JS, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Iose S, Kuwabara S. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. *Muscle Nerve* 2009;39:350–4.
<https://doi.org/10.1002/mus.21107>.
- Baker M, Bostock H, Grafe P, Martius P. Function and distribution of three types of rectifying channel in rat spinal root myelinated axons. *J Physiol* 1987;383:45–67.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016395>.
- Barrett EF, Barrett JN. Intracellular recording from vertebrate myelinated axons: mechanism of the depolarizing afterpotential. *J Physiol* 1982;323:117–44.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014064>.
- Bhat MA, Rios JC, Lu Y, Garcia-Fresco GP, Ching W, St Martin M, et al. Axon-glia interactions and the domain organization of myelinated axons requires neurexin IV/Caspr/Paranodin. *Neuron* 2001;30:369–83.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00294-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00294-x).
- Beloribi-Djefafia S, Attarian S. Treatment of Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Rev Neurol* 2023;179:35–48.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.11.006>.
- Bergmans J. *The Physiology of Single Human Nerve Fibres*. Louvain (Belgium): Vander; 1970.
- Bhat MA, Rios JC, Lu Y, Garcia-Fresco GP, Ching W, St Martin M, et al. Axon-glia interactions and the domain organization of myelinated axons requires neurexin IV/Caspr/Paranodin. *Neuron* 2001;30:369–83.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00294-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00294-x).
- Bjelica B, Peric S, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Marjanovic A, et al. Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Neurol Sci* 2020;41:625–30.
<https://doi.org/10.1007/s10072-019-04142-5>.
- Blight AR, Someya S. Depolarizing afterpotentials in myelinated axons of mammalian spinal cord. *Neuroscience* 1985;15:1–12.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90118-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90118-6).
- Boërio D, Créange A, Hogrel JY, Guéguen A, Bertrand D, Lefaucheur JP. Nerve excitability changes after intravenous immunoglobulin infusions in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *J Neurol Sci* 2010;292:63–71.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.002>.

- Boërio D, Hogrel JY, Lefaucheur JP, Wang FC, Verschueren A, Pouget J, et al. Stimulus–response curve of human motor nerves: Multicenter assessment of various indexes. *Clin Neurophysiol* 2008;38:31–8.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2007.09.007>.
- Bostock H, Baker M, Grafe P, Reid G. Changes in excitability and accommodation of human motor axons following brief periods of ischaemia. *J Physiol* 1991;441:513–35.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018765>.
- Bostock H, Burke D, Hales JP. Differences in behaviour of sensory and motor axons following release of ischaemia. *Brain* 1994;117:225–34.
<https://doi.org/10.1093/brain/117.2.225>.
- Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998;21:137–58.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199802\)21:2<137::aid-mus1>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199802)21:2<137::aid-mus1>3.0.co;2-c).
- Bostock H, Grafe P. Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *J Physiol* 1985;365:239–57.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015769>.
- Bostock H, Rothwell JC. Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerve. *J Physiol* 1997;498:277–94.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021857>.
- Brismar T. Changes in electrical threshold in human peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 1985;68:215–23.
[https://doi.org/10.1016/0022-510X\(85\)90102-9](https://doi.org/10.1016/0022-510X(85)90102-9).
- Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2019;52:161–72.
<https://doi.org/10.1159/000494291>.
- Byun JM, Kwon YN, Koh Y, Yoon SS, Sung JJ, Kim I. Distinctive patterns of peripheral neuropathy across the spectrum of plasma cell disorders. *Sci Rep* 2019;9:16769.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-53289-w>.
- Caldwell JH, Schaller KL, Lasher RS, Peles E, Levinson SR. Sodium channel Nav1.6 is localized at nodes of Ranvier, dendrites, and synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:5616–20.
<https://doi.org/10.1073/pnas.090034797>.
- Campagnolo M, Taioli F, Cacciavillani M, Ruiz M, Luigetti M, Salvalaggio A, et al. Sporadic hereditary neuropathies misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Pitfalls and red flags. *J Peripher Nerv Syst* 2020;25:19–26.
<https://doi.org/10.1111/jns.12362>.
- Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CSY, Burke D. Abnormalities of axonal excitability are not generalized in early multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:769–76.
<https://doi.org/10.1002/mus.10262>.
- Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CSY, Mogyoros I, Burke D. Membrane properties in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2001;124:2439–47.
<https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2439>.
- Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, van den Berg-Vos RM, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:818–25.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f0738e>.
- Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. *J Neurosci* 2003;23:1169–78.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-04-01169.2003>.

- Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive : souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med (Paris)* 1886;6:97–138.
- Clayton B, Polston D, Li Y. Multifocal Motor Neuropathy: A Narrative Review. *Muscle Nerve* 2025;71:512–34.
<https://doi.org/10.1002/mus.28349>.
- Colombelli C, Palmisano M, Eshed-Eisenbach Y, Zambroni D, Pavoni E, Ferri C, et al. Perlecan is recruited by dystroglycan to nodes of Ranvier and binds the clustering molecule gliomedin. *J Cell Biol* 2015;208:313–29.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201403111>.
- Cragg BG, Thomas PK. Changes in nerve conduction in experimental allergic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964;27:106–15.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.27.2.106>.
- Créange A, Hutin E, Sedel F, Le Vigouroux L, Lefaucheur JP. High-dose pharmaceutical-grade biotin in patients with demyelinating neuropathies: a phase 2b open label, uncontrolled, pilot study. *BMC Neurology* 2023;23:389.
<https://doi.org/10.1186/s12883-023-03440-y>.
- Delbeke J, Kopec J, McComas AJ. Effects of age, temperature, and disease on the refractoriness of human nerve and muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:65–71.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.41.1.65>.
- Deroide N, Uzenot D, Verschuere A, Azulay J, Pouget J, Attarian S. Triple-stimulation technique in multifocal neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2007;35:632–6.
<https://doi.org/10.1002/mus.20742>.
- Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018;141:2866–77.
<https://doi.org/10.1093/brain/awy232>.
- Duchenne GB. De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique. Paris : J.-B. Baillière; 1855.
- Draak THP, Pruppers MHJ, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, Gorson KC, et al. Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs. Jamar. *J Peripher Nerv Syst* 2015;20:269–76.
<https://doi.org/10.1111/jns.12126>.
- Drouillas B, Brocard C, Zanella S, Bos R, Brocard F. Persistent Nav1.1 and Nav1.6 currents drive spinal locomotor functions through nonlinear dynamics. *Cell Rep* 2023;42:113085.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113085>.
- Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621–37.
- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968a;18:603–18.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00470360025002>.
- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol* 1968b;18:619–25.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00470360041003>.
- Erb W. *Handbuch der Elektrotherapie*. Leipzig : F.C.W. Vogel; 1882.
- Erlanger J and Gasser HS. *Electrical Signs of Nervous Activity*. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, PA; 1937.

- Eshed Y, Feinberg K, Poliak S, Sabanay H, Sarig-Nadir O, Spiegel I, et al. Gliomedin mediates Schwann cell-axon interaction and the molecular assembly of the nodes of Ranvier. *Neuron* 2005;47:215–29.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.026>.
- Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986;109 (Pt 6):1115–26.
<https://doi.org/10.1093/brain/109.6.1115>.
- Fehmi J, Scherer SS, Willison HJ, Rinaldi S. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:61–71.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315480>.
- Feinberg K, Eshed-Eisenbach Y, Frechter S, Amor V, Salomon D, Sabanay H, et al. A glial signal consisting of gliomedin and NrCAM clusters axonal Na⁺ channels during the formation of nodes of Ranvier. *Neuron* 2010;65:490–502.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.004>.
- Franssen H. Physiology of Myelinated Nerve Conduction and Pathophysiology of Demyelination. *Adv Exp Med Biol* 2019;1190:85–106.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9636-7_7.
- Franssen H, Straver DCG. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: Neuroscience: Demyelinating Neuropathies. *Muscle Nerve* 2013;48:851–64.
<https://doi.org/10.1002/mus.24070>.
- Geevasinga N, Tchan M, Sillence D, Vucic S. Upregulation of inward rectifying currents and Fabry disease neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:399–406.
<https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00438.x>.
- Gilliat RW, Willison RG. The refractory and supernormal periods of the human median nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26:136–47.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.26.2.136>.
- Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, et al. Nomenclature of Voltage-Gated Sodium Channels. *Neuron* 2000;28:365–8.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00116-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00116-1).
- Goldman DE. Potential, impedance, and rectification in membranes. *J Gen Physiol* 1943;27:37–60.
<https://doi.org/10.1085/jgp.27.1.37>.
- Gotch F, Burch GJ. The electrical response of nerve to two stimuli. *J Physiol* 1899;24:410–26.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1899.sp000765>.
- Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:973–6.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.081547>.
- Grapperon AM, Berro M, Salort-Campana E, Verschueren A, Delmont E, Attarian S. Guillain-Barré syndrome subtypes: A clinical electrophysiological study of 100 patients. *Revue Neurologique* 2019;175:73–80.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.379>.
- Grosskreutz J, Lin C, Mogyoros I, Burke D. Changes in excitability indices of cutaneous afferents produced by ischaemia in human subjects. *J Physiol* 1999;518:301–14.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0301r.x>.
- Guihéneuc P. Mécanismes qui contrôlent l'excitabilité des nerfs périphériques. *Rev Med Liege* 2004;59 Suppl 1:15–24.
- Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bulletins et Mémoires de La Société Médicale Des Hôpitaux de Paris* 1916;40:1462-70

- Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998;44:780–8.
<https://doi.org/10.1002/ana.410440512>.
- Hafner J, Ghaoui R, Coyle L, Burke D, Ng K. Axonal excitability in primary amyloidotic neuropathy. *Muscle Nerve* 2015;51:443–5.
<https://doi.org/10.1002/mus.24508>.
- Han W, Song Y, Rocha M, Shi Y. Ischemic brain edema: Emerging cellular mechanisms and therapeutic approaches. *Neurobiology of Disease* 2023;178:106029.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106029>.
- Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103:259–80.
<https://doi.org/10.1093/brain/103.2.259>.
- Harschnitz O, van den Berg LH, Johansen LE, Jansen MD, Kling S, Vieira de Sá R, et al. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. *Ann Neurol* 2016;80:71–88.
<https://doi.org/10.1002/ana.24680>.
- Hauw F, Fargeot G, Adams D, Attarian S, Cauquil C, Chanson J-B, et al. Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol* 2021;28:2846–54.
<https://doi.org/10.1111/ene.14950>.
- Henneman E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science* 1957;126:1345–7.
<https://doi.org/10.1126/science.126.3287.1345>.
- Hille B. *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3rd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
- Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:168–73.
[https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199902\)45:2<168::aid-ana6>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199902)45:2<168::aid-ana6>3.0.co;2-6).
- Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;117:500–44.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>.
- Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of giant axon of the squid. *J Physiol* 1949;108:37–77.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004310>.
- Howells J, Bostock H, Burke D. Accommodation to hyperpolarization of human axons assessed in the frequency domain. *J Neurophysiol* 2016;116:322–35.
<https://doi.org/10.1152/jn.00019.2016>.
- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653–66.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67665-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67665-9).
- Ingram DA, Davis GR, Swash M. The double collision technique: a new method for measurement of the motor nerve refractory period distribution in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66:225–34.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90071-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90071-x).
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological

- Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:295–301.
<https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x>
- Kaji R, Sumner AJ. Ouabain reverses conduction disturbances in single demyelinated nerve fibers. *Neurology* 1989;39:1364–8.
<https://doi.org/10.1212/wnl.39.10.1364>
- Kanai K, Shibuya K, Sato Y, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, et al. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:734–8.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301782>
- Kanda H, Ling J, Tonomura S, Noguchi K, Matalon S, Gu JG. TREK-1 and TRAAK Are Principal K⁺ Channels at the Nodes of Ranvier for Rapid Action Potential Conduction on Mammalian Myelinated Afferent Nerves. *Neuron* 2019;104:960–971.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.08.042>
- Kiernan MC, Bostock H. Effects of membrane polarization and ischaemia on the excitability properties of human motor axons. *Brain* 2000;123:2542–51.
<https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2542>
- Kiernan MC, Bostock H, Park SB, Kaji R, Krarup C, Krishnan AV, et al. Measurement of axonal excitability: Consensus guidelines. *Clin Neurophysiol* 2020;131:308–23.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.023>
- Kiernan MC, Burke D, Andersen KV, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: A new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* 2000;23:399–409.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(200003\)23:3<399::AID-MUS12>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(200003)23:3<399::AID-MUS12>3.0.CO;2-G)
- Kiernan MC, Guglielmi JM, Kaji R, Murray NMF, Bostock H. Evidence for axonal membrane hyperpolarization in multifocal motor neuropathy with conduction block. *Brain* 2002a;125:664–75.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf041>
- Kiernan MC, Isbister GK, Lin CSY, Burke D, Bostock H. Acute tetrodotoxin-induced neurotoxicity after ingestion of puffer fish. *Ann Neurol* 2005;57:339–48.
<https://doi.org/10.1002/ana.20395>
- Kiernan MC, Lin CSY. Nerve Excitability: a clinical translation. In: Aminoff MJ, editor. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012, p. 345–65.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0308-1.00015-7>
- Kiernan MC, Mogyoros I, Burke D. Differences in the recovery of excitability in sensory and motor axons of human median nerve. *Brain* 1996;119:1099–105.
<https://doi.org/10.1093/brain/119.4.1099>
- Kiernan MC., Walters RJL, Andersen KV, Taube D, Murray NMF, Bostock H. Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarization due to hyperkalaemia. *Brain* 2002b;125:1366–78.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf123>
- Kleyweg RP, Van Der Meché FGA, Schmitz PIM. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103–9.
<https://doi.org/10.1002/mus.880141111>
- Koles ZJ, Rasminsky M. A computer simulation of conduction in demyelinated nerve fibres. *J Physiol* 1972;227:351–64.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp010036>
- Kopec J, Delbeke J, McComas AJ. Refractory period studies in a human neuromuscular preparation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:54–64.

- <https://doi.org/10.1136/jnnp.41.1.54>.
- Kovalchuk MO, Franssen H, van den Berg LH, van Schelven LJ, Sleutjes BTHM. Excitability of motor and sensory axons in multifocal motor neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2020;131:2641–50.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.08.004>.
- Krishnan AV, Kiernan MC. Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy. *Brain* 2005;128:1178–87.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh476>.
- Krishnan AV, Lin CSY, Park SB, Kiernan MC. Axonal ion channels from bench to bedside: A translational neuroscience perspective. *Prog Neurobiol* 2009;89:288–313.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.08.002>.
- Kristensen AG, Gylfadottir S, Itani M, Kuwabara S, Kroigård T, Khan KS, et al. Sensory and motor axonal excitability testing in early diabetic neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2021;132:1407–15.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.02.397>.
- Krnjevic K, Kilpatrick R, Aungle PG. Study of some aspects of nervous and muscular activity during experimental human salt deficiency. *QJ Exp Physiol Cogn Med Sci* 1955;40:203–16.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.1955.sp001117>.
- Kuwabara S, Bostock H, Ogawara K, Sung JY, Kanai K, Mori M, et al. The refractory period of transmission is impaired in axonal Guillain-Barré syndrome: Refractory Period in Guillain-Barré Syndrome. *Muscle Nerve* 2003;28:683–9.
<https://doi.org/10.1002/mus.10488>.
- Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in “typical” and “atypical” chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1054–9.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308452>.
- Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Tamura N, Nakata M, Sawai S, et al. The effects of physiological fluctuation of serum potassium levels on excitability properties in healthy human motor axons. *Clin Neurophysiol* 2007;118:278–82.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.10.009>.
- Kuwabara S, Ogawara K, Sung JY, Mori M, Kanai K, Hattori T, et al. Differences in membrane properties of axonal and demyelinating Guillain-Barré syndromes: Axonal/Demyelinating GBS. *Ann Neurol* 2002;52:180–7.
<https://doi.org/10.1002/ana.10275>.
- Kuwabara S, Yuki N, Koga M, Hattori T, Matsuura D, Miyake M, et al. IgG Anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann of Neurol* 1998;44:202–8.
<https://doi.org/10.1002/ana.410440210>.
- Kwai NCG, Arnold R, Wickremaarachchi C, Lin CSY, Poynten AM, Kiernan MC, et al. Effects of axonal ion channel dysfunction on quality of life in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1272–7.
<https://doi.org/10.2337/dc12-1310>.
- Lapicque L, Lapicque M. Research on the laws of electric excitation. *J Physiol path Gén* 1903;5:843–58.
- Lefaucheur JP, Boërio D, Hogrel JY, Créange A. Étude de l’excitabilité nerveuse dans l’exploration des neuropathies dysimmunitaires. *Rev Neurol* 2006;162:17–26.
[https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(06\)75154-2](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(06)75154-2).

- Lewis RA, Sumner AJ. The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. *Neurology* 1982;32:592–6.
<https://doi.org/10.1212/wnl.32.6.592>.
- Liang C, Howells J, Kennerson M, Nicholson GA, Burke D, Ng K. Axonal excitability in X-linked dominant Charcot Marie Tooth disease. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1261–9.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.004>.
- Lin CSY, Krishnan AV, Lee M-J, Zagami AS, You H-L, Yang C-C, et al. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria. *Brain* 2008;131:2510–9.
<https://doi.org/10.1093/brain/awn152>.
- Lin CSY, Krishnan AV, Park SB, Kiernan MC. Modulatory Effects on Axonal Function After Intravenous Immunoglobulin Therapy in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Arch Neurol* 2011;68:862–9.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.137>.
- Lonigro A, Devaux JJ. Disruption of neurofascin and gliomedin at nodes of Ranvier precedes demyelination in experimental allergic neuritis. *Brain* 2009;132:260–73.
<https://doi.org/10.1093/brain/awn281>.
- Low PA, McLeod JG. Refractory period, conduction of trains of impulses, and effect of temperature on conduction in chronic hypertrophic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:434–47.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.40.5.434>.
- Lowitzsch K, Hopf HC, Galland J. Changes of sensory conduction velocity and refractory periods with decreasing tissue temperature in man. *J Neurol* 1977;216:181–8.
<https://doi.org/10.1007/BF00313619>.
- Ludescher B, Rommel M, Willmer T, Fritsche A, Schick F, Machann J. Subcutaneous adipose tissue thickness in adults - correlation with BMI and recommendations for pen needle lengths for subcutaneous self-injection. *Clin Endocrinol* 2011;75:786–90.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04132.x>.
- Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014;21:28–33.
<https://doi.org/10.1111/ene.12190>.
- Marrion NV. Control of M-current. *Annu Rev Physiol* 1997;59:483–504.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.483>.
- Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:310–8.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.62.4.310>.
- Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:973–85.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697>.
- Matsui N. [Multifocal motor neuropathy: current review of epidemiology and treatment]. *Rinsho Shinkeigaku* 2012;52:920–2.
<https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.52.920>.
- McComas AJ, Fawcett PR, Campbell MJ, Sica RE. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:121–31.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.34.2.121>.
- McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Li CY, Bai AY, Wu HS, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991;338:593–7.
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90606-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90606-p).

- Meulstee J, Darbas A, van Doorn PA, van Briemen L, van der Meche FG. Decreased electrical excitability of peripheral nerves in demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:398–400.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.62.4.398>.
- Milants C, Benmouna K, Wang FC. iMAX: A new tool to assess peripheral motor axonal hypoexcitability. *Clin Neurophysiol* 2017;128:2382–3.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.111>.
- Mogyoros I. Strength-duration properties of sensory and motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1998;121:851–9.
<https://doi.org/10.1093/brain/121.5.851>.
- Mogyoros I. Excitability changes in human sensory and motor axons during hyperventilation and ischaemia. *Brain* 1997;120:317–25.
<https://doi.org/10.1093/brain/120.2.317>.
- Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D. Strength-duration properties of human peripheral nerve. *Brain* 1996;119:439–47.
<https://doi.org/10.1093/brain/119.2.439>.
- Moss KR, Bopp TS, Johnson AE, Höke A. New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies. *Neurosci Lett* 2021;744:135595.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135595>.
- Nernst W. Über die galvanische Umkehrung. *Z Phys Chem*. 1889;4:129–181
- Nodera H, Bostock H, Kuwabara S, Sakamoto T, Asanuma K, Jia-Ying S, et al. Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2004;127:203–11.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh020>.
- Novakovic SD, Levinson SR, Schachner M, Shrager P. Disruption and reorganization of sodium channels in experimental allergic neuritis. *Muscle Nerve* 1998;21:1019–32.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199808\)21:8<1019::aid-mus6>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199808)21:8<1019::aid-mus6>3.0.co;2-b).
- Paintal AS. Effects of temperature on conduction in single vagal and saphenous myelinated nerve fibres of the cat. *J Physiol* 1965;180:20–49.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1965.sp007687>
- Pareyson D, Scaioli V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8:3–22.
<https://doi.org/10.1385/nmm:8:1-2:3>.
- Parker V, Warman Chardon J, Mills J, Goldsmith C, Bourque PR. Supramaximal Stimulus Intensity as a Diagnostic Tool in Chronic Demyelinating Neuropathy. *Neurosci J* 2016;2016:1–5.
<https://doi.org/10.1155/2016/6796270>.
- Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988;24:73–8.
<https://doi.org/10.1002/ana.410240113>.
- Pia H, Nochi Z, Kristensen AG, Pelz B, Goetz M, Hoeink JN, et al. The test-retest reliability of large and small fiber nerve excitability testing with threshold tracking. *Clin Neurophysiol Pract* 2023;8:71–8.
<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2023.03.003>.
- Pinatel D, Faivre-Sarrailh C. Assembly and Function of the Juxtaparanodal Kv1 Complex in Health and Disease. *Life (Basel)* 2020;11:8.
<https://doi.org/10.3390/life11010008>.
- Poliak S, Salomon D, Elhanany H, Sabanay H, Kiernan B, Pevny L, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K⁺ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J Cell Biol* 2003;162:1149–60.

- <https://doi.org/10.1083/jcb.200305018>.
- Priori A. Distinctive abnormalities of motor axonal strength-duration properties in multifocal motor neuropathy and in motor neurone disease. *Brain* 2002;125:2481–90.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf255>.
- Pyun SY, Kang MR, Lee JY, Kuk KJ, Oh S-I, Bae JS. Early discrimination of sensorimotor Guillain-Barré syndrome into demyelinating or axonal subtype by automated nerve excitability testing. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22:85–91.
<https://doi.org/10.1111/jns.12208>.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord* 1991;1:93–7.
[https://doi.org/10.1016/0960-8966\(91\)90055-w](https://doi.org/10.1016/0960-8966(91)90055-w).
- Rajabally YA, Narasimhan M. Jamar hand-held grip dynamometry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2013;325:36–8.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.11.010>.
- Rasband MN, Peles E. Mechanisms of node of Ranvier assembly. *Nat Rev Neurosci* 2021;22:7–20.
<https://doi.org/10.1038/s41583-020-00406-8>.
- Rasminsky M. The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers. *Arch Neurol* 1973;28:287–92.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1973.00490230023001>.
- Rasminsky M, Sears TA. Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres. *J Physiol* 1972;227:323–50.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp010035>.
- Reynaud V, Conforto I, Givron P, Clavelou P, Cornut-Chauvinc C, Taithe F, et al. Multidimensional evaluation is necessary to assess hand function in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Ann Phys Rehabil Med* 2021;64:101362.
<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.02.002>.
- Rosenbluth J, Bobrowski-Khoury N. Paranodal dysmyelination in peripheral nerves of Trembler mice. *J Neurosci Res* 2014;92:476–85.
<https://doi.org/10.1002/jnr.23326>.
- Ruijs TQ, Koopmans IW, de Kam ML, van Esdonk MJ, Koltzenburg M, Groeneveld GJ, et al. Effects of Mexiletine and Lacosamide on Nerve Excitability in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:1008–19.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2694>.
- Scherer SS, Arroyo EJ. Recent progress on the molecular organization of myelinated axons. *J Peripher Nerv Syst* 2002;7:1–12.
<https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2002.02001.x>.
- Schmidt B, Toyka KV, Kiefer R, Full J, Hartung HP, Pollard J. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:474–87.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199604\)19:4<474::AID-MUS8>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199604)19:4<474::AID-MUS8>3.0.CO;2-9).
- Schwarz JR, Corrette BJ, Mann K, Wiethölter H. Changes of ionic channel distribution in myelinated nerve fibres from rats with experimental allergic neuritis. *Neurosci Lett* 1991;122:205–9.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90859-r](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90859-r).
- Schwarz JR, Eikhof G. Na currents and action potentials in rat myelinated nerve fibres at 20 and 37 degrees C. *Pflugers Arch* 1987;409:569–77.
<https://doi.org/10.1007/BF00584655>.

- Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011a;36:123–33. <https://doi.org/10.1159/000324710>.
- Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011b;29:599–612. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.003>.
- Shapiro MS, Roche JP, Kaftan EJ, Cruzblanca H, Mackie K, Hille B. Reconstitution of muscarinic modulation of the KCNQ2/KCNQ3 K(+) channels that underlie the neuronal M current. *J Neurosci* 2000;20:1710–21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-05-01710.2000>.
- Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta* 1957;23:394–401. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(57\)90343-8](https://doi.org/10.1016/0006-3002(57)90343-8).
- Sung JY, Kuwabara S, Kaji R, Ogawara K, Mori M, Kanai K, et al. Threshold electrotonus in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Correlation with clinical profiles. *Muscle Nerve* 2004;29:28–37. <https://doi.org/10.1002/mus.10516>.
- Sung JY, Park SB, Liu YT, Kwai N, Arnold R, Krishnan AV, et al. Progressive axonal dysfunction precedes development of neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2012;61:1592–8. <https://doi.org/10.2337/db11-1509>.
- Sung JY, Tani J, Park SB, Kiernan MC, Lin CS-Y. Early identification of ‘acute-onset’ chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2014;137:2155–63. <https://doi.org/10.1093/brain/awu158>.
- Susuki K, Baba H, Tohyama K, Kanai K, Kuwabara S, Hirata K, et al. Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. *Glia* 2007;55:746–57. <https://doi.org/10.1002/glia.20503>.
- Svennerholm L, Boström K, Fredman P, Jungbjer B, Lekman A, Månsson JE, et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. *Biochim Biophys Acta* 1994;1214:115–23. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(94\)90034-5](https://doi.org/10.1016/0005-2760(94)90034-5).
- Taddese A, Bean BP. Subthreshold sodium current from rapidly inactivating sodium channels drives spontaneous firing of tuberomammillary neurons. *Neuron* 2002;33:587–600. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00574-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00574-3).
- Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, Shigeta Y, Saida T, Kitasato H. Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol* 1995;37:436–42. <https://doi.org/10.1002/ana.410370405>.
- Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2000;23:900–8. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(200006\)23:6<900::aid-mus9>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(200006)23:6<900::aid-mus9>3.0.co;2-y).
- Thomas P. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997;120:465–78. <https://doi.org/10.1093/brain/120.3.465>.
- Thomas RC. Intracellular sodium activity and the sodium pump in snail neurones. *J Physiol* 1972;220:55–71. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp009694>.

- Tooth H. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: HK Lewis & Co Ltd; 1886.
- Tyberghein M, Grapperon AM, Bouquiaux O, Puma A, Attarian S, Wang FC. iMAX: A new tool for assessment of motor axon excitability. A multicenter prospective study. *Clin Neurophysiol* 2022;133:20–8.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.10.004>.
- Tyberghein M, Janssen A, Wang FC. Strength-duration time constant and rheobase measurements: Comparison of the threshold tracking method and a manual procedure. *Clin Neurophysiol* 2023;154:27–33.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.06.026>.
- Tyberghein M, Manto F, Wang FC. The recovery cycle of excitability assessed by a conventional electrodiagnostic machine: A study in healthy volunteers and in Charcot-Marie-Tooth 1A patients. *Clin Neurophysiol* 2024;167:167–76.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.09.009>.
- Tyberghein M, Milants C, Bouquiaux O, Wang F. Axonal form of Guillain-Barré syndrome in a patient receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Neurol Sci* 2020;41:1611–3.
<https://doi.org/10.1007/s10072-019-04199-2>.
- Uncini A. Autoimmune nodo-paranodopathies 10 years later: Clinical features, pathophysiology and treatment. *J Peripheral Nervous Sys* 2023;28.
<https://doi.org/10.1111/jns.12569>.
- Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain–Barré syndrome: A critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1487–95.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.025>.
- Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparanopathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1928–34.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.025>.
- Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:627–35.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317192>.
- Vaeth S, Vaeth M, Andersen H, Christensen R, Jensen UB. Charcot-Marie-Tooth disease in Denmark: a nationwide register-based study of mortality, prevalence and incidence. *BMJ Open* 2017;7:e018048.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018048>.
- Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Kalmijn S, Van den Berg-Vos RM, Polman CH, Wokke JHJ, et al. Axon loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:743–7.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.064816>.
- Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26:242–68.
<https://doi.org/10.1111/jns.12455>.
- van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011;76:337–45.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318208824b>.
- Vital C, Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Fontan D, Barat M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:363–9.

- <https://doi.org/10.1080/019131200750060023>.
- Vucic S, Kiernan MC. Axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1458–66.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.016>.
- Wainger BJ, Macklin EA, Vucic S, McIllduff CE, Paganoni S, Maragakis NJ, et al. Effect of Ezogabine on Cortical and Spinal Motor Neuron Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:186.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4300>.
- Waksman BH, Adams RD. Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med* 1955;102:213–36.
<https://doi.org/10.1084/jem.102.2.213>.
- Wang FC, Delwaide PJ. Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle Nerve* 1995;18:969–79.
<https://doi.org/10.1002/mus.880180908>.
- Wang H, Kunkel DD, Martin TM, Schwartzkroin PA, Tempel BL. Heteromultimeric K⁺ channels in terminal and juxtaparanodal regions of neurons. *Nature* 1993;365:75–9.
<https://doi.org/10.1038/365075a0>.
- Wanschitz J, Maier H, Lassmann H, Budka H, Berger T. Distinct time pattern of complement activation and cytotoxic T cell response in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003;126:2034–42.
<https://doi.org/10.1093/brain/awg207>.
- Waxman SG, Black JA, Ransom BR, Stys PK. Anoxic injury of rat optic nerve: ultrastructural evidence for coupling between Na⁺ influx and Ca(2⁺)-mediated injury in myelinated CNS axons. *Brain Res* 1994;644:197–204.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91680-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91680-2).
- Waxman SG, Ritchie JM. Molecular dissection of the myelinated axon. *Ann Neurol* 1993;33:121–36.
<https://doi.org/10.1002/ana.410330202>.
- Weiss G. On the possibility of making the devices used for electrical excitation comparable to each other. *Arch Ital Biol* 1901;35:413–46.
- Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Ann Neurol* 2000;47:765–75.
[https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<765::AID-ANA9>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<765::AID-ANA9>3.0.CO;2-8)
- Yeh WZ, Dyck PJ, Berg LH van den, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:140–8.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321532>.
- Yuki N, Kuwabara S, Koga M, Hirata K. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile. *J Neurol Sci* 1999;168:121–6.
[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00180-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00180-X).
- Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, Saito K, et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993;178:1771–5.
<https://doi.org/10.1084/jem.178.5.1771>.
- Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, Späth PJ. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:87–91.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205856>.

Bibliographie

Zhong G, Masino MA, Harris-Warrick RM. Persistent Sodium Currents Participate in Fictive Locomotion Generation in Neonatal Mouse Spinal Cord. *J Neurosci* 2007;27:4507–18. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0124-07.2007>.

XV. Annexes

Annexe 1.

Principaux résultats obtenus concernant les propriétés d'excitabilité dans les neuropathies démyélinisantes.

			S-R		I-D		CRE			Electrotonus		I-V		
	Référence	n	Pente	Seuils	Ch	Rh	PR	Sup	Sub	TEd	TEh	Pente R	AE	AS
CMT1A	Nodera <i>et al.</i> , 2004	9	↓	↑	N	/	↓	↓	N	↑	↑	↓	↑	↑
CMTX	Liang <i>et al.</i> , 2014	9	N	↑	N	↑	↓	N	N	↑	↑	/	/	/
CIDP	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2001	11	↓	↑	↓	↑	↓	↓	N	N	N	N	N	N
	Sung <i>et al.</i> , 2004	21	↓	↑	N	/	↓	N	↓	N	↑	/	↑	N
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	/	↑	↓	↑	N	N	N	/	/	/	/	/
NMM	Kiernan <i>et al.</i> , 2002a	6	↑	↑	N	↑	↓	↑	N	↑	↑	↓	/	/
	Priori <i>et al.</i> , 2002	18	/	↑	N	↑	/	/	/	/	/	/	/	/
	Cappelen-Smith <i>et al.</i> , 2002	5	/	N	N	/	N	N	N	N	N	N	N	N
	Boërio <i>et al.</i> , 2010	10	/	↑	N	N	N	N	N	/	/	/	/	/
	Kovalchuk <i>et al.</i> , 2020	20	↓	↑	N	↑	↓	↑	N	↑	↑	↓	/	/
SGBd	Kuwabara <i>et al.</i> , 2002	8	↓	↑	N	/	N	N	N	N	N	/	/	/
	Pyun <i>et al.</i> , 2017	12	N	N	N	N	↓	N	↓	N	N	N	/	/
SGBa	Kuwabara <i>et al.</i> , 2002	10	↓	↑	N	/	↑	N	N	N	N	/	/	/
	Kuwabara <i>et al.</i> , 2003	7	/	/	/	/	↑	/	/	/	/	/	/	/
	Pyun <i>et al.</i> , 2017	4	N	N	N	N	↑	↓	N	↓	N	N	/	/

S-R = courbe stimulus-réponse ; I-D = courbe intensité-durée ; CRE = cycle de récupération de l'excitabilité axonale ; I-V = courbe intensité voltage ; Ch = chronaxie, Rh = rhéobase ; PR = période réfractaire ; Sup = superexcitabilité ; Sub = subexcitabilité ; TEd = réduction du seuil lors de l'application d'un courant dépolarisant infraliminaire ; TEh = augmentation du seuil lors de l'application d'un courant hyperpolarisant ; pente R = pente au repos ; AE = accommodation entrante à l'hyperpolarisation ; AS = accommodation sortante à l'hyperpolarisation ; n = nombre de sujets pathologiques inclus dans l'étude ; CMT = Charcot-Marie-Tooth ; NMM = neuropathie motrice multifocale ; PIDC = polyradiculopathie inflammatoire démyélinisante chronique ; SGBd = syndrome de Guillain-Barré démyélinisant ; N = normal.

Annexe 2.

Overall neuropathy limitation scale (ONLS)

D'après Graham et Hughes, 2006

Traduction française provenant du site de la Société Française du Nerf Périphérique (SFNP)

Membres supérieurs

0 : pas de problème

1 : symptômes mineurs ou signes dans un ou deux bras n'affectant aucune des 5 activités suivantes :

- laver ou coiffer ses cheveux
- utiliser un couteau et une fourchette
- faire et défaire des boutons et fermeture éclair
- habillage de la partie haute du corps à l'exclusion des boutons et fermetures éclair
- tourner une clé dans une serrure

2 : symptômes modérés ou signes dans un ou deux bras affectant ces activités, mais ne les empêchant pas
3 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant au moins une des activités, mais pas l'ensemble de celles-ci

4 : symptômes sévères ou signes dans un ou deux bras empêchant toutes ces activités, quelques gestes intentionnels possibles.

5 : symptômes sévères ou signes dans les deux bras empêchant tout geste intentionnel.

Membres inférieurs

0 : marche/montée des escaliers/course non affectées

1 : marche/montée des escaliers/course affectées mais la démarche paraît normale.

2 : marche autonome, mais démarche anormale

3 : utilisation d'une aide unilatérale (cane, béquille ou bras) pour marcher 10 m

4 : utilisation d'une aide bilatérale pour marcher 10 m (cane, béquille ou bras)

5 : utilisation d'un fauteuil roulant pour effectuer 10 m mais capable de se tenir debout et de marcher 1m avec l'aide d'une personne.

6 : fauteuil roulant, incapable de se tenir debout et de marcher quelques pas avec aide, possibilité de mouvements intentionnels des MI

7 : fauteuil roulant ou confiné au lit la plupart de la journée, absence de mouvements intentionnels des MI (Ex : incapable de bouger ses jambes dans son lit)

Score MS : /5 Score MI : /7 **Score total : /12**

Annexe 3.

Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)D'après Van Nels *et al.*, 2011

INSTRUCTIONS: This is a questionnaire about the relationship between daily activities and your health. Your answers give information about how your polyneuropathy affects your daily and social activities and to what degree you are able to perform your usual activities. Answer each question by marking the correct box ("x"). If you are not sure about your ability to perform a task, you are still requested to mark an answer that comes as close as possible to your judged ability to complete such a task. All questions should be completed. You can only choose one answer to each question. If your situation fluctuates, your answer should be based on how you *usually* perform the task. If you need assistance or you are using special devices to perform the activity, you are requested to mark "possible, but with some difficulty". In case you never perform the activity due to your polyneuropathy mark "not possible".

Are you able to		Mark the best option with "x"		
Task	Not possible to perform	Possible, but with some difficulty	Possible, without any difficulty	
	[0]	[1]	[2]	
1. read a newspaper/book?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14. do the shopping?
2. eat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15. catch an object (e.g., ball)?
3. brush your teeth?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. bend and pick up an object?
4. wash upper body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. walk one flight of stairs?
5. sit on a toilet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. travel by public transportation?
6. make a sandwich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. walk and avoid obstacles?
7. dress upper body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. walk outdoor < 1 km?
8. wash lower body?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. carry and put down a heavy object?
9. move a chair?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. dance?
10. turn a key in a lock?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. stand for hours?
11. go to the general practitioner?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. run?
12. take a shower?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. do the dishes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Score total : /48

Annexe 4.

Medical Research Council Sum Score (MRCSS)

D'après Kleyweg *et al.*, 1991

Table 1. Muscle groups (right and left) assessed in the measurement of the MRC-sumscore.

Abduction of the arm
Flexion of the forearm
Extension of the wrist
Flexion of the leg
Extension of the knee
Dorsal flexion of the foot

Table 2. MRC-scale with full figures only. The patient is investigated in sitting posture and/or lying supine.

- 0 = No visible contraction
 - 1 = Visible contraction without movement of the limb (not existent for hip flexion)
 - 2 = Movement of the limb but not against gravity
 - 3 = Movement against gravity over (almost) the full range
 - 4 = Movement against gravity and resistance
 - 5 = Normal
-

Score total : /60

Annexe 5.

Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)



Sart Tilman, le 02/05/2022

Monsieur le **Prof. J.-F. KAUX**
Madame la **Dr M. TYBERGHEIN**
MEDECINE DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR
CHU B35

Chers Collègues,

Vous trouverez ci-joint l'avis d'approbation de l'étude :

"Contribution électrophysiologique à l'étude de propriétés d'excitabilité des axones moteurs : une nouvelle approche clinique."

Dans le cadre des responsabilités qui lui sont imposées par la loi du 07 mai 2004, Le Comité d'Ethique souhaite vous faire part des recommandations suivantes :

- aucun patient ne peut être inclus dans l'étude avant la réception de la lettre d'approbation;
- nous souhaitons être informés de la date de début effectif de l'étude dans votre site (date d'inclusion du 1^{er} patient);
- nous attachons une grande importance à la protection de la vie privée des patients/volontaires sains et nous comptons sur vous pour :
 - assurer un archivage sûr des documents sources (conservation sous clefs),
 - assurer la protection par mot de passe des bases de données éventuellement créées pour la gestion de vos résultats, refuser, si ces données doivent être transmises à un tiers, de transmettre non seulement des données directement identifiantes (attention à l'anonymisation des copies d'examens ou protocoles d'examens) mais également toute association de données qui pourraient permettre la ré-identification du patient (attention à l'association initiales, date de naissance et sexe encore trop souvent retrouvée dans les CRF).
- nous devons impérativement être informés :
 - de tout événement indésirable grave, suspect et inattendu (SUSAR) survenu chez l'un de vos patients ou volontaire sain,
 - du renouvellement de l'assurance (request in progress: attestation to be furnished before starting the study) quand celle-ci arrive à échéance,
 - du déroulement de l'étude, et ce annuellement,
 - de la clôture de l'étude avec rapport des résultats obtenus.
- aucun changement ne peut être apporté au protocole sans l'obtention d'un avis favorable du Comité d'Ethique;
- qu'il relève de votre responsabilité de veiller à ce que tout dommage, lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation, encouru par un patient inclus par vos soins soit pris en charge financièrement par le promoteur soit directement, soit via le recours à l'assurance "étude";
- tout courrier/courriel de suivi que vous nous transmettez doit bien évidemment reprendre les références de l'étude et sera accompagné de votre évaluation actuelle de la balance risques/bénéfices si ce courrier est en rapport avec la sécurité du patient (amendement, nouvelle brochure d'investigateur, déviation de protocole, nouvelle information pouvant affecter la sécurité du sujet, SAE, etc....).

C.H.U. de LIEGE – Site du Sart Tilman – Avenue de l'Hôpital, 1 – 4000 LIEGE
Président : Professeur V. SEUTIN
Vice-Président : Professeur J. DEMONTY
Secrétaire exécutif : Docteur G. DAENEN
Secrétariat administratif – Coordination scientifique: 04/242.21.58
Mail : ethique@chuliege.be
Infos disponibles sur: <http://www.chuliege.be/orggen.html#ceh>

Notre Dossier nr : *Our File nr* : 2022 / 4
Nr EudraCT : B7072022000001

COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-FACULTAIRE UNIVERSITAIRE DE LIEGE
(707)

Approbation d'une demande d'étude clinique
Approval form for a clinical trial

Après examen des éléments suivants : *Having considered the following data* :

1. Protocole, Titre, *Title*

Contribution électrophysiologique à l'étude de propriétés d'excitabilité des axones moteurs : une nouvelle approche clinique.

Numéro d'étude, *Study Number* :

Nr EudraCT ou Nr belge: B7072022000001

Promoteur, *Promoter*:

DR F. WANG

Date du protocole, *Protocol date* : 25/01/2022

Amendem. numéro et date, *Amend. Numb. and date*

	Date	Oui/Yes	Non/No
2. Brochure pour l'investigateur, <i>Investigator's brochure</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
3. FIC Patient soins intensifs	20/04/2022	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FIC Patient neuropathie périphérique	14/04/2022		
FIC Sujet Contrôle	14/04/2022		
4. Dossier clinique individuel <i>Case report form</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NA
5. Déclaration d'assurance <i>Insurance declaration</i>	13/04/2022	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Notre Dossier nr : *Our File nr* : 2022 / 4

Approbation d'une demande d'étude clinique (suite)
Approval form for a clinical trial (following page)

Protocole

Contribution électrophysiologique à l'étude de propriétés d'excitabilité des axones moteurs : une nouvelle approche clinique.

Service de :
Clinical unit

MEDECINE DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR

Chef de Service :
Director of the clinical unit

Prof. J. F. KAUX

Expérimentateur principal :
Principal investigator

Dr M. TYBERGHEIN

Par décision collégiale, le Comité d'Ethique (voir liste des membres en annexe) :
By collegial decision, the Ethics Committee (see enclosed list of the members) :

Oui/Yes Non/No

■ estime que l'étude peut être réalisée
has accepted the performance of the study

Signature
Signature



Nom : Prof. V. SEUTIN Président
Printed name :

Date, *Date* :

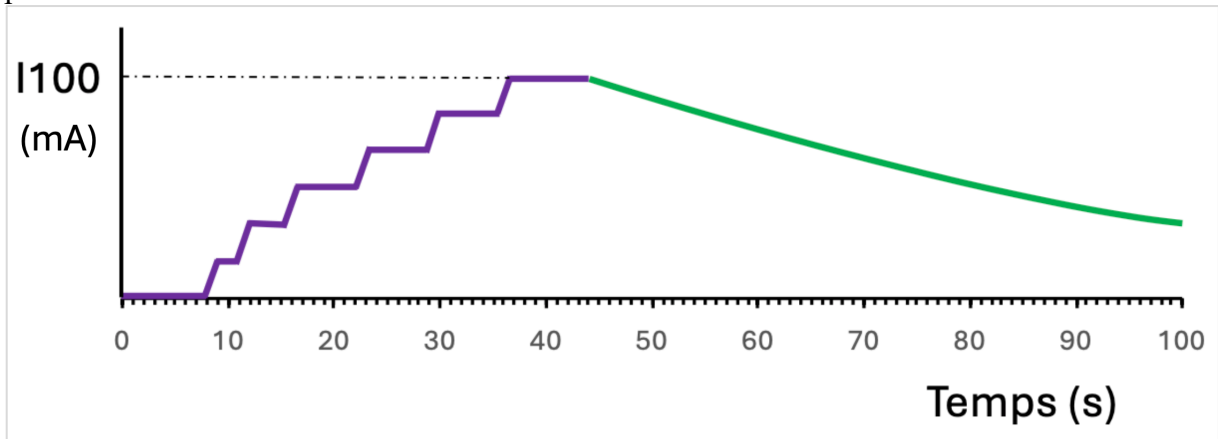
02/05/2022

The Ethics Committee states that it is organized and operates according to the ICH/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and their own written operating procedures

*Cette approbation ne signifie pas que le comité prend la responsabilité de l'étude.
This approval does not mean that the Ethics Committee takes the responsibility of the study*

Annexe 6.

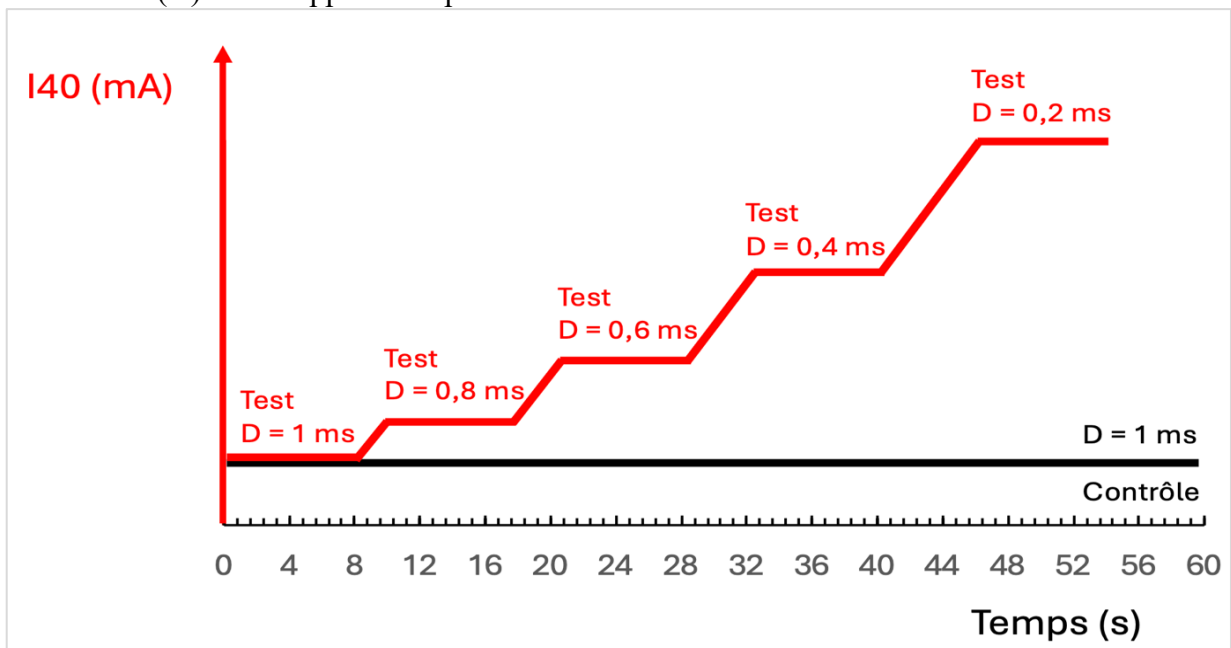
Protocole de stimulation nerveuse pour établir la courbe intensité-réponse avec l'appareil de poursuite de seuil.



Dans la première étape (courbe mauve), l'intensité est augmentée par incréments successifs jusqu'à obtenir une amplitude maximale de la réponse motrice évoquée. La seconde étape (courbe verte) consiste à réduire de façon très progressive l'intensité de stimulation nerveuse, et pour chaque choc délivré (environ 50), de mesurer l'amplitude de la réponse motrice évoquée jusqu'à disparition de celle-ci. La durée des stimuli est de 1 ms.

Annexe 7.

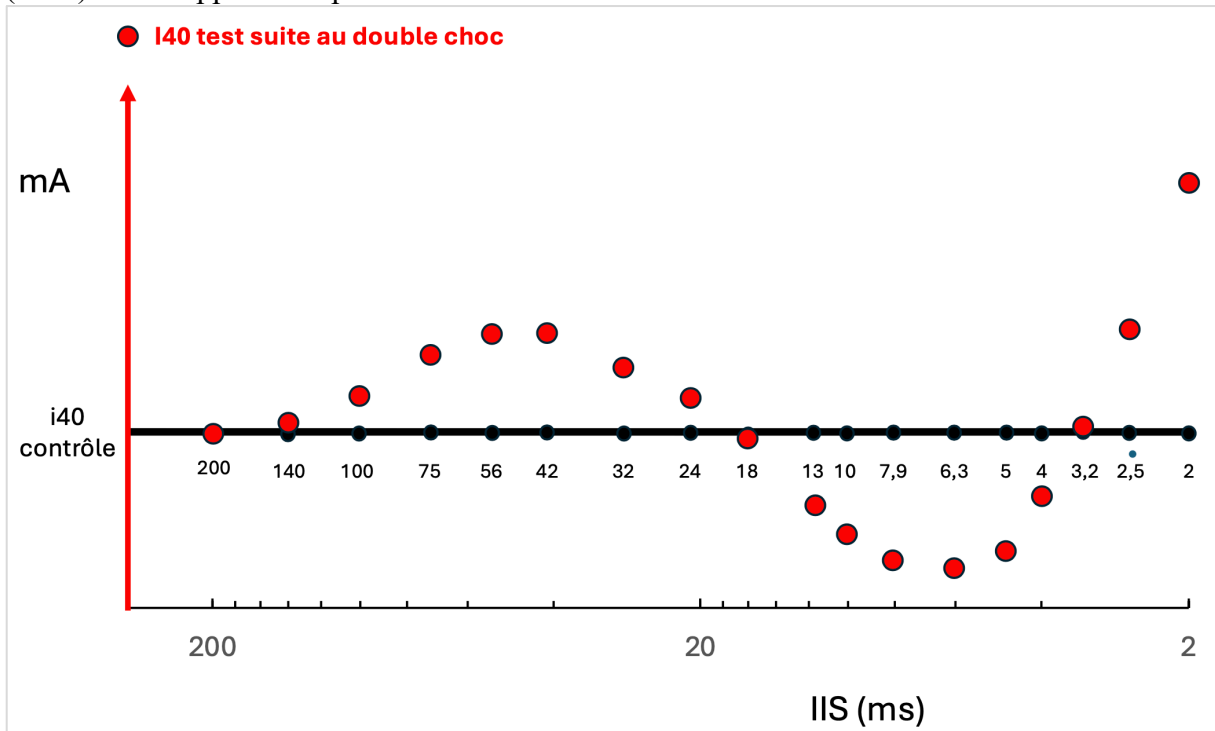
Protocole de stimulation nerveuse pour établir la relation entre la charge délivrée et la durée de stimulation (D) avec l'appareil de poursuite de seuil.



Alternativement, des stimulations contrôles ($D = 1$ ms) et des stimulations tests ($D = 1 ; 0,8 ; 0,6 ; 0,4 ; 0,2$ ms) étaient délivrées. Pour chaque stimulation contrôle et test, le système déterminait l'intensité nécessaire pour obtenir une réponse motrice dont l'amplitude était égale à 40 % de l'amplitude maximale (i_{40}).

Annexe 8.

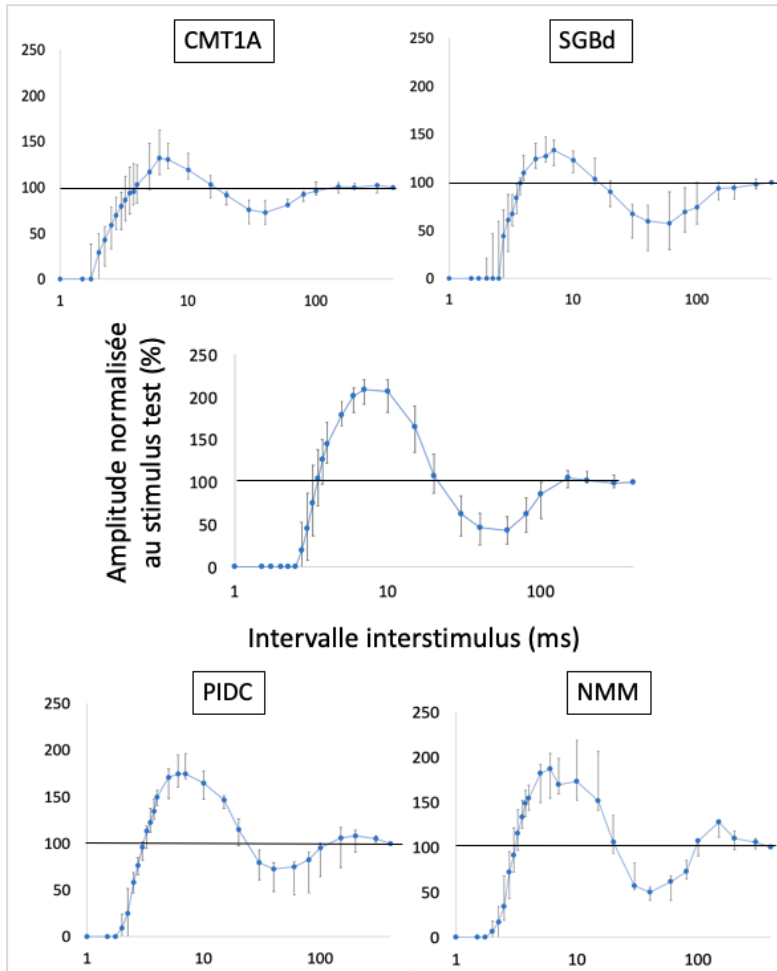
Protocole de stimulation nerveuse pour étudier le cycle de récupération de l'excitabilité axonale (CRE) avec l'appareil de poursuite de seuil.



Pour établir le CRE 18 intervalles interstimuli (IIS) successifs entre 200 et 2 ms sont étudiés. À chacune de ces 18 étapes trois types de stimuli sont délivrés au minimum à 4 reprises : 1) un stimulus unique à l'i40 (contrôle = disque noire) ; 2) un stimulus unique à l'i100 (stimulus conditionnant en l'absence de stimulus test, non représenté) ; 3) un double choc (stimulus conditionnant à l'i100 + stimulus test à l'i40). La réponse motrice évoquée en 2) est soustraite de la réponse motrice évoquée en 3) pour déterminer l'amplitude de la réponse test. Si l'amplitude de la réponse test correspond à 40 % de l'amplitude motrice maximale (au moins à 4 reprises), l'i40 est déterminée pour cet IIS (= disque rouge). Ensuite, lors de l'analyse automatisée des résultats, les i40 tests sont normalisées par rapport à l'i40 contrôle et les IIS sont inversés de 2 à 200 ms (Figure 39).

Annexe 9.

Résultats du cycle de récupération de l'excitabilité dans les sous-groupes.



Cycle de récupération de l'excitabilité en condition basale (médiane et IQR) dans les différents sous-groupes : maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), neuropathie motrice à bloc de conduction (NMM), polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), syndrome de Guillain-Barré démyélinisant (SGBd) et sujets contrôles sains (contrôles).