

Apports des modèles animaux dans la compréhension de la dysfonction des muscles respiratoires

G. Gayan-Ramirez^{1,2}, M. Decramer²

Les muscles respiratoires, au même titre que les muscles squelettiques, ont une certaine plasticité et sont donc capables d'adapter leur fonction en modifiant leur structure selon les changements environnementaux ou face à une maladie. Pour ce faire, les différents éléments constituant les muscles au niveau moléculaire subissent des altérations qui en retour affectent la fonction musculaire. Le stimulus provoquant les altérations musculaires peut être physiologique, pathologique ou traumatique. Les changements au niveau de la structure cellulaire du muscle et de sa fonction sont observés au niveau des propriétés contractiles (masse musculaire, dimension et proportion des différentes fibres musculaires, longueur et nombre de sarcomères, isoformes des chaînes lourdes de myosine), de sa densité capillaire et de son contenu métabolique (production d'énergie, contenu en mitochondrie, contenu en enzymes oxydatifs et glycolytiques et niveau de leur activité). Ces changements sont causés par l'altération de l'expression de certains gènes musculaires, notamment les facteurs de croissance et les facteurs de transcription.

L'objectif de la présente synthèse est de présenter des données sur les adaptations et altérations de la fonction des muscles respiratoires observées sur des modèles expérimentaux et d'éventuellement les comparer aux données observées chez les patients. Le modèle d'emphysème a été choisi à cause de la richesse des données disponibles aussi bien des données fonctionnelles, structurelles que cellulaires. Par ailleurs, diverses thérapies ont été examinées dans ce modèle et seront également décrites dans cette synthèse.

Modèles expérimentaux d'emphysème

Il existe différentes manières d'induire un emphysème chez l'animal mais dans cette synthèse, seules les données obtenues par instillation intratrachéale d'élastase seront décrites. En effet, le développement d'un emphysème après instillation d'élastase est bien établi, le degré des altérations



¹ Chargé de Recherche du Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen (FWO-Vlaanderen)

² Laboratoire des muscles respiratoires, Laboratoire de pneumologie, Onderwijs en Navorsing, Katholieke Universiteit, Leuven, Belgique.

Correspondance : G. Gayan-Ramirez, Laboratoire des Muscles Respiratoires, Onderwijs en Navorsing, bus 706, Herestraat 49, B - 3 0 0 0 Leuven, Belgique
ghislaine.gayan-ramirez@med.kuleuven.ac.be

pathologiques et fonctionnelles dépendent de la dose instillée et sont visibles 6 semaines après l'instillation. Les modèles expérimentaux ont été développés principalement chez le rat ou le hamster.

Micropiquement, ce type d'emphysème est caractérisé par une destruction progressive de l'architecture élastique pulmonaire ainsi qu'un élargissement et une distorsion des alvéoles. Ces lésions ressemblent à l'emphysème panlobulaire décrit chez l'homme (déficience en alpha-1 antitrypsine) mais diffère de l'emphysème centrilobulaire décrit chez les fumeurs en ce sens que les altérations observées au niveau de la paroi des voies aériennes sont nettement moins prononcées. D'un point de vue fonctionnel, l'emphysème expérimental induit par instillation intratrachéale d'élastase est associé à une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle, à une majoration de la compliance pulmonaire, et à des anomalies de la configuration géométrique du diaphragme telles qu'un aplatissement ou même une inversion de la courbure diaphragmatique. Le développement de cet emphysème expérimental s'associe à une hypoxémie avec ou sans hypercapnie et à une hypertrophie du ventricule droit prévenue par adjonction d'oxygène.

Emphysème et distension pulmonaire

Une conséquence importante de la distension pulmonaire qui caractérise l'emphysème sévère est le raccourcissement du diaphragme à la capacité résiduelle fonctionnelle, c'est à dire le volume pulmonaire auquel il doit travailler. Théoriquement, ceci pourrait placer le diaphragme sur une portion moins favorable de sa courbe tension-longueur (fig. 1). En fait, grâce au modèle expérimental d'emphysème, on sait que le diaphragme s'adapte à ce raccourcissement chronique puisque la taille des sarcomères à la longueur optimale (longueur du muscle pour laquelle la tension maximale est développée) mais surtout le nombre de sarcomères en série, diminuent [1]. Le

nombre total de sarcomères est par ailleurs inversement proportionnel à la valeur de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) [1]. De même, la longueur optimale est inversement proportionnelle à la CRF [1]. En conséquence, la courbe tension-longueur du diaphragme de l'animal emphysémateux est entièrement déplacée vers la gauche [1-3] (fig. 1), la longueur optimale étant déplacée vers une longueur plus courte [1, 2, 4-8]. La longueur des fibres diaphragmatiques mesurées *in situ* est également réduite [3, 9]. Ainsi, la relation entre la longueur optimale et la longueur opérationnelle (la longueur du diaphragme à la CRF) est conservée en cas de distension pulmonaire chronique. Il semblerait que ceci soit également le cas chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) comme le suggère le fait que ces patients sont capables de générer à un volume pulmonaire donné une pression négative inspiratoire maximale plus grande que les sujets normaux [10]. De plus, chez les patients emphysémateux, une adaptation de la longueur diaphragmatique compatible avec une perte de sarcomères est également observée [11, 12].

Le modèle expérimental d'emphysème démontre que si l'emphysème altère la position tension-longueur du diaphragme costal et diminue sa longueur optimale, ce n'est pas le cas du diaphragme crural ni des muscles parasternaux intercostaux qui subissent la distension pulmonaire chronique sans pour autant s'adapter [13]. Cette absence d'adaptation est peut être inadaptée ou peut simplement refléter que le diaphragme crural et les muscles parasternaux intercostaux ne sont pas affectés autant que le diaphragme costal par la distension pulmonaire.

Au niveau des muscles abdominaux (muscles expiratoires), le modèle expérimental d'emphysème révèle que la longueur des fibres musculaires, mais aussi le nombre de sarcomères, sont réduits dans le transverse de l'abdomen des animaux emphysémateux mais pas dans le cas dans l'externe oblique [14].

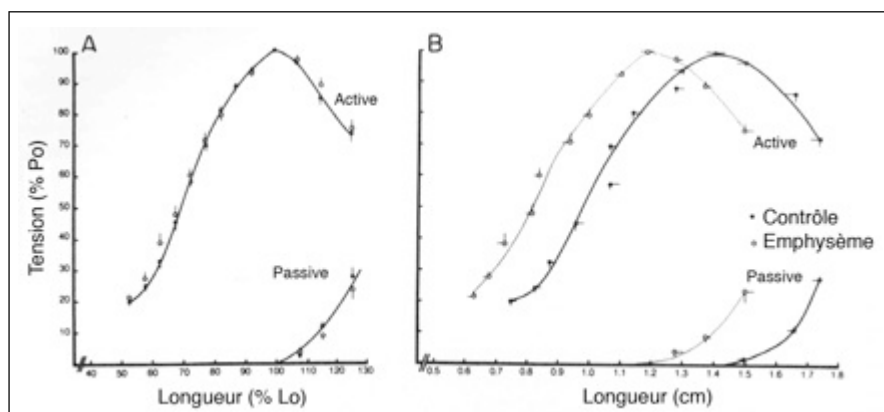


Fig. 1.

Courbe tension-longueur du diaphragme (moyenne \pm erreur standard) obtenue chez des animaux contrôles (cercles fermés) ou emphysémateux (cercles ouverts). En A, la tension est exprimée en pourcentage de la tension maximale (P_o) et la longueur en pourcentage de la longueur optimale (L_o) tandis qu'en B la longueur du faisceau diaphragmatique est exprimée en valeur absolue (d'après [1]).

Emphysème et fonction des muscles respiratoires

Afin d'éliminer les facteurs dépendant de la longueur ou de la configuration géométrique du diaphragme qui peuvent influencer sa capacité à générer une force, la tension du diaphragme est mesurée *in vitro* à sa longueur optimale. Il en va de même pour les autres muscles respiratoires dont la fonction est également étudiée *in vitro*. Dans ces conditions, les données du modèle expérimental indiquent que l'emphysème diminue la force spécifique générée par le diaphragme [1, 8], cet effet n'étant observé que si le degré d'emphysème est suffisamment élevé. Lorsque l'emphysème est sévère, la tension tétanique est également affectée [4, 7, 8]. La résistance du diaphragme à la fatigue a également été examinée *in vitro* dans ce modèle d'emphysème. Rappelons que la fatigue musculaire est une diminution de la capacité d'un muscle à générer une tension suite à une majoration de l'activité musculaire. Dans le cas du diaphragme, la résistance à la fatigue est fondamentale puisque ce muscle assure une fonction vitale et, en cas d'emphysème, il doit en plus faire face à une charge majorée de manière chronique. Les données des modèles expérimentaux sont controversées puisque certaines études rapportent que l'emphysème est associé à une résistance accrue du diaphragme à la fatigue musculaire [2, 4, 6] tandis que d'autres ne notent pas de différence avec les contrôles [15]. Chez les patients atteints de BPCO, la pression inspiratoire maximale statique ainsi que la pression oesophagienne sont réduites à la CRF [10]. De même, la pression transdiaphragmatique générée au cours de stimulation électrique [10] ou magnétique [16] des nerfs phréniques est moindre chez ces patients tandis que la fonction des muscles expiratoires semble être préservée [17]. Récemment, il a également été démontré que la force spécifique maximale développée au niveau de la fibre diaphragmatique isolée de patients atteints de BPCO était diminuée dans les isoformes lent (MHC-I) et rapide MHC-2a des chaînes lourdes de myosine comme l'était la sensibilité des myofibrilles pour le calcium [18].

In vivo, la pression transdiaphragmatique développée suite à une stimulation électrique des nerfs phréniques à un volume pulmonaire donnée est plus élevée chez les animaux emphysemateux que chez les contrôles [19]. Ceci suggère que des mécanismes compensatoires interviennent pour contrebalancer les effets délétères de la distension pulmonaire sur la contractilité et sur l'action inspiratoire du diaphragme chez les animaux emphysemateux ou les patients atteints d'emphysème.

Chez le hamster emphysemateux, le scalène est activement recruté pendant la respiration calme comme en témoigne l'activité électromyographique de ce muscle, tandis que ses propriétés contractiles et sa résistance à la fatigue ne diffèrent pas de celles des animaux contrôles [20]. En fait, le scalène fonctionne en phase avec le diaphragme pendant la

respiration calme et il acquiert ainsi un rôle de muscle inspiratoire principal. L'idée est que le scalène de part son action sur la cage thoracique (déplacement crânial du sternum et des côtes et augmentation du diamètre antéropostérieur de la cage thoracique) pourrait compenser une partie de l'impossibilité du diaphragme à assurer son rôle de muscle inspiratoire du fait de la distension pulmonaire liée à l'emphysème, et ce malgré les changements adaptatifs du diaphragme se produisant pour préserver sa fonction. Ce phénomène est d'ailleurs aussi observé chez les patients atteints de BPCO chez lesquels une augmentation de l'activité électromyographique du scalène [21] ainsi qu'une augmentation de la fréquence de décharge des muscles parasternaux et des unités motrices du scalène [22] ont été enregistrées, et ce malgré une augmentation de la commande motrice du diaphragme. Un recrutement d'autres muscles est également mis en évidence chez les patients atteints de BPCO ayant une distension pulmonaire puisque la contribution des muscles de la cage thoracique et du cou est accrue au repos et durant l'exercice [23, 24].

En ce qui concerne les muscles abdominaux, les propriétés contractiles du transverse de l'abdomen et du muscle externe oblique ne sont pas altérées par l'emphysème expérimental [25]. Par contre, la résistance à la fatigue est plus importante dans ces 2 muscles chez les animaux emphysemateux par rapport aux contrôles [25]. Chez les patients atteints de BPCO, l'activation des muscles abdominaux est fréquente et concerne principalement le transverse de l'abdomen dont le recrutement est proportionnel au degré d'obstruction bronchique [26].

Emphysème et fibres diaphragmatiques

Les propriétés fonctionnelles d'un muscle sont liées à la composition en fibres de ce muscle. Classiquement, la proportion des fibres musculaires est estimée en colorant le muscle à l'ATPase ou plus récemment par électrophorèse et/ou Western blot où les isomyosines sont séparées. Les isomyosines sont formées par l'association de 2 chaînes lourdes de myosine (MHC) et de 4 chaînes courtes (MLC) (voir synthèse [27]). Ces chaînes lourdes et courtes existent sous forme lente (MHC-I et MLC-s) et rapide (MHC-2 et MLC-f). Enfin, alors qu'il n'existe qu'une forme lente pour les chaînes lourdes (MHC-I), plusieurs isoformes lents sont décrits pour les chaînes courtes (MLC-1sa, MLC-1sb, MLC-2s). De même, plusieurs isoformes rapides existent pour les chaînes courtes (MLC-1f, MLC-2f, MLC-3f) et les chaînes lourdes (MHC-2a, MHC-2b, MHC-2x). Il n'y a pas de données disponibles quant aux altérations des chaînes courtes pendant l'emphysème.

En ce qui concerne la proportion et la dimension des fibres diaphragmatiques de l'animal emphysemateux, les données de la littérature sont complexes. Ainsi, la proportion des fibres diaphragmatiques n'est pas modifiée chez le hamster emphysemateux lorsqu'une coloration à l'ATPase est utilisée

comme technique de détection des fibres diaphragmatiques et lorsque la distinction au niveau des fibres de type II n'est pas effectuée [4]. Lorsque la distinction au sein des fibres de type II est pratiquée [6, 15], on note alors une diminution de la proportion des fibres de type IIx/b en faveur des fibres de type IIa uniquement lorsque le degré d'emphysème est sévère [6] (fig. 2). Cette adaptation des fibres diaphragmatiques vers un

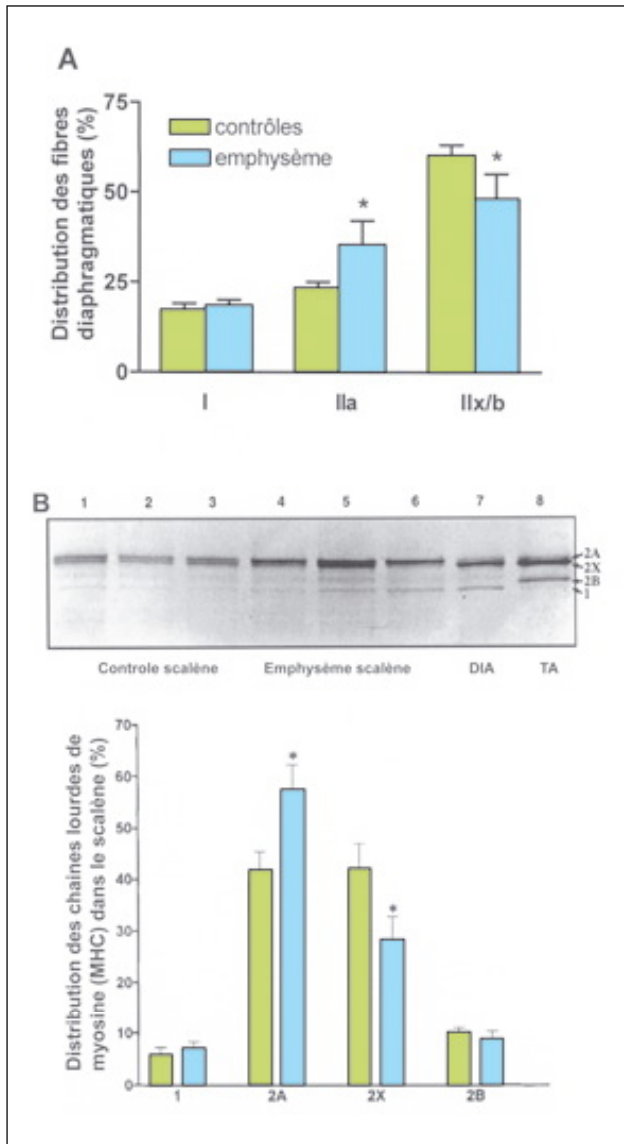


Fig. 2. Proportion des différents types de fibres (1, 2A, 2X, 2B ou IIx/b) chez des animaux contrôles (barres vertes) ou emphysémateux (barres bleues) A : dans le diaphragme et B dans le scalène où un exemple de gel est présenté au-dessus du graphe : chaque colonne correspond à un animal, DIA et TA correspondent à un exemple de données dans le diaphragme et le muscle du tibia. *p < 0,05 . (d'après [6] et [20]).

type de fibres permettant de mieux résister à la fatigue est un phénomène classique observé au niveau des muscles qui doivent faire face à une charge majorée chronique [28]. Cette adaptation est par ailleurs à appairer avec celle observée dans le diaphragme des patients atteints de BPCO où la proportion des fibres de type II diminue au profit des fibres de type I plus résistantes à la fatigue [29-31]. Ce type d'adaptation est également observée au niveau du muscle squelettique chez l'animal en réponse à une stimulation chronique [28]. Le diaphragme des patients emphysémateux sévères contient donc davantage de fibres à contraction lente, à haut potentiel oxydatif, et résistantes à la fatigue musculaire. Ce type de modification est caractéristique des adaptations observées après un entraînement d'endurance aérobie.

En ce qui concerne la dimension des fibres diaphragmatiques, les effets dépendent de la présence ou non d'une diminution de poids corporel, du degré d'emphysème (si les effets de l'emphysème sont étudiés après 3 ou 6 mois) et surtout de l'âge des animaux au moment de l'instillation d'élastase. Ainsi, dans l'étude de Farkas *et coll.*, les animaux au moment de l'instillation d'élastase étaient âgés (> 40 semaines), les effets de l'emphysème étaient étudiés 6 mois après l'instillation, et de fait le poids corporel des animaux emphysémateux était diminué et le degré d'emphysème sévère [32]. Dans ces conditions, une diminution de la surface des fibres diaphragmatiques de type II est observée [7, 32]. Une atrophie des fibres de type II proportionnelle à la valeur du poids corporel a aussi été décrite chez les patients atteints de BPCO [33]. Par contre et de façon surprenante, lorsque le poids corporel des animaux emphysémateux est identique à celui des contrôles (et que le degré d'emphysème est moindre), une hypertrophie des fibres diaphragmatiques de type II et/ou de type I dans l'emphysème est décrite [4, 5]. Cette hypertrophie n'a cependant pas de répercussion sur le poids du diaphragme alors que celui-ci était plus épais [3, 5]. Chez les patients atteints de BPCO, des résultats identiques ont été rapportés dans 2 études [34, 35]. Il a été suggéré que l'hypertrophie des fibres diaphragmatiques pourrait représenter la réponse adaptative du diaphragme aux changements de charge respiratoire et/ou de la configuration diaphragmatique auquel le diaphragme est soumis au cours de l'emphysème [3].

Il est intéressant de mentionner que les muscles intercostaux sont également affectés par l'emphysème [32]. Tandis que les muscles intercostaux internes ne présentaient aucune adaptation au niveau de la proportion ou de la dimension de leurs fibres, l'adaptation des intercostaux externes, par contre, était voisine de celle observée au niveau du diaphragme. En effet, la proportion des fibres rapides de type oxydatif augmente au dépend des fibres rapides glycolytiques, et une atrophie des fibres rapides est observée chez les animaux emphysémateux [32]. Rappelons que dans cette étude, non seulement les animaux étaient âgés au moment de l'instillation d'élastase, mais en plus les

effets de l'emphysème étaient étudiés après 6 mois, si bien que le poids corporel des animaux emphysémateux était diminué et le degré d'emphysème sévère [32]. Chez les patients atteints de BPCO, l'adaptation des muscles intercostaux internes et externes est totalement différente de celle observée au niveau du diaphragme et proche de celle observée dans le modèle expérimental d'emphysème. Ainsi, la proportion des fibres de type II augmente, cette proportion étant inversement proportionnelle au degré d'obstruction bronchique [36]. En même temps, une atrophie des fibres de type II est observée [33, 37], celle-ci étant proportionnelle à la perte de poids corporel [33].

Enfin, le scalène s'adapte à l'emphysème comme le diaphragme c'est à dire en augmentant la proportion des fibres IIa au dépend des fibres IIx [20] (fig. 2). Ceci est associé à une atrophie des fibres de type IIx et à une même tendance pour les fibres de types IIa. Aucun changement au niveau des propriétés contractiles du scalène n'était cependant reporté.

Au niveau des muscles abdominaux, les données de l'emphysème expérimental ne révèlent pas de changement dans la proportion des fibres rapides du transverse de l'abdomen et de l'externe oblique, tandis qu'une petite réduction du nombre des fibre de type I est présente dans le transverse de l'abdomen après emphysème [14]. Par ailleurs, l'emphysème est associé à une diminution de la surface des fibres rapides dans le transverse de l'abdomen tandis que dans l'externe oblique le même type d'atrophie est observée mais n'est pas statistiquement significative [14]. En conséquence de cette atrophie, l'épaisseur des 2 muscles est diminuée chez les animaux emphysémateux. Il est aussi démontré que l'épaisseur est proportionnelle au poids corporel et inversement proportionnelle au volume pulmonaire [14].

Emphysème et activité enzymatique

Les propriétés métaboliques d'un muscle sont liées à la composition en fibres de ce muscle. En effet, chaque type de fibre musculaire possède ses propres propriétés et le mélange en différentes proportions de ses fibres musculaires procure au muscle ses propriétés intrinsèques. Classiquement les fibres de type I (exprimant généralement l'isoforme MHC-I) sont des fibres lentes, dans lesquelles la concentration en myoglobine et la densité mitochondriale sont élevées. Elles ont un haut potentiel oxydatif et sont par conséquent résistantes à la fatigue. Les fibres de type IIb (exprimant l'isoforme MHC-2b) contiennent peu de myoglobine et de mitochondries, ont un potentiel glycolytique élevé et sont donc facilement fatigables. Les fibres de type IIa (contenant l'isoforme MHC-2a) sont intermédiaires. Pour évaluer le potentiel oxydatif ou glycolytique d'un muscle, le contenu en mitochondrie et la concentration d'enzymes spécifiques sont en général mesurés. La citrate synthétase (CS) et la 3-hydroxy-acyl-Co A déshydrogénase (HAD) sont représentatives de la capacité

oxydative du muscle, tandis que la lactate déshydrogénase (LDH), la phosphofruktokinase (PFK) et l'hexokinase (HK) sont caractéristiques de la capacité glycolytique du muscle.

La charge mécanique imposée chroniquement au diaphragme au cours de l'emphysème représente en quelque sorte une forme d'entraînement d'endurance. On peut donc s'attendre à déceler des adaptations de son profil métabolique allant dans le sens de celles obtenues après un entraînement d'endurance. En effet, l'activité de la citrate synthétase augmente chez le hamster emphysémateux, aussi bien au niveau du diaphragme costal que crural [32, 38] (fig. 3). De même, au sein des fibres diaphragmatiques, l'activité de la succinate déshydrogénase augmente au niveau des fibres diaphragmatiques de type I et de type II [4], et une diminution de l'activité glycolytique (phosphofruktokinase) est observée dans le diaphragme du hamster emphysémateux [32] (fig. 3). Ces changements biochimiques étaient accompagnés d'une atrophie des fibres rapides. Chez les patients atteints de BPCO, les capacités oxydatives du diaphragme semblent être mieux préservées que ses capacités glycolytiques [39-41].

Une augmentation du potentiel oxydatif est également observée au niveau des muscles intercostaux (externes et internes), comme en témoigne l'élévation de l'activité de la citrate synthétase mesurée dans ces muscles chez des animaux emphysémateux [32]. Le potentiel glycolytique de ces muscles n'était pas modifié par l'emphysème. Chez les patients atteints de BPCO, le potentiel oxydatif des muscles intercostaux est aussi augmenté [42].

Au niveau du scalène, le potentiel oxydatif est également augmenté chez les animaux emphysémateux puisque la succinate déshydrogénase est fortement augmentée [20]. Aucune donnée n'est disponible quant au contenu glycolytique du scalène chez les animaux emphysémateux.

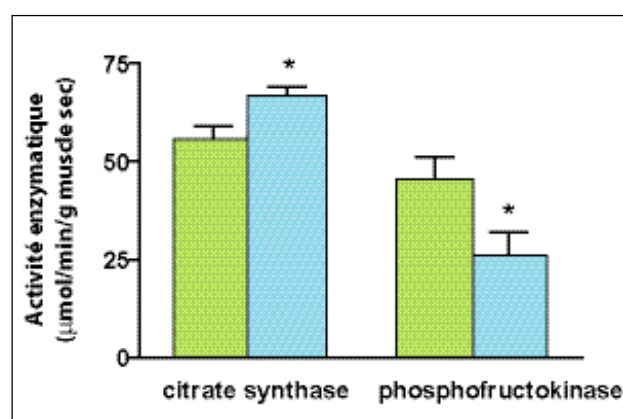


Fig. 3. Activité oxydative (citrate synthase) et glycolytique (phosphofruktokinase) du diaphragme costal chez les animaux contrôles (barres vertes) ou emphysémateux (barres bleues). Les valeurs sont les moyennes et erreur standard. * $p < 0.05$. (d'après [32]).

Emphysème et changements structuraux

Bien que le nombre et la taille des sarcomères soit altérés dans le diaphragme de l'animal emphysémateux [1], la longueur des filaments de myosine et d'actine ne change pas [43].

Le nombre de capillaires sanguins par fibre diaphragmatique est augmenté dans l'emphysème mais cette augmentation est en fait proportionnelle à l'augmentation de surface de ses fibres [4, 44]. En conséquence, la densité capillaire (c'est à dire le nombre de capillaires par surface de fibre) n'est pas altérée. La configuration des capillaires sanguins est particulièrement altérée par l'emphysème du fait de la perte de sarcomères en série. Ainsi, les capillaires sanguins sont-ils beaucoup plus longs du fait qu'ils sont sinueux et forment davantage d'anastomoses [44]. Ceci pourrait d'une part faciliter la diffusion et l'extraction de l'oxygène et d'autre part réduire l'étirement au niveau du lit capillaire à volume pulmonaire bas, minimalisant ainsi le rétrécissement de la lumière capillaire [44]. Chez les patients atteints de BPCO, le nombre de capillaires sanguins dans le diaphragme augmente proportionnellement avec la gravité de la maladie, de façon telle qu'une relation entre le nombre de capillaires sanguins et le VEMS est présente [45]. Dans les muscles intercostaux externes de ces patients le même phénomène est observé [46].

Emphysème et expression génique

Bien que l'emphysème induise une adaptation du diaphragme vers un profil plus lent, l'expression protéique des pompes SERCA (pompe à calcium du réticulum endoplasmique) dans le diaphragme du rat emphysémateux ne change pas [47]. Les pompes SERCA ont pour rôle de repomper le calcium du cytoplasme vers le réticulum endoplasmique au cours de la contraction musculaire. Elles jouent un rôle fondamental dans la relaxation musculaire. Il faut rappeler que le temps de relaxation du diaphragme n'est pas altéré chez les animaux emphysémateux, ce qui est compatible avec le fait que l'expression des pompes SERCA ne change pas.

Les effets de l'emphysème sur les facteurs de transcription ont été récemment étudiés dans le diaphragme du hamster emphysémateux. Les facteurs myogéniques de transcription (MyoD, myogénine, myf-5, MRF4) sont des protéines appartenant à la famille bHLH (*basic helix-loop-helix*). Ces facteurs sont exclusivement exprimés dans le muscle squelettique et stimulent la myogénèse. Ces protéines sont capables de moduler la transcription de gènes musculaires et interviennent ainsi dans l'adaptation du muscle [48, 49]. Le facteur myogénique de transcription MyoD est principalement exprimé dans les muscles rapides tandis que la myogénine est surtout exprimée dans les muscles lents [50-52]. De fait, il a été suggéré que la diminution du rapport MyoD/myogénine pourrait jouer un rôle décisif dans la transition phénotypique

des fibres musculaires d'un profil rapide vers un profil lent [50, 51, 53]. Dans le cas de l'emphysème expérimental, une diminution du rapport MyoD/myogénine était effectivement observée dans le diaphragme des animaux emphysémateux [54]. Cette diminution résultait d'une réduction de l'ARNm de la MyoD et d'une augmentation de l'ARNm de la myogénine. Cette diminution du rapport MyoD/myogénine fut interprétée comme une cause potentielle de la transition phénotypique vers un profil plus lent observée dans le diaphragme des animaux emphysémateux. Dans la même étude, l'expression des protéines Id (Id-1, Id-2, Id-3, Id-4) était également examinée. Ces protéines appartiennent également à la famille bHLH (*basic helix-loop-helix*) mais à l'inverse des facteurs myogéniques de transcription, elles inhibent la transcription et donc la myogénèse [55, 56]. Le taux d'ARNm des protéines Id-1 et Id-2 était diminué dans le diaphragme des animaux emphysémateux [54], ce qui pourrait faciliter l'adaptation du diaphragme à la surcharge à laquelle il est chroniquement soumis durant l'emphysème.

Emphysème et sous-alimentation

La sous-alimentation est une complication majeure chez les patients emphysémateux, elle augmente dramatiquement la morbidité et la mortalité de ces patients. Les effets de 6 semaines de sous-alimentation ont été examinés chez le hamster emphysémateux [57]. La diminution de la longueur optimale du diaphragme était toujours présente même lorsque l'emphysème était combiné à une sous-alimentation [57]. L'emphysème combiné à une sous-alimentation ne modifiait pas la diminution de force spécifique du diaphragme induit par l'emphysème seul mais par contre, cette combinaison supprimait l'amélioration de la résistance à la fatigue observée au niveau du diaphragme chez les hamsters emphysémateux [57]. Une atrophie de tous les types de fibres diaphragmatiques et plus particulièrement des fibres de type II était induite par la combinaison emphysème et sous-alimentation [57]. L'augmentation de l'activité de la succinate déshydrogénase induite par l'emphysème était également présente quand celui-ci était combiné à une sous-alimentation [57]. Une augmentation du nombre de capillaires sanguins par fibre diaphragmatique mais aussi par surface de fibre était provoquée par la sous-alimentation associée à l'emphysème alors que l'emphysème seul n'induisait qu'une augmentation du nombre de capillaires sanguins par fibre diaphragmatique [57].

Emphysème et thérapie

Traitement médicamenteux

L'administration de corticostéroïdes est fréquente chez les patients souffrant d'emphysème. La myopathie induite par

les corticostéroïdes est un effet secondaire de ce type de traitement et semble se développer davantage avec les corticostéroïdes fluorés qu'avec les non fluorés même à des doses modérées. Ainsi, le traitement de longue durée de hamsters emphysémateux avec des doses basses de méthylprednisolone (corticostéroïde non fluoré) s'associe à une diminution additionnelle de la force diaphragmatique et à une atrophie supplémentaire des fibres de type IIa, en plus de l'atrophie des fibres de type IIx aussi présente dans l'emphysème seul [7]. Le traitement de ces animaux emphysémateux sous méthylprednisolone avec de la nandrolone decanoate aboutit à la restauration de la tension en secousse unique à une valeur normale tandis que la tension tétanique atteint une valeur similaire de celle obtenue chez l'animal emphysémateux. De plus, la nandrolone abolit l'atrophie des fibres contenant les isoformes MHC-IIa et MHC-IIx causée par la méthylprednisolone [7]. Une autre étude a montré que l'administration d'IGF-I pendant 4 semaines à des animaux emphysémateux traités avec du triamcinolone (un corticostéroïde fluoré) préservait le diaphragme de l'atrophie (masse musculaire et surface de fibres inchangées) induite par celui-ci [58].

Le traitement d'animaux emphysémateux avec du clenbutérol pendant 12 semaines restaure la force spécifique du diaphragme à des valeurs normales et provoque une augmentation de la surface de toutes les fibres diaphragmatiques [15].

Entraînement

Le diaphragme tout comme les autres muscles squelettiques peut être entraîné, il est même possible d'entraîner spécifiquement le diaphragme. Une étude a démontré que des rats normaux respirant contre une charge inspiratoire croissante durant 9 semaines développent une hypertrophie de leur diaphragme, caractérisée par une augmentation de la surface des fibres de type II [59]. Chez l'animal emphysémateux, un entraînement spécifique du diaphragme n'a jamais été tenté. Un entraînement d'endurance où l'animal emphysémateux devait courir 1h/jour, 7 jours/semaine pendant 20 semaines n'affectait pas la fonction diaphragmatique [2]. Toutefois, l'atrophie sélective des fibres rapides était prévenue par l'entraînement d'endurance qui induisait également une hypertrophie des fibres lentes [32].

Plus récemment, un entraînement d'endurance du même type (15 min/jour sur un tapis incliné de 5°, 5 jours/semaines, 12 semaines) confirmait que la fonction diaphragmatique n'était pas améliorée après entraînement chez les hamsters emphysémateux, excepté pour la tension tétanique qui recouvrait des valeurs normales [8]. Cette étude démontrait par ailleurs que l'emphysème provoquait du stress oxydant qui n'était pas résorbé par l'entraînement. Il faut rappeler que les muscles squelettiques produisent des radicaux libres de l'oxygène au repos et ceux-ci augmentent lorsque le

muscle se contracte activement [60, 61]. Bien que ces substances soient nécessaires au fonctionnement contractile du muscle [62], une surproduction de ces éléments regroupée sous le terme de stress oxydant s'accompagne d'une altération de la production de force. Des mécanismes de défense anti-oxydant protègent les muscles des effets délétères des radicaux libres de l'oxygène. Le glutathion est certainement l'anti-oxydant le plus important des muscles squelettiques et l'élévation de son oxydation est considérée comme un marqueur du stress oxydant [63]. Par conséquent, la production de stress oxydant dans le diaphragme au cours de l'emphysème peut être un des éléments contribuant à l'altération de la fonction diaphragmatique.

Chirurgie de réduction de volume pulmonaire

La chirurgie de réduction de volume pulmonaire en tant que thérapie est une technique amplement utilisée chez certains patients emphysémateux sévères. Il semblerait que l'amélioration subjective ressentie par les patients après l'opération soit liée à l'amélioration de la fonction des muscles inspiratoires [64]. En effet, il a été démontré que les pressions maximales générées par les muscles inspiratoires augmentent après chirurgie de réduction de volume pulmonaire [65, 66]. Des modèles animaux ont donc été développés afin de déterminer si la fonction diaphragmatique ainsi que ses propriétés intrinsèques étaient améliorées après une telle intervention.

La longueur optimale du diaphragme qui diminue chez les animaux emphysémateux est allongée après chirurgie de réduction de volume pulmonaire [6, 9]. Ce phénomène est également observé chez les patients emphysémateux après chirurgie de réduction de volume pulmonaire [67]. Ces modifications de longueur optimale sont proportionnelles aux modifications de CRF [68]. Alors que la longueur des sarcomères n'en est pas modifiée, une augmentation significative du nombre de sarcomères en série est décrite après chirurgie de réduction de volume pulmonaire [69], soulignant ainsi que la perte de sarcomères observée chez l'animal emphysémateux est réversible. En conséquence, la courbe tension-longueur du diaphragme se retrouve déplacée vers des longueurs plus longues [9]. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire n'exerce toutefois aucun effet sur la résistance du diaphragme à la fatigue associée à l'emphysème [6]. Bien qu'une telle intervention réduise la distension pulmonaire diminuant ainsi la charge imposée au diaphragme, aucune altération de la proportion des fibres diaphragmatiques n'est induite [6]. De fait, la persistance de la résistance du diaphragme à la fatigue musculaire après chirurgie de réduction de volume pulmonaire pourrait s'expliquer par le fait que cette dernière ne modifie pas la transition des fibres de type IIx/b vers les fibres de type IIa plus résistantes à la fatigue musculaire. L'étirement passif du diaphragme, qui survient après la chirurgie de réduction de volume pulmonaire, provoque des dommages au niveau du

sa røle mme diaphragmatique particulièr ement marqu es un jour après la chirurgie, et s'atténuant après 4 jours [70]. Une augmentation protéinique de l'IGF-I diaphragmatique est présente 4 jours après la chirurgie et se situe au niveau des fibres diaphragmatiques de type IIa et I [70]. De plus, l'expression du variant d'épissage de l'IGF-I dont l'expression est stimulée par l'étirement musculaire est fortement augmentée dans le diaphragme des animaux emphysemateux 4 jours après la chirurgie de réduction de volume pulmonaire [70]. Cette étude est particulièr ement intéressante car elle suggère que l'étirement aigu des fibres musculaires survenant après la chirurgie de réduction de volume pulmonaire entra ene des dommages aux fibres musculaires. Ce stimulus mécanique serait en fait un processus indispensable pour aboutir à une restructuration des fibres diaphragmatiques lorsque la distension pulmonaire diminue.

Conclusion

Les données du modèle expérimental d'emphysème montrent que le diaphragme subit des adaptations au cours de l'emphysème. Ces adaptations se situent principalement au niveau de ses fibres musculaires. En effet, celles-ci perdent des sarcomères en série pour préserver la relation tension-longueur du diaphragme. Par ailleurs, le profil phénotypique du diaphragme se déplace vers un profil plus lent tant au niveau de la proportion des fibres que de leur contenu enzymatique. De fait le diaphragme devient plus résistant à la fatigue. Pour compenser la perte de sarcomères en série, la configuration des capillaires sanguins est modifiée de façon à faciliter la diffusion et l'extraction de l'oxygène. Enfin, l'expression génique de certaines protéines musculaires est altérée dans le but de faciliter l'adaptation du diaphragme à la surcharge chronique auquel il doit faire face.   noter que les autres muscles respiratoires présentent aussi des adaptations plus ou moins marquées selon le type de muscle. Une partie des adaptations observées dans l'emphysème expérimental a été retrouvée au niveau des muscles respiratoires des patients emphysemateux.

Références

- 1 Farkas GA, Roussos C : Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomere adaptability. *J Appl Physiol* 1983 ; 54 : 1635-40.
- 2 Farkas GA, Roussos C : Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. *J Appl Physiol* 1982 ; 53 : 1263-72.
- 3 Supinski GS, Kelsen SG : Effect of elastase-induced emphysema on the force-generating ability of the diaphragm. *J Clin Invest* 1982 ; 70 : 978-88.
- 4 Lewis MI, Zhan WZ, Sieck GC : Adaptations of the diaphragm in emphysema. *J Appl Physiol* 1992 ; 72 : 934-43.
- 5 Kelsen SG, Wolanski T, Supinski GS, Roessmann U : The effect of elastase-induced emphysema on diaphragmatic muscle structure in hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 330-4.
- 6 Marchand E, De Leyn P, Gayan-Ramirez G, Palecek F, de Bock V, Dom R, Decramer M : Lung volume reduction surgery does not improve diaphragmatic contractile properties or atrophy in hamsters with elastase-induced emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1052-7.
- 7 van Balkom RH, De kh u ijzen PN, van der Heijden HF, Folgering HT, Franssen JA, van Herwaarden CL : Effects of anabolic steroids on diaphragm impairment induced by methylprednisolone in emphysematous hamsters. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 1062-9.
- 8 Heunks LM, Bast A, van Herwaarden CL, Haenen GR, Dekhuijzen PN : Effects of emphysema and training on glutathione oxidation in the hamster diaphragm. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 2054-61.
- 9 Shrager JB, Kim DK, Hashmi YJ, Lankford EB, Wahl P, Stedman HH, Levine S, Kaiser LR : Lung volume reduction surgery restores the normal diaphragmatic length-tension relationship in emphysematous rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 121 : 217-24.
- 10 Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F : Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 917-23.
- 11 Cassart M, Pettiaux N, Genevois PA, Paiva M, Estenne M : Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 504-8.
- 12 Bellemare F, Couture J, Cordeau MP, Leblanc P, Lafontaine E : Anatomic landmarks to estimate the length of the diaphragm from chest radiographs: effects of emphysema and lung volume reduction surgery. *Chest* 2001 ; 120 : 444-52.
- 13 Kelsen SG, Sexauer WP, Mar dini IA, Criner GJ : The comparative effects of elastase-induced emphysema on costal and crural diaphragm and parasternal intercostal muscle contractility. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 168-73.
- 14 Thomas AJ, Arnold JS, Simhai B, Kelsen SG : Structure of abdominal muscles in the hamster: effect of elastase-induced emphysema. *J Appl Physiol* 1987 ; 63 : 1665-70.
- 15 van der Heijden HFM, Dekhuijzen PNR, Folgering H, Ginsel LA, van Herwaarden CLA : Long-term effects of clenbuterol on diaphragm morphology and contractile properties in emphysematous hamsters. *J Appl Physiol* 1998 ; 85 : 215-22.
- 16 Polkey MI, Ky roussis D, Hamnegard C-H, Mills GH, Green M, Moxham J : Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1310-7.
- 17 Morrison NJ, Richardson J, Dunn L, Pardy RL : Respiratory muscle performance in normal elderly subjects and patients with COPD. *Chest* 1989 ; 95 : 90-4.
- 18 Ottenheim CAC, Heunks LM, Degens H, Dekhuijzen PN : Impaired contractility of diaphragm single muscle fibers in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : A241.
- 19 Civen A, Supinski GS, Kelsen SG : Functional adaptation of diaphragm to chronic hyperinflation in emphysematous hamsters. *J Appl Physiol* 1986 ; 60 : 225-31.
- 20 Fournier M, Lewis MI : Functional, cellular, and biochemical adaptations to elastase-induced emphysema in hamster medial scalene. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 1327-37.
- 21 De Troyer A, Peche R, Yernault JC, Estenne M : Neck muscle activity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 41-7.
- 22 Gandevia SC, Leeper JB, McKenzie DK, De Troyer A : Discharge frequencies of parasternal intercostal and scalene motor units during breathing in normal and COPD subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 622-8.

- 23 Martínez FJ, Couser JL, Celli BR : Factors influencing ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 276-82.
- 24 Montes de Oca, Rassulo J, Celli BR : Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1284-9.
- 25 Arnold JS, Thomas AJ, Kelsen SG : Contractile properties of expiratory abdominal muscles: effect of elastase-induced emphysema. *J Appl Physiol* 1987 ; 62 : 2314-9.
- 26 Ninane V, Rypens F, Yernault JC, De Troyer A : Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 146 : 16-21.
- 27 Pette D, Staron RS : Cellular and molecular diversities of mammalian skeletal muscle fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990 ; 116 : 1-76.
- 28 Booth FW, Thomason DB : Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev* 1991 ; 71 : 541-85.
- 29 Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B : Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1799-806.
- 30 Mercadier JJ, Schwartz K, Schiaffino S, Wisniewsky C, Ausoni S, Heimbürger M, Marrash R, Pariente R, Aubier M : Myosin heavy chain gene expression changes in the diaphragm of patients with chronic lung hyperinflation. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : L527-L534.
- 31 Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, Mei L, Daoud M, Watchko J, Rubinstein N, Levine S : Developmental myosin heavy chains in the adult human diaphragm: coexpression patterns and effect of COPD. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 1446-56.
- 32 Farkas GA, Roussos C : Histochemical and biochemical correlates of ventilatory muscle fatigue in emphysematous hamsters. *J Clin Invest* 1984 ; 74 : 1214-20.
- 33 Hughes RL, Katz H, Sahgal V, Campbell JA, Hartz R, Schields TW : Fiber size and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1983 ; 44 : 321-8.
- 34 Ishikawa S, Hayes JA : Functional morphometry of the diaphragm in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1973 ; 198 : 135-8.
- 35 Scott KWM, Hoy J : The cross-sectional area of diaphragmatic muscle fiber in emphysema, measured by an automated image analysis system. *J Pathol* 1976 ; 120 : 121-8.
- 36 Gea J, Orozco-Levi M, Aguar C, Felez M, Sauleda J, Pastó M : Adaptive changes concerning the type of fibres and isoforms of myosin in the external intercostal muscle of COPD patients. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1605.
- 37 Campbell JA, Hughes RL, Sahgal V, Frederiksen J, Schields TW : Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980 ; 122 : 679-86.
- 38 Mattson JP, Poole DC : Pulmonary emphysema decreases hamster skeletal muscle oxidative enzyme capacity. *J Appl Physiol* 1998 ; 85 : 210-4.
- 39 Sanchez J, Bastien C, Medrano G, Riquet M, Derenne JP : Metabolic enzymatic activities in the diaphragm of normal men and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984 ; 20 : 535-40.
- 40 Levine S, Gregory C, Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, Rubinstein N, Dudley G : Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic fibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 2002 ; 92 : 1205-13.
- 41 Gea J, Felez M, Carmona MA, Felez M, Palomeque J, Broquetas J : Oxidative capacity is preserved but glycolytic activity is reduced in the diaphragm of severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : A579.
- 42 Sanchez J, Brunet A, Medrano G, Debesse B, Derenne JP : Metabolic enzymatic activities in the intercostal and serratus muscles and in the latissimus dorsi of middle-aged normal men and patients with moderate obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988 ; 1 : 376-83.
- 43 Poole DC, Lieber RL, Mathieu-Costello O : Myosin and actin filament lengths in diaphragms from emphysematous hamsters. *J Appl Physiol* 1994 ; 76 : 1220-5.
- 44 Poole DC, Mathieu-Costello O : Effect of pulmonary emphysema on diaphragm capillary geometry. *J Appl Physiol* 1997 ; 82 : 599-606.
- 45 Orozco-Levi M, Gea J, Aguar C, Felez M, Jimenez-Fuentes MA, Broquetas J : Changes in the capillary content in the diaphragm of COPD patients: a sort of muscle remodelling? *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : A298.
- 46 Jimenez-Fuentes MA, Gea J, Aguar MC, Minguela J, Lloreta J, Felez M, Broquetas J : Densidad capilar y función respiratoria en el músculo intercostal externo. *Arch Bronchoneumol* 1999 ; 35 : 471-6.
- 47 Kim DK, Zhu J, Kozyak BW, Burkman JM, Rubinstein NA, Lankford EB, Stedman HH, Nguyen T, Levine S, Shrager JB : Myosin heavy chain and physiological adaptation of the rat diaphragm in elastase-induced emphysema. *Respir Res* 2003 ; 4 : 1.
- 48 Edmondson DG, Olson EN : Helix-loop-helix proteins as regulators of muscle specific transcription. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 755-8.
- 49 Murray C, McCaw PS, Vaessin H, Caudy M, Jan LY, Jan YN, Cabrera CV, Buskin JN, Hauschka SD, Lassar AB, et al. : Interactions between heterologous helix-loop-helix proteins generate complexes that bind specifically to a common DNA sequence. *Cell* 1989 ; 58 : 537-44.
- 50 Voytik SL, Przyborski M, Badylak SF, Konieczny SF : Differential expression of muscle regulatory factor genes in normal and denervated adult rat hindlimb muscles. *Dev Dyn* 1993 ; 198 : 214-24.
- 51 Hughes SM, Taylor JM, Tapscott SJ, Gurley CM, Carter WJ, Peterson CA : Selective accumulation of MyoD and myogenin mRNAs in fast and slow adult skeletal muscle is controlled by innervation and hormones. *Development* 1993 ; 118 : 1137-47.
- 52 Hughes SM, Chi M-MY, Lowry OH, Gundersen K : Myogenin induces a shift of enzyme activity from glycolytic to oxidative metabolism in transgenic mice. *J Cell Biol* 1999 ; 145 : 633-42.
- 53 Mozdziak PE, Greaser ML, Schultze E : Myogenin, MyoD, and myosin heavy chain isoform expression following hindlimb suspension. *Aviat Space Environ Med* 1999 ; 70 : 511-6.
- 54 Reynders V, Marchand E, Gayan-Ramirez G, De Leyn P, Verhoeven G, Decramer M : Alterations in gene expression in hamster diaphragm after emphysema and lung volume reduction surgery. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 1-8.
- 55 Langlands K, Yin X, Anand G, Prochownik EV : Differential interactions of Id proteins with basic-helix-loop-helix transcription factors. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 19785-93.
- 56 Ben Ezra R, Davis RL, Lockshon D, Turner DL, Weintraub H : The protein Id: a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins. *Cell* 1990 ; 61 : 49-59.
- 57 Lewis MI, Monn SA, Zhan WZ, Sieck GC : Interactive effects of emphysema and malnutrition on diaphragm structure and function. *J Appl Physiol* 1994 ; 77 : 947-55.
- 58 Fournier M, Huang ZS, Li H, Da X, Cercek B, Lewis MI : Insulin-like growth factor I prevents corticosteroid-induced diaphragm muscle atrophy in emphysematous hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 ; 285 : R34-R43.

- 59 Bisschop A, Gayan-Ramirez G, Rollier H, Gosselink R, Dom R, de Bock V, Decramer M : Respiratory muscle training induces fiber hypertrophy in rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1583-9.
- 60 Kolbeck RC, She ZW, Callahan LA, Nosek TM : Increased superoxide production during fatigue in the perfused rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 140-5.
- 61 Reid MB, Haack KE, Franchek KM, Valberg PA, Kobzik L, West MS : Reactive oxygen in skeletal muscle I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol* 1992 ; 73 : 1797-804.
- 62 Reid MB, Shoji T, Moody MR, Entman ML : Reactive oxygen in skeletal muscle II. Extracellular release of free radicals. *J Appl Physiol* 1992 ; 73 : 1805-9.
- 63 Asensi M, Sastre J, Pallardo FV, Lloret A, Lehner M, Garcia-de-la Asuncion J, Vina J : Ratio of reduced to oxidized glutathione as indicator of oxidative stress status and DNA damage. *Methods Enzymol* 1999 ; 299 : 267-76.
- 64 Marchand E, Gayan-Ramirez G, De Leyn P, Decramer M : Physiological basis of improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema: where are we? *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 686-96.
- 65 Teschler H, Stamatis G, El-Raouf Farhat AA, Meyer FJ, Costabel U, Konietzko N : Effect of surgical lung volume reduction on respiratory muscle function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1779-84.
- 66 Laghi F, Jubran A, Topeli A, Fahey PJ, Garrity ER Jr, Arcidi JM, de Pinto DJ, Edwards LC, Tobin MJ : Effect of lung volume reduction surgery on neuromechanical coupling of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 475-83.
- 67 Lando Y, Boiselle PM, Shade D, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Criner GJ : Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm length in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 796-805.
- 68 Marchand E, Gayan-Ramirez G, De Leyn P, Decramer M : Bases physiologiques des effets de la chirurgie de réduction de volume pulmonaire : apports de son application à un modèle animal d'emphysème. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 539-48.
- 69 Shrager JB, Kim DK, Hashmi YJ, Stedman HH, Zhu J, Kaiser LR, Levine S : Sarcomeres are added in series to emphysematous rat diaphragm after lung volume reduction surgery. *Chest* 2002 ; 121 : 210-5.
- 70 Lewis MI, Fournier M, Da X, Li H, Mosenifar Z, McKenna RJ Jr, Cohen AH : Short-term influences of lung volume reduction surgery on the diaphragm in emphysematous hamsters. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 753-9.

