

Mécanismes qui contrôlent l'excitabilité des nerfs périphériques

P. GUIHÉNEUC (*)

RÉSUMÉ : L'excitabilité des nerfs périphériques est classiquement explorée en établissant les courbes intensité/durée et en mesurant le seuil d'intensité efficace (rhéobase) d'une stimulation, et la durée minimale efficace d'une stimulation d'intensité double de la rhéobase (chronaxie). De nouvelles méthodes de « poursuite de seuil » (Bostock et al., 1991) ont récemment rénové la pratique de ces explorations. Ces techniques testent les mécanismes qui génèrent et maintiennent le potentiel de repos de la membrane : transferts passifs d'ions, activité des pompes ioniques comme la Na-K-ATPase. Elles explorent aussi la valeur fonctionnelle des canaux sodium, potassium, calcium... à grande conductance dont l'ouverture puis l'inhibition rendent compte de l'apparition et de la conduction des potentiels d'action. Les résultats obtenus doivent cependant être évalués en se souvenant que la stimulation est portée à travers la peau, sur un tronc nerveux et non sur une fibre isolée, et le plus souvent en recueillant la réponse d'un muscle, donc à travers les jonctions neuro-musculaires.

MECHANISMS WHICH CONTROL THE PERIPHERAL NERVE EXCITABILITY

SUMMARY : Peripheral nerve excitability is currently tested via the strength/duration curves, and by measuring the minimal intensity level (rheobase) of an efficient stimulation, and the minimal duration (chronaxy) for a stimulus equal to two times the minimal threshold. New «threshold tracking techniques» were recently described (Bostock et al., 1991), which afford an automatic evaluation of nerve excitability. These methods investigate the mechanisms responsible for the membrane potential : passive ionic currents, activity of ionic pumps like the Na-K-ATPase ; and the dynamic behaviour of large conductance sodium, potassium, and calcium channels, responsible for the generation and conduction of action potentials. Results obtained must however be evaluated taking into account the following items : stimulation is delivered through the skin and subcutaneous tissue; a nerve trunk is explored, and not a single fiber; most often the response is recorded over a muscle, hence through neuromuscular synapses.

KEY WORDS : *nerve excitability - membrane potential - action potential - threshold tracking techniques*

Tous les Electromyographistes savent d'expérience qu'un nerf ou un muscle est excitable, et que différentes pathologies peuvent entraîner une hypoexcitabilité ou une hyperexcitabilité. Ces constatations ont suscité les premières applications cliniques de l'électrodiagnostic : dès 1920, Bourguignon (1) et Lapicque (2) mesurent la rhéobase (intensité minimale d'une stimulation efficace) et la chronaxie (durée minimale efficace d'une stimulation d'intensité double de la rhéobase). Ils montrent l'intérêt de ces paramètres en établissant les courbes intensité/durée des muscles et des nerfs de nombreux patients. Mais les enregistrements d'Unités Motrices à l'aiguille concentrique, et la diffusion des techniques explorant les vitesses de conduction nerveuse font oublier, à partir de 1950, la mesure des grandeurs d'excitabilité.

Reprenant le principe d'études plus anciennes (1946) de Kugelberg et Skoglund (3), Bergmans en 1970 (4) a le mérite d'en proposer une nouvelle approche, en testant en surface, chez l'homme, les variations du seuil d'excitabilité d'unités motrices isolées, sous différentes conditions visant à modifier le potentiel de membrane (double choc, stimulations polarisantes, isché-

mie, activation prolongée...) (5, 6). Pour que de telles mesures deviennent plus facilement et plus largement praticables, il a été nécessaire d'attendre la réalisation d'un appareillage semi-automatisé. Les différents paramètres désormais accessibles grâce à ces « *threshold tracking techniques* », introduites par Bostock *et al.* en 1991 (7), ont renouvelé notre appréhension des mécanismes qui modifient l'excitabilité neuro-musculaire, et plusieurs pathologies ont bénéficié de ces nouveaux moyens d'exploration dans quelques laboratoires spécialisés (8-14).

Mais que mesure-t-on exactement ? Qu'est-ce que l'excitabilité d'une fibre nerveuse ? Quels facteurs la déterminent et la contrôlent ? Est-il acceptable d'explorer le seuil d'un tronc nerveux, ce que l'on fait en pratique, plutôt que celui de fibres nerveuses isolées ? Comment passer des réponses obtenues à la discrimination, l'évaluation, et la discussion des divers mécanismes impliqués en pathologie ?

Pour répondre à ces questions, ce sont toutes les bases de la neurophysiologie qu'il serait nécessaire d'exposer, depuis les mécanismes de diffusion à travers la membrane cellulaire, jusqu'à la biologie moléculaire et la génétique des protéines canalaires. Les réponses données ici sont simples et fragmentaires. Elles ont pour seul objectif de fournir les premiers éléments de réflexion critique aux électromyographistes intéressés par ces techniques.

(*) Laboratoire des Explorations Fonctionnelles, CHU Hôtel Dieu, F-44035 Nantes Cédex 01, tél. + 33 02 40 08 36 17

LA CELLULE ENTRETIENT UNE DIFFÉRENCE DE POTENTIEL TRANSMEMBRANAIRE

- 1 On peut définir l'excitabilité d'une cellule nerveuse ou musculaire comme sa capacité à générer, à partir d'un état stable (potentiel de repos, PR), et sous l'influence d'une stimulation, un changement d'état brusque, bref, et réversible (potentiel d'action, PA), qui se propage le long de la membrane cellulaire.
- 2 Le potentiel de repos est une différence de potentiel (ddp), mesurée entre les milieux intra- et extracellulaires, qui représente une forme d'énergie accumulée grâce aux réactions métaboliques. Cette ddp varie selon les cellules : elle est voisine de -70 à -90 mV pour les axones myélinisés des nerfs périphériques et les fibres musculaires striées, l'intérieur des cellules étant négatif par rapport au milieu extracellulaire. Le PR est donc un facteur essentiel de l'excitabilité. Il est dû à la fois à un déséquilibre passif de charges électriques (les ions) et à des mouvements actifs consommant de l'énergie.
- 3 La double couche lipidique de la membrane cellulaire, est peu perméable aux ions et est imperméable aux protéines. Celles-ci sont absentes du

milieu liquidien extracellulaire, mais présentes dans la cellule. Elles sont chargées négativement : ce sont des anions, qui ne peuvent diffuser à travers la membrane. Il en résulte un excès de charges négatives dans la cellule, excès compensé par des mouvements passifs d'ions facilement diffusibles (Cl^- pour les anions, K^+ pour les cations). Ces mouvements cessent lorsque sont réalisés deux grands équilibres imposés par les lois physiques : la neutralité électrique de chaque secteur intra- et extracellulaire (autant de cations que d'anions), et l'équilibre des forces osmotiques transmembranaires (égalité du produit des ions diffusibles entre les deux secteurs). On observe alors (fig. 1) que non seulement les protéines mais aussi le K^+ et les anions diffusibles A^- se trouvent à des concentrations inégales de part et d'autre de la membrane : ceci entraîne déjà une ddp par des mécanismes que nous reverrons.

- 4 La ddp est accentuée par le fonctionnement des « pompes ioniques ». Ce sont des protéines spécialisées, comme la Na-K-ATPase. Celle-ci, en rompant la liaison du P terminal de la molécule d'ATP, récupère un quantum d'énergie qui lui permet de transférer 3 Na^+ vers l'extérieur de la membrane contre 2 K^+ vers l'intérieur. La perte

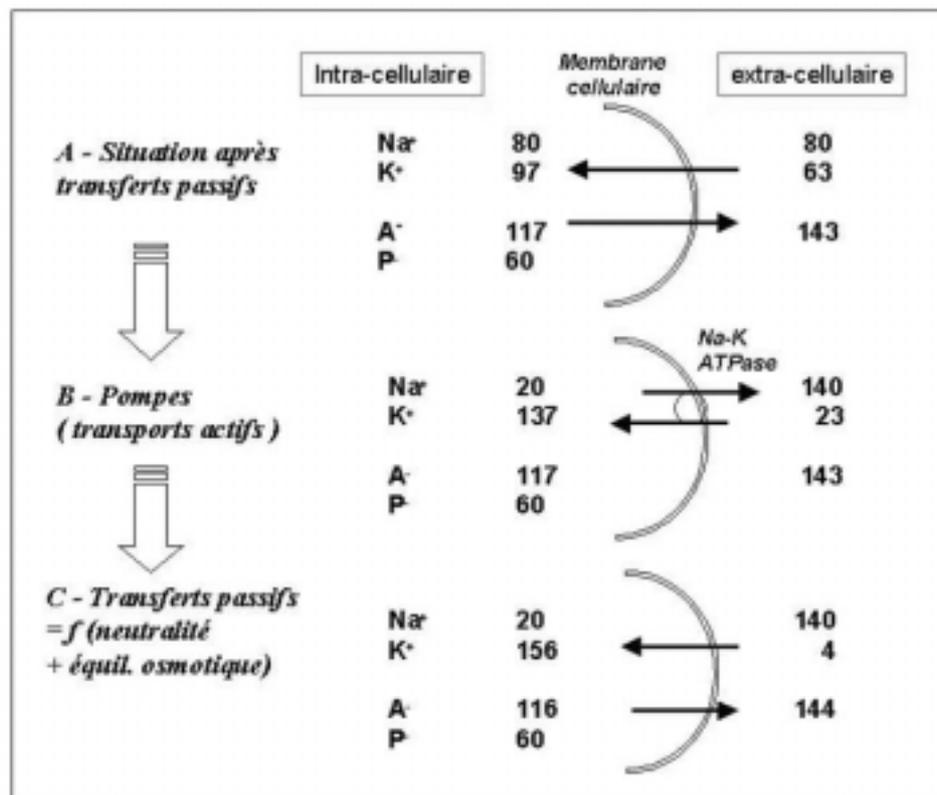


Fig. 1. Des différences de concentration (en meq/l) de différents ions sont engendrées de part et d'autre de la membrane cellulaire des neurones en raison : (A) des transferts passifs d'anions diffusibles A^- et de potassium K^+ pour compenser la non diffusibilité des protéines P^- ; (B) de transferts actifs liés à l'activité des pompes comme la Na-K-ATPase ; (C) de corrections passives pour respecter la neutralité électrique de chaque compartiment et l'équilibre osmotique. (Seuls les ions les plus importants sont représentés).

d'une charge positive par la cellule entraîne un nouveau rééquilibrage osmotique et électrique par des mouvements appropriés de K^+ et Cl^- .

5 La membrane lipidique de la cellule est comparable à l'isolant d'un condensateur : très peu perméable aux ions, elle sépare des charges de sens opposé qui s'attirent mutuellement. Les protéines anioniques fréquemment collées à la face interne de la membrane plasmique, exercent une attraction sur les charges positives externes. Ainsi est généré un vecteur de potentiel transmembranaire dont la tête positive est dirigée vers l'extérieur (fig. 2). Dans les milieux liquidiens

intra- et extracellulaires, les sels (KCl , $NaCl$, $NaHCO_3$...) se dissocient spontanément en un cation et un anion, mais ceux-ci restent attirés l'un vers l'autre par leur liaison de covalence. Toute différence de concentration d'un ion de part et d'autre de la membrane (ex: K^+ int : 155 mMol/l, K^+ ext : 14 mMol/l) tend à entraîner cet ion à traverser la membrane en direction du secteur où il est le moins concentré (vers l'extérieur pour le K^+). Le même raisonnement montre que Cl^- (Cl^- int : 4 mMol/l ; Cl^- ext : 100 mMol/l) est entraîné vers la face interne de la membrane. Il en résulte à nouveau un vecteur de potentiel

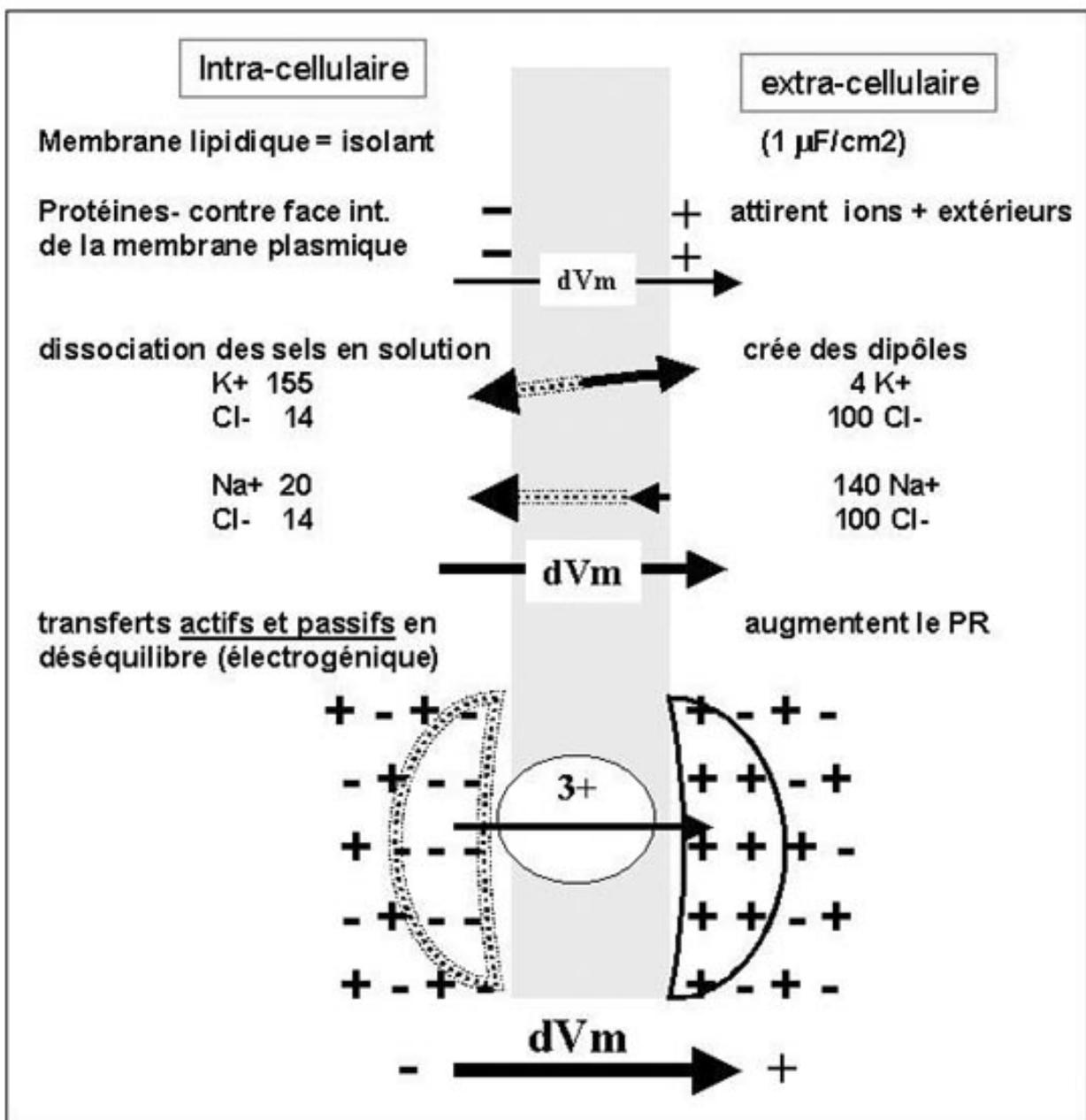


Fig. 2. Les gradients de concentration ionique (cf fig. 1) créent à travers la membrane cellulaire des champs de potentiel dont la somme est le potentiel de repos (PR).

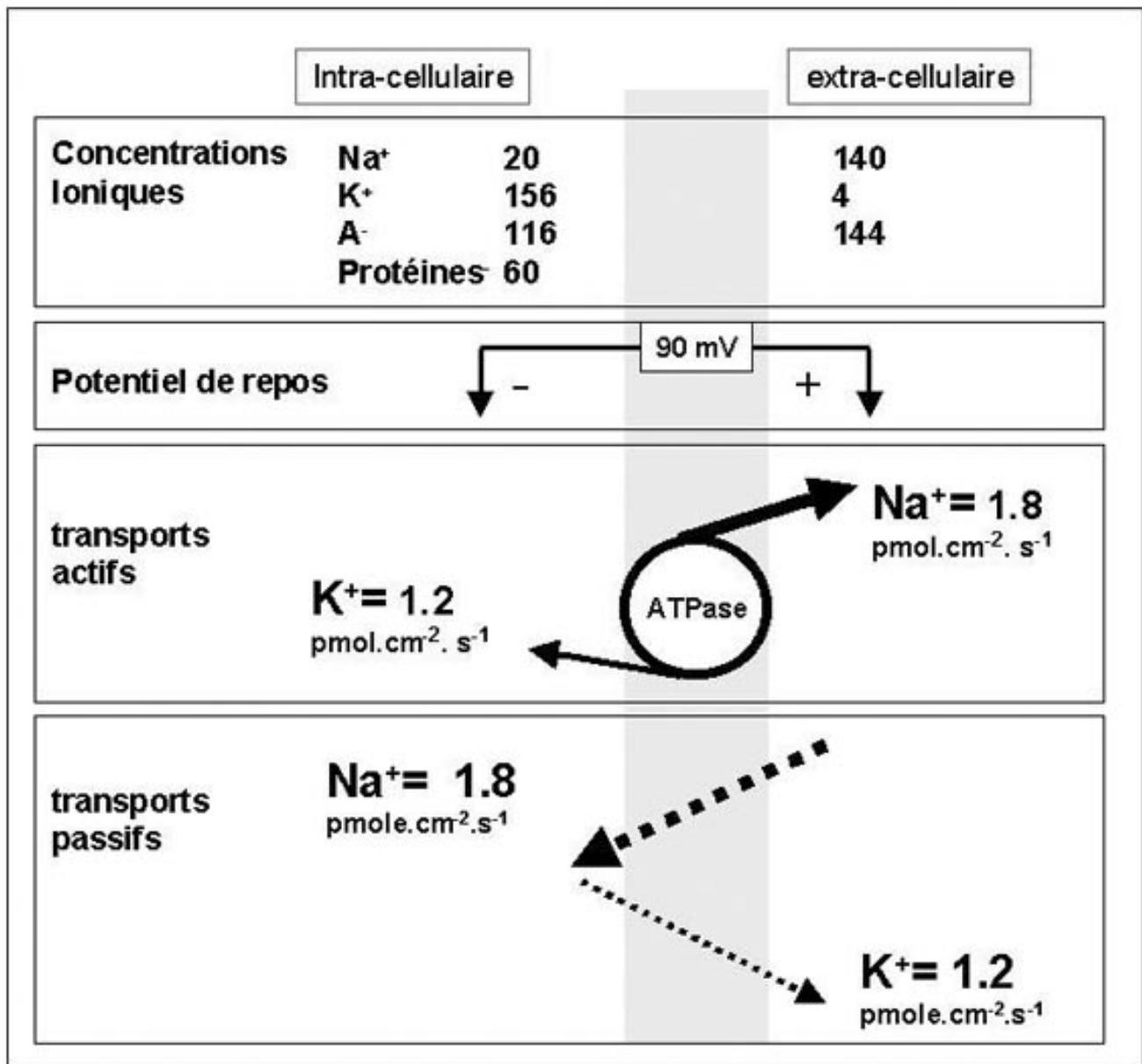


Fig. 3. Dans une cellule nerveuse au repos, les pompes compensent exactement les transferts passifs d'ions et le potentiel de repos est maintenu stable.

orienté vers l'extérieur. La dissociation du NaCl fournit deux ions qui sont tous les deux entraînés vers l'intérieur, mais le Cl⁻ traverse 14 fois plus rapidement la membrane que le Na⁺ (cf 6) : ceci crée à nouveau un vecteur de potentiel orienté vers la face externe de la membrane. Enfin, tout transport déséquilibré de charges électriques, comme l'expulsion de 3 Na⁺ contre l'entrée de 2 K⁺ par la pompe Na-K-ATPase, accentue la ddp trans-membranaire. L'ensemble de ces phénomènes contribue à créer une disparité des charges de part et d'autre de la membrane cellulaire responsable du potentiel de repos.

6 Cette ddp est en permanence menacée par des mouvements passifs d'ions traversant la membrane cellulaire grâce à des protéines-canaux

« de fuite ». La perméabilité de ces canaux (ou conductance, en Siemens, inverse d'une résistance) peut aller d'une valeur relative de 100 pour K⁺ ou Cl⁻, à 7 pour Na⁺ et moins encore pour d'autres ions comme Ca⁺⁺ ou HCO₃⁻. Ces mouvements dépendent à la fois des différences de concentration de chaque ion dans les milieux intra-et extracellulaires, et de la ddp trans-membranaire. Ils ne cessent que si la ddp est égale au « potentiel d'équilibre » E_q pour l'ion considéré. Par exemple, dans une cellule nerveuse dont le PR est de -90 mV, le Cl⁻ (E_qCl⁻ = -84 mV) a tendance à sortir de la cellule (*driving force* 6 mV), mais il sera poussé à y entrer si la cellule est dépolarisée à -80 mV (*driving force* 4 mV). Toujours avec un PR de -90 mV, le K⁺ tend à sortir de

la cellule ($E_{qK^+} = -97 \text{ mV}$) et le Na^+ à entrer ($E_{q\text{Na}^+} = +45 \text{ mV}$, *driving force* 135 mV !). Mais ces mouvements incessants de charges électriques à travers la membrane sont de faible débit, en particulier parce que le niveau du PR est établi au voisinage du E_q pour les ions les plus perméants, K^+ et Cl^- . Ils sont facilement compensés par la rotation des pompes Na-K-ATPases qui renvoient Na^+ vers l'extérieur et ramènent K^+ vers l'intérieur de la cellule. Les ions étant osmoactifs (ils demeurent dissous et ne se déplacent qu'entourés d'une couronne de molécules d'eau), les flux ioniques incessants vers le milieu intracellulaire et hors de la cellule entraînent des courants d'eau et permettent l'entrée des aliments et la sortie des déchets : toute la vie de la cellule est conditionnée par ces passages d'ions à travers la membrane.

7 *Les neurones des nerfs périphériques ont un PR très stable.* Ce qui sous-entend que l'activité des Na-K-ATPases et celle d'autres pompes et échangeurs compensent exactement les flux passifs spontanés des diverses espèces ioniques, de sorte que dans l'axone au repos la somme des courants entrants et sortants est nulle (fig. 3). Encore faut-il que le métabolisme cellulaire, la glycolyse, le cycle de Krebs, et le fonctionnement des mitochondries, soient en mesure d'approvisionner les pompes en ATP. Toute entrée inattendue de Na^+ dépolarise la cellule, diminue la ddp trans-membranaire, et oblige immédiatement les pompes Na-K-ATPases à une rotation accélérée; inversement, toute sortie de K^+ et toute entrée de Cl^- tend à augmenter la négativité intracellulaire et à hyperpolariser la cellule. Tout dérèglement prolongé de la pompe Na-K-ATPase (résultant d'une erreur génétique de la pompe ou d'un défaut de production d'ATP par le métabolisme cellulaire et les mitochondries) réduit l'amplitude des PA, fragilise la stabilisation du PR après une excitation, avant d'amortir puis de faire disparaître l'excitabilité cellulaire.

LA STIMULATION OUVRE DES CANAUX IONIQUES À GRANDE CONDUCTANCE

1 Dans la membrane des neurones sont incluses des protéines-canaux dont l'ouverture est commandée par les variations de ddp. *Les canaux sodium voltage-dépendants* Na_v sont des protéines trimériques, le canal étant au centre de la sous-unité α . Celle-ci est faite de 4 domaines, chacun comportant 6 traversées membranaires de la chaîne d'acides aminés (fig. 4). Elle est codée par un gène de 30.000 paires de bases sur le chromosome 17q23. La dépolarisation initiale créée par la stimulation déplace les segments centraux de la protéine, ce qui ouvre le passage à des ions

Na^+ qui envahissent le cytoplasme. Les canaux les plus sensibles s'ouvrent, avec un délai bref (0,5 ms) dès que la ddp franchit un niveau voisin de -50 mV (seuil de dépolarisation critique). L'entrée brusque de Na^+ qui en résulte provoque l'ouverture des autres canaux Na_v et rend compte de la phase ascendante rapide du PA. Le courant entrant de Na^+ cesse quand la ddp atteint $+45 \text{ mV}$ et le potentiel d'équilibre $E_{q\text{Na}^+}$ (pointe du PA). La concentration élevée de charges positives au voisinage du pore interne des canaux sodiques entraîne alors leur inactivation, et la repolarisation de la membrane provoque ensuite leur fermeture.

- 2 *Il existe plusieurs familles de canaux potassiques sensibles au voltage* K_v . Au niveau des nerfs périphériques, les plus importants sont des protéines K_v1 comportant 6 segments trans-membranaires. Les K_v1dr (*delayed rectification*) peuvent s'ouvrir dès -60 mV , mais avec un délai supérieur à 2 ms : la sortie du K^+ est donc retardée après le pic du PA (phase de repolarisation), mais elle est prolongée en raison de l'inactivation lente de ces canaux. Au niveau du collet des axones et des nœuds de Ranvier, des canaux K_vto (*transient outward*), de cinétique plus rapide, accélèrent le retour du potentiel de membrane au niveau du PR.
- 3 *Le PA peut être suivi de plusieurs oscillations de la ddp* avant que celle-ci ne se stabilise au niveau du PR. Ces corrections sont affinées par l'ouverture de canaux Ca_v voltage dépendants : l'entrée de Ca^{++} est responsable d'un post potentiel positif. Si celui-ci est trop important, le seuil de -50 mV peut à nouveau être franchi : les canaux Na_v s'ouvrent et un nouveau PA apparaît. La répétition de ce mécanisme, qui s'apparente à une mise en résonance de la membrane, conduit dans certaines affections à une décharge itérative qui peut atteindre 150 cycles/s, et qu'on observe aussi bien sur des neurones sensitifs (par exemple dans les compressions de ganglions rachidiens postérieurs par une hernie foraminale) (15, 16) que sur des motoneurones (salves à haute fréquence des neuromyotonies). Mais l'augmentation du taux de Ca^{++} dans le cytoplasme entraîne à son tour l'activation de canaux potassiques (canaux SK et BK). Dans certains neurones et dans les fibres musculaires, des canaux Chlore Cl_v participent également à stabiliser le potentiel de repos. Avec un délai plus long, les pompes Na-K-ATPases et divers échangeurs rétablissent les conditions du PR et les équilibres ioniques de chaque côté de la membrane.
- 4 *La conductance membranaire pour le sodium* peut être multipliée par 4000 par l'ouverture des canaux Na_v , et la conductance au potassium mul-

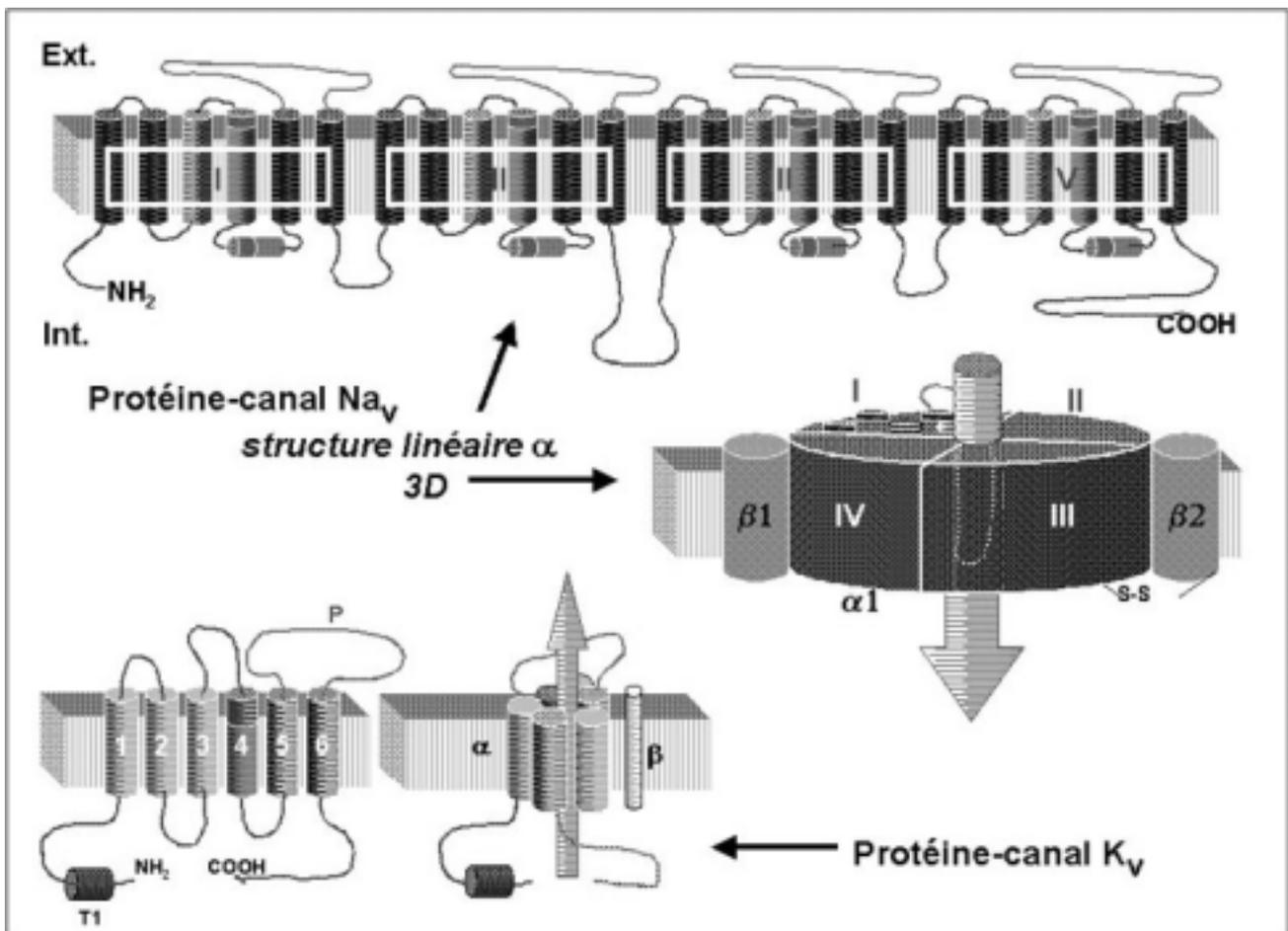


Fig. 4. Structure des canaux sodium et potassium, dont l'ouverture est commandée par le voltage.

tipliée par 100 par l'ouverture des canaux K_V . Cependant, le flux d'ions que cela entraîne perturbe assez peu la masse de charges au voisinage de la membrane, et pour peu que les pompes ne soient pas empêchées de fonctionner (e.g. par une ischémie), des trains de stimulation à 1 Hz pendant plusieurs minutes modifient peu l'excitabilité de fibres nerveuses normales. Cependant, lors de stimulations prolongées, l'activité stimulée de la pompe Na-K-ATPase peut entraîner une hyperpolarisation « post tétanisation » transitoire.

5 *L'excitabilité d'une cellule ou d'un axone est facilitée* par toute manœuvre ou condition dépolarisante qui rapproche la ddp du seuil d'excitabilité critique. Elle est diminuée par toute manœuvre ou condition hyperpolarisante qui empêche la stimulation d'amener la ddp membranaire au seuil d'ouverture des canaux Na_V . Pendant le passage du PA, la membrane est d'abord totalement inexcitable parce que les canaux sodiques sont déjà ouverts ou inactivés (phase réfractaire absolue), puis redevient progressivement excitable (phase réfractaire rela-

tive), quand la densité des charges positives accumulées sous le pore interne des canaux a pu se diluer dans le milieu intercellulaire et être compensée par un début d'ouverture des canaux K_V (fig. 5). Une légère hyperexcitabilité transitoire (phase supernormale) peut accompagner le post potentiel positif, suivie d'une phase infra-normale plus longue (17). Ces séquences temporelles (*recovery cycles*) sont explorées par les techniques de double choc.

6 *L'apparition des PA est donc pour le neurone un phénomène purement passif* : une fois atteint le seuil d'excitabilité critique (grâce à l'énergie de la stimulation), l'ouverture des premiers canaux Na_V entraîne un phénomène explosif (la dépolarisation brusque, puis la pointe du PA) qui lui-même enclenche une séquence d'ouvertures puis d'inhibitions d'une série de canaux (Na_V , K_V , Ca_V , BK,...). *La genèse des PA ne dépend donc pas de la pompe Na-K-ATPase* : l'ischémie d'un membre n'empêche pas les fibres nerveuses privées d'oxygène de demeurer excitable et de produire encore des PA pendant plusieurs dizaines de minutes. Par contre, c'est l'activité de la

pompe qui garantit l'amplitude des PA : d'une part, elle maintient (à -90 mV par exemple) le niveau du PR grâce au transport déséquilibré de 3 Na⁺ contre 2 K⁺; d'autre part, elle contrôle le potentiel d'équilibre pour le Na⁺, lequel détermine (à +45 mV) la pointe du PA. Dans l'exemple choisi, l'amplitude des PA (135 mV du PR à la pointe) est directement reliée à l'activité de la Na-K-ATPase.

**LES DÉRÈGLEMENTS D'EXCITABILITÉ
RELÈVENT DE MÉCANISMES MULTIPLES**

1 Une fibre nerveuse périphérique saine est caractérisée par un PR extrêmement stable (écart quadratique moyen du bruit inférieur à 1 mV) et des PA de grande amplitude (100 à 140 mV). Le rapport signal / bruit est donc très favorable (6 à 7 bits, 40 à 42 db) et les troubles de la génération des signaux sont clairement, pour l'ensemble des nerfs périphériques, du domaine de la pathologie.

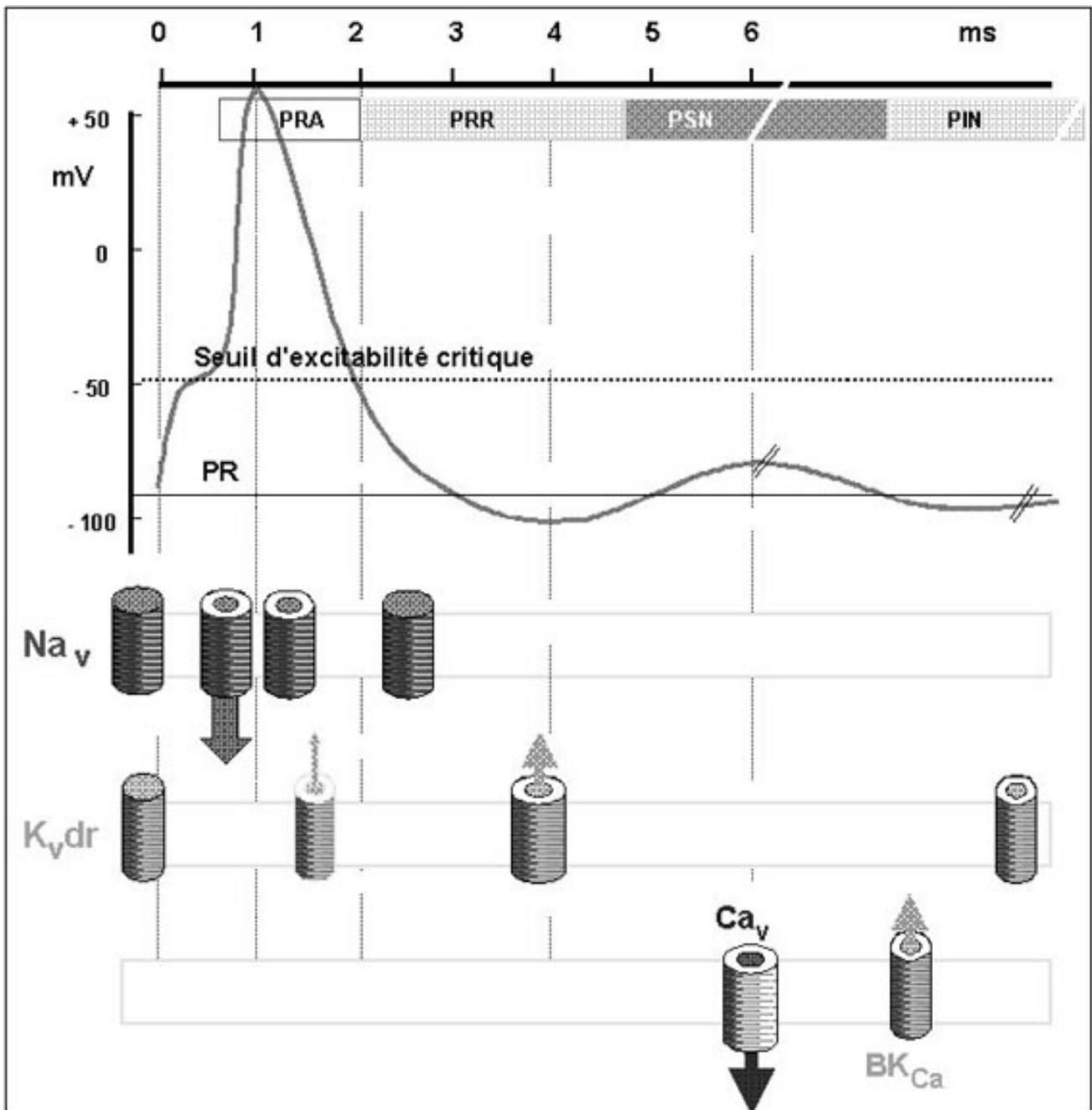


Fig. 5. Dynamique des canaux responsables du potentiel d'action et des post-potentiels, et variations concomitantes d'excitabilité du neurone. PRA : phase réfractaire absolue ; PRR : phase réfractaire relative ; PSN : phase supernormale ; PIN : phase infranormale. Ces 2 dernières phases peuvent s'étendre sur 10 à 100 ms, selon les cellules explorées.

Mais la cause peut être anatomique (perte de neurones, par exemple) ou fonctionnelle (défaut de contrôle membranaire, bloc de conduction...).

- 2 *Une hypoexcitabilité* totale des fibres nerveuses afférentes entraîne une anesthésie tactile, proprioceptive, douloureuse ou végétative, selon le type de fibres concernées. Une hypoexcitabilité modérée se traduit par des paresthésies, un engourdissement, des troubles de la sensibilité thermique. L'hypoexcitabilité des fibres motrices provoque une paralysie, ou une simple parésie du territoire moteur correspondant.
- 3 *Une inexcitabilité totale* peut résulter de l'absence d'un contingent de fibres nerveuses, comme dans l'insensibilité congénitale à la douleur. Beaucoup plus fréquemment, on la constate distalement à une section ou à une compression aiguë ischémique de troncs nerveux : les membranes des fibres nerveuses sont alors progressivement dépolarisées par les fuites ioniques et l'arrêt des pompes. Des notions exposées plus haut, on peut déduire qu'une hypoexcitabilité plus modérée résulte de toute situation entraînant une *hyperpolarisation membranaire ou un défaut de conductance pour les cations dépolarisants*. Les causes peuvent être génétiques ou métaboliques mais aussi dysimmunitaires (13). Dans le syndrome de Guillain et Barré, le blocage des canaux Na_v et Ca_v entraîne une inexcitabilité et des blocs de conduction au niveau des zones où la densité de ces canaux est maximale : collet des axones, terminaisons présynaptiques (11). Un phénomène semblable (blocage des canaux Ca_v par des anticorps) rend compte de l'hypoexcitabilité présynaptique des motoneurones et des parésies dans le syndrome de Lambert-Eaton. Toutefois, les mécanismes d'une hypoexcitabilité peuvent être plus indirects et plus complexes. Ainsi, une hyperkaliémie favorise l'entrée passive de K^+ dans la cellule (dépolarisation), laquelle maintient inactivés les canaux Na_v (18). Elle empêche aussi la sortie de K^+ , retarde la repolarisation, maintient ainsi la cellule dépolarisée, et prévient toute nouvelle réexcitation, entraînant finalement une hypoexcitabilité.
- 4 *Les situations d'hyperexcitabilité* des fibres sensibles se traduisent par des dysesthésies (fourmillements, douleurs en éclairs), et l'hyperexcitabilité des fibres motrices par des activités spontanées anormales (fasciculations, salves, activité continue). Elles résultent de conditions dépolarisantes, ou d'une augmentation de conductance de la membrane aux cations dépolarisants. Elles peuvent relever de causes génétiques, comme dans les myotonies congénitales ou les ataxies épisodiques, mais sont bien plus souvent la conséquence de lésions des fibres nerveuses ou des gaines de myéline. Ces lésions génèrent des

« fuites » ioniques membranaires qui rendent le PR instable. Spontanément ou sous l'effet d'une irritation locale, le seuil d'excitabilité critique de la membrane est facilement atteint. Un PA isolé ou des salves apparaissent alors sur les fibres motrices en dénervation-réinnervation (fasciculations, crampes). Des décharges plus ou moins prolongées peuvent de la même manière affecter des fibres sensibles du tact (fourmillements, prurit), ou les fibres des voies de la douleur (rage dentaire, sciatalgie) (16).

DE L'EXCITABILITÉ D'UNE FIBRE NERVEUSE À L'EXCITABILITÉ D'UN TRONC NERVEUX

- 1 *Le travail de J. Bergmans* (5) concerne l'étude de motoneurones stimulés au niveau du nerf médian ou du nerf ulnaire, la réponse étant enregistrée en surface des éminences thénar ou hypothénar. Une intensité de stimulation lentement croissante et la constatation d'une réponse « tout ou rien » permet de sélectionner *la réponse d'un unique motoneurone*. Cette méthode ne permet de tester que les unités motrices lentes, de plus bas seuil. Elle est par ailleurs pratiquement inapplicable à l'étude des fibres sensibles. Enfin plusieurs sites de stimulation et de réception sont nécessaires pour étudier un nombre significatif de fibres nerveuses motrices.
- 2 *Les techniques de poursuite de seuil (threshold tracking techniques)* proposées par Bostock *et al.* (7) consistent à stimuler *un tronc nerveux* jusqu'à obtenir 40 ou 50 % de la réponse évoquée maximale; puis à étudier les variations d'intensité nécessaires pour maintenir ce « seuil 40 % » lors de différentes manipulations sur le nerf : étude de la réfractorité après un simple choc maximal ou après 1 minute de téτανisation supramaximale ; électrotonus dépolarisant ou hyperpolarisant ; ischémie ; calcul de la charge de courant en fonction de la durée du choc.
- 3 Mais peut-on passer sans précaution des mesures d'excitabilité de fibres nerveuses isolées aux résultats obtenus en stimulant globalement un tronc nerveux ?

Il faut garder présentes à l'esprit les remarques et limitations suivantes :

On ne stimule pas directement les fibres nerveuses, comme on peut le faire chez l'animal en extériorisant et disséquant les fascicules d'un nerf. Chez l'homme, le courant de stimulation délivré en surface de la peau doit traverser l'interface électrodes-peau, puis les plans cutanés et sous-cutanés avant d'atteindre le nerf. Même si l'on choisit de n'étudier que les troncs les plus

accessibles et les plus superficiels, *la peau filtre et modifie la forme et l'énergie du choc stimulant*. D'un tronc nerveux à l'autre et d'un sujet à l'autre, l'importance et la diversité des tissus situés entre la stimulation et le nerf (graisse, œdème, vaisseaux, aponévroses ou tendons) introduisent une atténuation plus ou moins grande de l'intensité, de la latence, et de la durée des courants atteignant réellement le nerf, surtout aux basses intensités de stimulation. Ceci rend compte en partie de la fluctuation de la probabilité de décharge d'une fibre au voisinage du seuil, phénomène déjà constaté par Bergmans (5). Pour un tronc nerveux, il en résulte une dispersion des résultats qui ne relève pas des propriétés des fibres elles-mêmes.

Lorsqu'on stimule des fibres myélinisées, le seuil le plus bas devrait être constaté pour les fibres de plus gros diamètre, donc celles qui ont la plus grande vitesse de conduction. Bergmans encore (5) a bien montré qu'il n'en est rien quand on stimule un tronc nerveux, et que les plus bas seuils ne correspondent pas généralement aux motoneurones qui produisent les réponses de plus faible latence. En fait, la stimulation est souvent portée sur les extrémités des nerfs, quand les axones des motoneurones se sont déjà dispersés en branches terminales de plus petit diamètre. Le paramètre le plus important qui détermine alors l'ordre de recrutement semble correspondre à la localisation et l'orientation de ces branches dans le champ de courant (19). Autrement dit, *on stimule d'abord les fibres et les fascicules les plus superficiels* et les plus proches des électrodes, avant que le courant de stimulation n'atteigne des branches et des faisceaux plus profondément situés dans le tronc du nerf (fig. 6).

DE L'EXCITABILITÉ D'UN AXONE À CELLE D'UN NEURONE OU D'UNE SYNAPSE

Quand on stimule un nerf moteur et que l'on enregistre la réponse d'un muscle, on ne teste pas seulement l'excitabilité des motoneurones, mais aussi la transmission de l'excitation à travers les jonctions neuro-musculaires, la réponse des récepteurs nicotiniques, et l'excitabilité des membranes para-jonctionnelles des fibres musculaires. Ceci explique en partie les durées prolongées des phases supranormales et infra-normales dans ces conditions de test. C'est particulièrement le cas lors d'expérimentations qui modifient sensiblement le fonctionnement des fibres musculaires (froid, ischémie, activation prolongée). Dans un nerf lésé ou pathologique, seules les branches terminales des motoneurones connectées à des jonctions restées saines

sont susceptibles de répondre. Il faut donc prendre quelques précautions avant de rapporter les mesures effectuées à des variations d'excitabilité des seuls axones des fibres motrices.

La plupart des troncs nerveux comporte à la fois des fibres sensibles et des fibres motrices. Or les techniques courantes d'étude de l'excitabilité s'intéressent surtout aux fibres motrices et plus rarement aux afférents cutanés (20-22). Par ailleurs, lors de stimulations de longue durée ou lors d'une ischémie prolongée, les messages envoyés vers la moelle et les centres par les fibres afférentes peuvent modifier l'excitabilité de leurs propres axones et celle des motoneurones par des voies réflexes ou des *influences modulatrices neurochimiques*. Il serait alors abusif d'interpréter comme des dérégulations purement membranaires et axonales locales des canaux ou des pompes, des modifications dont le mécanisme peut être beaucoup plus complexe. L'excitabilité des axones dépend aussi et peut-être surtout des informations, des modulations et des influences que les neurones reçoivent aussi bien au niveau de leurs corps cellulaires et de leurs dendrites (neuromédiateurs variés se liant à de multiples récepteurs) qu'au niveau de leurs synapses terminales (grâce aux phénomènes de recapture par exemple).

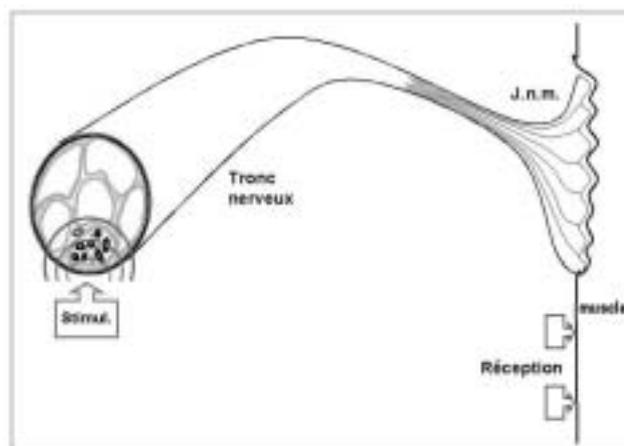


Fig. 6. La stimulation d'un tronc nerveux avec des chocs électriques d'intensité croissante (stimul) atteint d'abord les fibres les plus superficielles, qui ne sont pas obligatoirement celles de plus gros diamètre, ni intrinsèquement les plus excitables. De plus, si la réponse est enregistrée au niveau d'un muscle, ce n'est pas seulement l'excitabilité des fibres nerveuses motrices qui est explorée, mais également celle des jonctions neuro-musculaires (jnm) et celle des fibres musculaires.

CONCLUSION

Il n'est donc pas si simple de comprendre les mécanismes qui rendent compte des propriétés excitables des cellules nerveuses. Il est encore

plus compliqué d'évaluer les anomalies d'excitabilité d'un tronc nerveux et de mettre en évidence les causes de ces dérèglements au niveau membranaire et moléculaire. Les méthodes électrophysiologiques proposées récemment, comme les techniques de poursuite de seuil, sont théoriquement séduisantes, mais seront-elles plus performantes et plus utiles *en pratique* que les mesures anciennes de rhéobase et de chronaxie ? Les données rappelées dans les lignes ci-dessus ont pour but d'aider la compréhension et la discussion de leurs résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bourguignon G. — La chronaxie chez l'homme. Masson, Paris, 1923.
2. Lopicque L. — L'excitabilité en fonction du temps. PUF, Paris, 1926
3. Kugelberg E, Skoglund CR. — Responses of single human motor units to electrical stimulation. *J Neurophysiol*, 1946, **9**, 391-398.
4. Bergmans J. — The physiology of single human nerve fibers, University of Louvain Ph D. Thesis, Vander, Louvain, 1970.
5. Bergmans J. — Physiological observations on single human nerve fibers. In : Desmedt J Eds., New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Karger, Basel, 1973, **2**, 89-127.
6. Bostock H, Bergmans J. — Post-tetanic excitability changes and ectopic discharges in a human motor axon. *Brain*, 1994, **117**, 913-928.
7. Bostock H, Baker M, Grafe P, et al. — Changes in excitability and accommodation of human motor axons following brief periods of ischemia. *J Physiol (London)*, 1991, **441**, 513-535.
8. Bostock H, Cikurel K, Burke D. — Threshold tracking techniques in the study of peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 1998, **21**, 137-158.
9. Kiernan MC, Burke D, Andersen K, et al. — Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve*, 2000, **23**, 399-409.
10. Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CS, et al. — Membrane properties in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*, 2001, **124**, 2439-2447.
11. Kuwabara S, Ogawara K, Sung JY, et al. — Differences in membrane properties of axonal and demyelinating Guillain-Barré syndromes. *Ann Neurol*, 2002, **52**, 180-187.
12. Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CS, et al. — Abnormalities of axonal excitability are not generalized in each multifocal neuropathy. *Muscle Nerve*, 2002, **26**, 769-776.
13. Kiernan MC, Guglielmi JM, Kaji R, et al. — Evidence for membrane hyperpolarisation in multifocal motor neuropathy with conduction block. *Brain*, 2002, **125**, 664-675.
14. Cappelen-Smith C, Lin CS, Burke D. — Activity dependent hyperpolarisation and impulse conduction in motor axons in patients with carpal tunnel syndrome. *Brain*, 2003, **126**, 1001-1008
15. Newton RA, Bingham S, Case PC, et al. — Dorsal root ganglion neurons show increase expression of the calcium channel alpha2-delta1 subunit following partial sciatic nerve injury. *Brain Res Mol*, 2001, **95**, 1-8.
16. Song XJ, Vizcarra C, Xu DS, et al. — Hyperalgesia and neural excitability following injuries to central and peripheral branches of axons and somata of dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol*, 2003, **89**, 2185-2193.
17. McIntyre CC, Richardson AG, Grill WM. — Modeling the excitability of mammalian nerve fibers : influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol*, 2002, **87**, 995-1006.
18. Kiernan MC, Walters RJ, Andersen KV, et al. — Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarisation due to hyperkalemia. *Brain*, 2002, **125**, 1366-1378.
19. Knaflitz M, Merletti R, De Luca CJ. — Interference of motor unit recruitment order in voluntary and electrically elicited contractions. *J Appl Physiol*, 1990, **68**, 1657-1663.
20. Burke D, Mogyoros I, Vagg R, et al. — Temperature dependence of excitability indices of human cutaneous afferents. *Muscle Nerve*, 1999, **22**, 51-60.
21. Kiernan MC, Lin CS, Andersen KV, et al. — Clinical evaluation of excitability measures in sensory nerve. *Muscle Nerve*, 2001, **24**, 883-892.
22. Lin CS, Grooskreutz J, Burke D. — Sodium channel function and the excitability of human cutaneous afferents during ischaemia. *J Physiol*, 2002, **538**, 435-446.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur P. Guihéneuc, Laboratoire des Explorations Fonctionnelles, CHU Hôtel-Dieu, F-44035 Nantes Cedex 01. E-mail : pierre.guiheneuc@chu-nantes.fr