

Les muscles respiratoires sont-ils des muscles squelettiques comme les autres ?

M. Hayot

Bien que l'on puisse reconnaître de nombreuses fonctions aux poumons, leur rôle principal car vital est d'assurer les échanges gazeux avec le sang circulant. Les mouvements de gaz, de l'air ambiant vers les surfaces d'échanges alvéolaires et vice-versa, sont initiés par les muscles respiratoires. Les muscles respiratoires sont des muscles striés squelettiques dont la structure et les caractéristiques fonctionnelles ne permettent pas a priori de les distinguer des autres muscles striés tels que les muscles périphériques des membres ou ceux du tronc. Cependant, leur fonction spécifique qui leur impose un travail continu, phasique, tout au long de la vie, en fait des muscles singuliers. En effet, si l'on s'intéresse au principal muscle inspiratoire, le diaphragme, on peut lui reconnaître des modalités d'activation uniques par rapport aux autres muscles squelettiques. Lorsque l'on évalue la période où un muscle donné est activé et celle où le muscle est inactif, on peut établir le pourcentage de temps d'activation. Chez l'animal, ce pourcentage varie entre ~2 % pour le long extenseur des doigts et ~14 % pour le muscle soléaire, et atteint dans les plupart des espèces ~45 % pour le diaphragme [1]. Il est donc très facile de comprendre que les muscles respiratoires sont considérés comme des muscles hautement spécialisés et devant faire preuve d'une grande capacité d'adaptation au niveau cellulaire. Cette spécialisation cellulaire et cette plasticité feront l'objet de la présente synthèse. Pour illustrer ces deux notions, nous avons choisi, parmi les très nombreux travaux disponibles en physiologie et physiopathologie humaine et animale, deux phénomènes complémentaires :

- l'adaptation des unités motrices phréniques d'un diaphragme soumis à différentes situations. Dans ce cas les travaux sur l'inactivité du diaphragme seront plus spécifiquement cités [1] ;

- l'adaptation des cellules musculaires proprement dites dont nous traiterons en particulier des effets d'une augmentation de la charge en pathologie humaine [2].



Service Central de Physiologie Clinique, C.H.U. Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

Correspondance : M Hayot, Service Central de Physiologie Clinique – E.A. 701, C.H.U. Arnaud de Villeneuve – Av, Doyen G Giraud, 34295 Cedex 5, Montpellier.
m-hayot@chu-montpellier.fr

Le lecteur trouvera, cependant, dans la littérature médicale récente plusieurs travaux ou revues sur des aspects tout aussi intéressants du fonctionnement spécifique des muscles respiratoires tels que les relations entre muscles respiratoires et radicaux libres [3], les particularités des calcium ATPases [4] ou des ponts actine-myosine [5, 6] dans les muscles respiratoires, complémentaires à ces deux notions de spécialisation et de plasticité des muscles respiratoires [1, 2], qui ont été la base notre revue.

Particularité des muscles respiratoires à l'échelon de l'unité motrice

Le contrôle neuro-moteur du diaphragme et des autres muscles respiratoires, repose comme pour les autres muscles squelettiques, sur des unités fonctionnelles dont l'élément de base est l'unité motrice. Cette unité motrice est composée d'un motoneurone phrénique et de l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. Les propriétés des différentes populations d'unités motrices phréniques sont particulièrement importantes car elles vont déterminer les caractéristiques fonctionnelles du diaphragme qui peut être soumis à un très grand nombre de comportements moteurs. En effet, les unités motrices du diaphragme peuvent avoir de grandes différences en terme de réponses mécaniques et de résistance à la fatigue, plus facilement étudiées chez l'animal [1, 7, 8]. Ceci s'explique par la grande variété de structure et de fonction des constituants de cette unité motrice : motoneurones phréniques, jonctions neuro-musculaires et fibres musculaires elles-mêmes.

Classification et hétérogénéité des unités motrices

L'hétérogénéité d'aspect des unités motrices est certainement le reflet d'un continuum des propriétés structurales et fonctionnelles. Cependant, la classification des unités motrices distingue actuellement quatre types, au moins chez l'animal dont les données actuelles sont le plus souvent issues. Cette classification basée sur des caractéristiques de réponse mécanique et de résistance à la fatigue, a ainsi été récemment rappelée [1], (*fig. 1*) : 1) le type à contraction lente, résistantes à la fatigue (*Type S*, pour *Slow* dans la dénomination anglo-saxonne) ; 2) le type à contraction rapide, résistantes à la fatigue (*Type FR*, pour *fast-resistant*) ; 3) le type à contraction rapide, de résistance intermédiaire à la fatigue (*Type Fint*, pour *fast-intermediate*) ; 4) le type à contraction rapide et fatigable (*Type FF*, pour *fast-fatigable*). Cette classification suit généralement celle des différents types de fibres musculaires striées squelettiques que nous reprendrons plus loin, basée sur les caractéristiques histo-chimiques des fibres ou sur l'expression des chaînes lourdes de myosine (MHC ; pour *Myosin Heavy Chain* dans la

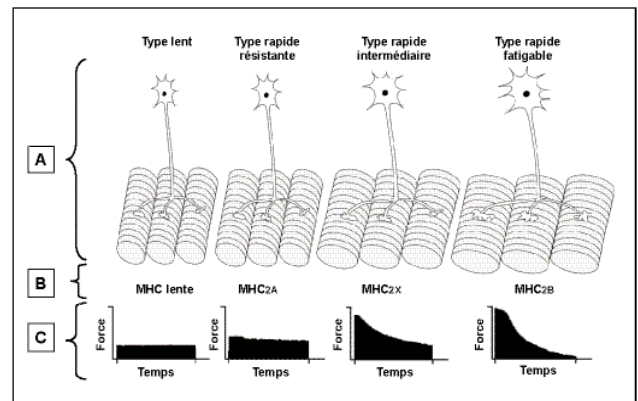


Fig. 1.

(A) Les différentes unités motrices du diaphragme sont caractérisées par (B) leur composition en isoformes de chaînes lourdes de myosine (MHC) et par (C) leurs caractéristiques contractiles et de résistance à la fatigue. (D'après [1], modifié, avec permission).

dénomination anglo-saxonne) : 1) type I (MHCslow) ; 2) type IIa (MHC 2A) ; 3) type IIb (MHC 2B) et 4) type IIx (MHC 2X) [1].

L'hétérogénéité des unités motrices vaut aussi bien pour leurs aspects structuraux que leur propriétés électrophysiologiques. Dans un même pool de motoneurones phréniques on peut effectivement constater des différences d'excitabilité, de vitesse de conduction du potentiel d'action selon la taille du motoneurone ou le type d'unité motrice auquel il appartient. Classiquement les motoneurones des unités motrices de Type FF sont de diamètre plus grand, moins excitables et ont une plus grande vitesse de conduction que les autres types d'unités motrices. Par contre, au sein d'une même unité motrice, toutes les fibres musculaires ont une remarquable homogénéité structurale et fonctionnelle. Ceci se traduit par des caractéristiques biochimiques et mécaniques très proches pour toutes les fibres musculaires d'une même unité motrice, expliquant ainsi la parfaite adéquation fonctionnelle entre un motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve. De nombreuses raisons ont été invoquées pour expliquer cette adéquation entre un motoneurone et sa cellule cible. Le phénotype d'une unité motrice pourrait être génétiquement déterminé et orienté tôt lors du développement embryonnaire. Cependant, il semble désormais bien établi que la communication entre la cellule nerveuse et la cellule musculaire est un facteur déterminant majeur du maintien et du remodelage des unités motrices [1]. Cette communication pourrait passer par l'activité électrique nerveuse, par des messagers chimiques provenant soit du motoneurone soit des fibres musculaires [9], mais également de nombreux facteurs externes à l'unité motrice [1], tels que la charge externe, le débit sanguin musculaire, la pression partielle locale en oxygène ou l'accumulation locale de métabolites.

Plasticité des unités motrices. L'importance de ces relations structure-fonction des unités motrices a particulièrement été démontrée au niveau du diaphragme par les travaux du groupe de Gary Sieck de la *Mayo Medical School* (Rochester, Minnesota, USA). Ces travaux ont certainement été inspirés des études princeps de Buller et collaborateurs qui ont initié dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle un domaine majeur en physiologie neuro-musculaire, la plasticité musculaire [10, 11]. En effet, le concept selon lequel les motoneurones ont une influence majeure sur les caractéristiques contractiles et métaboliques des fibres musculaires qu'ils innervent, est basé sur les expériences d'innervation croisée. Buller *et coll.* avaient en effet montré qu'un muscle rapide réinnervé par des fibres nerveuses destinées à un muscle lent, développait des caractéristiques de muscle lent [10]. La preuve que cette interaction cellule nerveuse – cellule musculaire cible au niveau du diaphragme, a plus tard été apportée chez l'animal, grâce à des expérimentations à différents niveaux du control neuro-moteur. La réponse à la dénervation unilatérale du diaphragme, au blocage de la conduction phrénique par la Tétrotoxine ou à une hémisection de la moelle en C2, ont récemment été synthétisés [1]. Dans chacun de ces travaux [12-15], l'hémidiaphragme droit était paralysé. Pour comprendre les différents niveaux d'atteinte de la communication phrénique, la *figure 2* a été reproduite (*fig. 3* in [1], modifiée avec autorisation). Lors de la dénervation unilatérale, la communication entre les motoneurones phréniques et les fibres musculaires diaphragmatiques était complètement interrompue. Dans le cas du blocage nerveux par la tétrotoxine, la communication entre les motoneurones phréniques et les fibres musculaires diaphragmatiques était conservée. Dans le cas de l'hémisection spinale en C2, la communication était

conservée mais le motoneurone était inactif. Ces trois modèles expérimentaux ont permis de constater d'importantes différences en matière de plasticité des unités motrices. En effet, la dénervation et le blocage pharmacologique ont abouti à une atrophie sélective des fibres rapides du diaphragme (IIx et IIb) [12-14]. La dénervation [16] et le blocage par tétrotoxine [1] ont également abouti à une réduction de la quantité des isoformes rapides de chaînes lourdes de myosine (MHC) par hémisarcomère et à une réduction de la force spécifique des fibres rapides. Par contre, la paralysie diaphragmatique induite par l'hémisection spinale en C2, n'a entraîné qu'une modification mineure voire absente de la taille des fibres musculaires, de leur contenu en MHC ou de leur propriétés mécaniques [15]. Ainsi, l'inactivité musculaire en soi n'est pas le seul déterminant de la plasticité des unités motrices du diaphragme. En fait, l'hémisection de moelle et le blocage nerveux par la tétrotoxine permettent encore une communication entre le motoneurone et les cellules musculaires. Cependant, dans le premier cas les motoneurones sont inactifs, alors que dans le second cas il a été constaté une augmentation de l'activité des motoneurones d'environ 50 %. Il y a donc probablement un effet trophique direct sur les cellules musculaires du diaphragme par une activité du motoneurone alors même que l'activation de la contraction est absente. La constatation d'effets similaires entre la dénervation phrénique et le blocage par la tétrotoxine signifie que l'interruption complète de la communication entre le motoneurone et les fibres musculaires ou l'inadéquation de cette communication seraient à l'origine d'un arrêt d'une influence trophique positive sur ces fibres. L'hémisection spinale en C2 n'empêche pas cette influence.

Cette plasticité de l'unité motrice a été également objectivée au niveau de la jonction neuromusculaire sous la forme

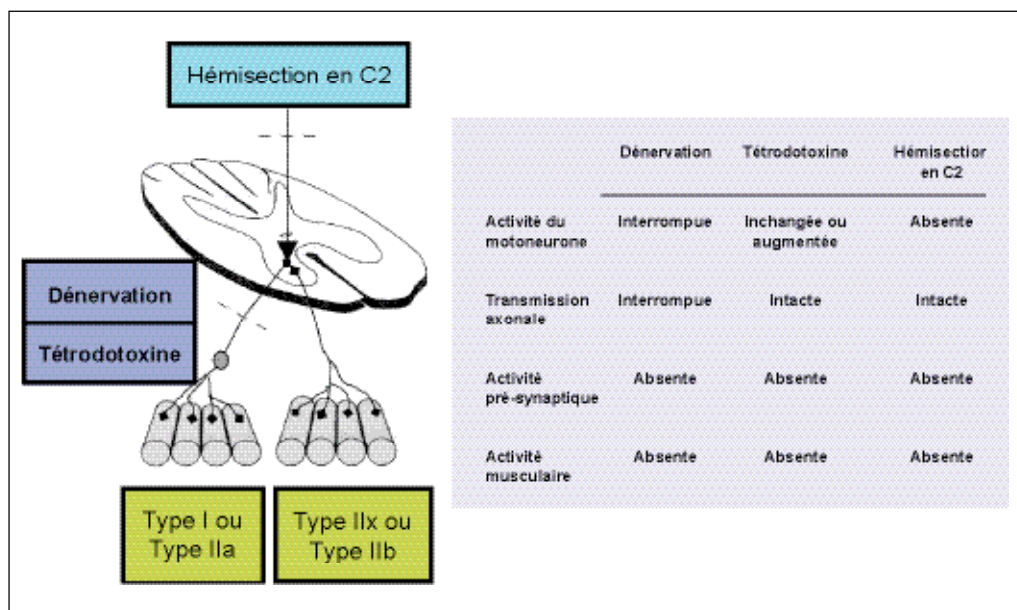


Fig. 2. Modèles expérimentaux utilisés pour étudier la plasticité des unités motrices diaphragmatiques en fonction de leur activité. Après une dénervation unilatérale, une interruption de la conduction nerveuse ou l'hémisection en C2. Cependant, ces modèles diffèrent par leur mode de communication entre le motoneurone et la fibre musculaire (d'après [1], modifié, avec permission).

de modifications de sa structure. En effet, la taille de cette synapse peut augmenter pour les fibres musculaires rapides, après hémisection spinale en C2 [15, 17] et s'accompagner d'une amélioration de la transmission neuromusculaire. Ces observations n'ont pas été retrouvées après blocage par la tétrotoxine dont l'effet sur la structure était minime mais au cours de laquelle la transmission neuromusculaire était défaillante.

La nature des influences trophiques fait toujours l'objet de débats et de nombreuses voies de recherche sont toujours actives [1] : « empreintes » moléculaires ou patrons de réponses établies lors de la myogénèse ; rôle du calcium intracellulaire ou de voies de signalisation calcique impliquant, par exemple, la calcineurine [18] ; implication de facteurs de régulation de la myogénèse ; facteurs neurotrophiques ; etc.

Particularité des muscles respiratoires à l'échelon de la cellule musculaire

L'hétérogénéité des cellules musculaires des muscles périphériques ne fait plus de doute actuellement [19]. Avant de traiter les aspects plus spécifiques des muscles respiratoires nous apporterons quelques précisions qui viendront appuyer une revue sur le sujet dans la Revue des Maladies Respiratoires [20].

Hétérogénéité des fibres musculaires

L'hétérogénéité des fibres ou cellules musculaires traduit les différences que l'on peut trouver d'une fibre à une autre en terme de capacité à générer une force, de cinétique de contraction et de différence de résistance à la fatigue. Ainsi, comme nous l'avons dit plus haut, on reconnaît plusieurs grands groupes de fibres que l'on classe sous le terme

de « types de fibres ». La classification la plus communément admise dans le muscle humain est résumée dans le *tableau 1*. C'est en fait la composition en Myosine, véritable moteur de la contraction musculaire qui permet la conversion l'énergie chimique de l'ATP en énergie mécanique sous forme de travail qui détermine le type de fibre. Cette molécule comporte 2 chaînes lourdes (MHC) et 4 chaînes légères (MLC, pour *Myosin light chain*, selon la dénomination anglo-saxonne) dont il existe pour chacune d'entre elles différentes isoformes. Les quatre isoformes de MHC connues chez les mammifères sont l'isoforme lente, les isoformes 2A, 2X et 2B, cette dernière n'étant pas exprimée dans le muscle humain [19]. D'autres isoformes sont exprimées dans les muscles extraoculaires et les muscles mandibulaires. Enfin, des isoformes embryonnaires et néonatales sont exprimées aussi bien dans les muscles respiratoires que périphériques à certaines phases du développement [21] voire en cas de régénération.

C'est la composition en isoformes de MHC qui détermine pour une fibre musculaire donnée, son type selon la classification suivante : type lent (ou type I), type rapide IIA, rapide IIX et rapide IIB. Dans les fibres de muscle humain, la vitesse maximale de raccourcissement (*fig. 3A*) et le débit d'hydrolyse de l'ATP (*fig. 3B*), augmentent progressivement du type I au type 2X [21]. La force générée pendant une contraction isométrique est généralement plus faible pour une fibre lente que pour une fibre rapide. De nombreuses autres caractéristiques ont été constatées entre ces différents types de fibres humaines et sont résumées dans le *tableau 1*.

Types de fibres dans les muscles respiratoires

La présence de fibres lentes et rapides dans les muscles respiratoires est un reflet de leur fonction spécifique. La ventilation calme ne nécessite essentiellement que des fibres

Tableau 1.

Classifications des fibres musculaires humaines et propriétés fonctionnelles ou moléculaires de chaque type de fibre.

Classifications			
Classification basée sur le type d'isoforme de myosine	Type lent ou 1	Type 2A	Type 2B
Classification basée sur la cinétique de contraction et le métabolisme	Lent oxydatif	Rapide oxydatif	Rapide glycolytique
Classification basée sur la résistance à la fatigue	Lent, résistant à la fatigue (S)	Rapide, résistant à la fatigue (FFR)	Rapide, fatigable (FF)
Propriétés :			
Isoformes de myosine	1 ou lent	Rapide 2A	Rapide 2X
Vitesse maximale de raccourcissement	Lente	Rapide	Très rapide
Activité de la myosine ATPase	Faible	Élevée	Très élevée
Recaptage du Calcium dans le réticulum sarcoplasmique	Lent	Rapide	Rapide
Cinétique de la secousse musculaire	Lente	Rapide	Rapide
Résistance à la fatigue	Élevée	Intermédiaire	Faible
Principale voie métabolisme	Oxydative	Oxydative, Glycolytique	Glycolytique

lentes, alors que les fibres rapides sont plus spécifiquement recrutées en cas d'augmentation de la ventilation. Une transition des fibres lentes vers les fibres rapides a ainsi été mise en évidence dans le diaphragme et les muscles para-sternaux chez l'animal [22]. En ventilation calme, le travail respiratoire est essentiellement dû au diaphragme alors que les autres muscles respiratoires, dits « muscles accessoires » sont sollicités pour des débits ventilatoires plus élevés. Le diaphragme assure donc une activité continue, régulière, ne lui permettant pas de se « reposer » réellement, ce qui explique que ses fibres musculaires doivent être particulièrement résistantes à la fatigue.

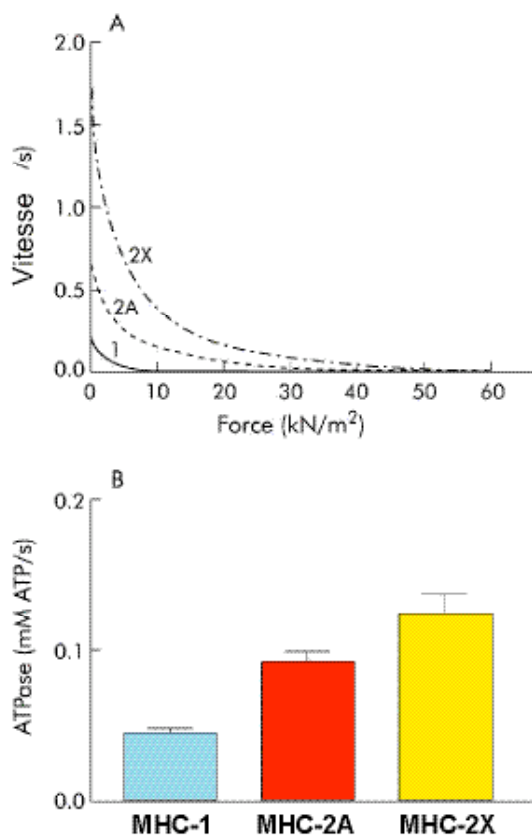


Fig. 3. Propriétés contractiles et énergétiques de fibres musculaires uniques, isolées à partir de muscle humain (muscle vaste externe). (A) Relation force-vitesse de 3 fibres représentatives composées d'isoformes de chaînes lourdes de myosines de type I (courbe inférieure), de type 2A (courbe intermédiaire en pointillés) et de type 2X (courbe supérieure, en pointillés). La vitesse de raccourcissement augmente de la fibre I (ou fibre lente) à la fibre 2X (fibre rapide). (B) Valeurs moyennes de la consommation d'ATP au cours d'une contraction isométrique, de 3 fibres uniques composées d'isoformes de chaînes lourdes de myosine (MHC) de type 1 (MHC-1), de type 2A (MHC-2A) et de type 2X (MHC-2X). L'activité ATPasique augmente du type 1 à 2X. (D'après [1], modifié, avec permission).

La composition du diaphragme humain est estimée à environ 55 % de fibres lentes (type I), 21 % de fibres oxydatives rapides (type 2A) et 24 % de fibres rapides glycolytiques (type 2X) d'après une revue récente [2]. La distribution de l'isoforme lente de myosines (type I) est évaluée à moins de 50 % alors que l'isoforme 2A représenterait 40 %. Cette divergence s'explique par la taille des différents types de fibres [2], le fibre lentes étant de diamètre plus petit. En ce qui concerne les muscles intercostaux internes et externes, la proportion de fibres lentes est de 60 %, la composition en isoformes serait similaire à celle du diaphragme (fig. 4). Là encore, cette divergence peut s'expliquer par une plus grande taille des fibres contenant les isoformes rapides [2]. A titre comparatif, la composition d'autres muscles périphériques tel que le muscle vaste

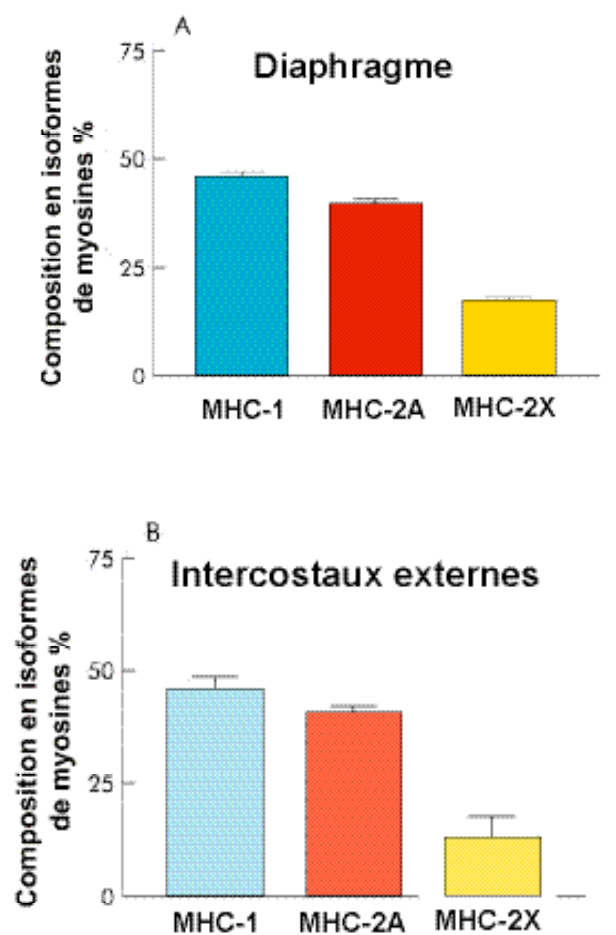


Fig. 4. Composition en isoformes de myosines dans les muscles respiratoires humains (A) dans le diaphragme et (B) dans les muscles intercostaux externes. Dans les deux muscles, les isoformes lentes (MHC-1) et rapides (MHC-2A + MHC-2X) des chaînes lourdes sont exprimées dans une proportion similaire. (D'après [2], modifié, avec permission).

externe du quadriceps, souvent étudié chez des sujets normaux sédentaires, est d'environ 43 % de fibres lentes, 30 % de fibres 2A et 27 % de fibres 2X [23, 24] et la composition en myosine est de 41 % de MHC de type I, 39 % de MHC de type 2A et 20 % de type 2X [25].

Le diaphragme contient généralement des fibres dont la surface de section est plus faible comparativement aux muscles périphériques. Le nombre de capillaires par fibre étant le même, la distance de diffusion est réduite ce qui permettrait un apport d'oxygène plus efficace dans le diaphragme que dans les autres muscles [26]. Par ailleurs, l'activité de certaines enzymes de la voie aérobie semble d'autant plus importante que la surface de section est faible au niveau du diaphragme animal. Il s'agit d'un argument supplémentaire en faveur d'une meilleure diffusion et utilisation de l'oxygène pouvant aussi expliquer la grande résistance à la fatigue du diaphragme.

Enfin, des travaux plus récents suggèrent que le couplage excitation-contraction du diaphragme lui serait plus spécifique par rapport à d'autres muscles respiratoires ou d'autres muscles périphériques. La réponse à certains agents pharmacologiques, tel que la caféine qui permet une libération de calcium intracellulaire, est plus importante dans les fibres diaphragmatiques que dans des muscles striés squelettiques rapides. Cette réponse aurait comme support moléculaire deux isoformes de canaux du réticulum sarcoplasmique permettant le relargage de calcium, les récepteurs à la ryanodine (RyR, selon l'abréviation usuelle ; isoformes : RyR1 et RyR3) [27, 28]. Alors que RyR1, présent dans tous les muscles squelettiques, provoque un relargage de calcium en cas de dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire, RyR3, qui ne serait exprimé que dans le diaphragme, permet le phénomène de « relargage du calcium induit par le calcium » (*calcium induced calcium release*, dans la dénomination anglo-saxonne) et serait plus sensible que RyR1 à la stimulation par la caféine [27, 28, 29]. Les répercussions de cette spécificité du diaphragme ne sont pas élucidées actuellement, mais certains auteurs font l'hypothèse d'une meilleure réponse contractile du diaphragme grâce à RyR3, par exemple en présence de méthylxanthine [2].

Facteurs physiologiques, pathologiques et pharmacologiques susceptibles d'induire des modifications des fibres des muscles respiratoires

Les travaux sur la plasticité des cellules musculaires respiratoires sont désormais très nombreux, bien entendu essentiellement chez l'animal mais également en physiopathologie humaine. Le lecteur trouvera de nombreux exemples détaillés dans la littérature récente [2, 20]. Les modèles animaux ayant permis de mieux comprendre ces modifications seront traités dans un autre article de ce même numéro [30]. L'intérêt d'étudier le métabolisme cellulaire du diaphragme en cas de lésion spinale a encore récemment été souligné [31]. Cependant,

nous nous limiterons dans le présent chapitre à un exemple physiopathologique, celui de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

La BPCO a été, ces dernières années, un centre d'intérêt important en matière de recherche sur les adaptations cellulaires des muscles respiratoires humains. En effet, les augmentations de la charge imposées par l'obstruction bronchique aux muscles respiratoires de ces patients, sont susceptibles de placer leurs muscles à un plus haut risque de fatigue [32]. La dyspnée, principal symptôme de la BPCO est également liée aux anomalies structurales et fonctionnelles des muscles squelettiques de ces patients, aussi bien périphériques que respiratoires. C'est ainsi que chez des patients présentant une BPCO sévère, on observe un pourcentage de MHC lentes (type I) nettement plus élevé que chez des sujets contrôles [33] (fig. 5). Par ailleurs, le diaphragme de patients BPCO sévères est composé d'un pourcentage d'isoformes lentes de chaînes légères de myosine, ou d'autres protéines telles que la troponine, et la tropomyosine, plus important que celui du diaphragme de sujets contrôles [33]. La capacité oxydative maximale est, de plus, significativement plus élevée dans le diaphragme et les muscles intercostaux externes de patients atteints d'emphysème par rapport à des sujets contrôles [34]. Enfin, la capacité à produire de l'ATP par le métabolisme aérobie, par rapport à son utilisation, est plus élevée dans les fibres diaphragmatiques de patients BPCO sévères comparativement à des sujets contrôles [35]. Ainsi, les patients BPCO, au moins les plus sévères, développent au niveau des cellules de leur diaphragme un changement des fibres rapides vers les fibres lentes et une meilleure capacité oxydative en réponse à l'augmentation chronique de la charge qui joue le rôle d'un véritable entraînement [35]. Ce diaphragme est-il pour autant bien entraîné ? Sans pouvoir répondre de façon directe à cette question, il a été montré que le diaphragme de patients BPCO

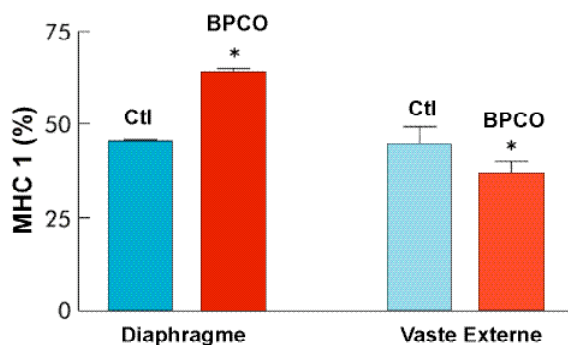


Fig. 5. Proportion relative des isoformes lentes (MHC I) dans un prélèvement biopsique de diaphragme et du muscle vaste externe de sujets contrôles (Ctl) et de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). (D'après [2], modifié, avec permission).

est susceptible de développer des lésions de l'ultrastructure de ses fibres musculaires en réponse à un exercice des muscles respiratoires et de façon plus importante que des sujets contrôlés [36]. On pourrait donc considérer ce muscle comme surentraîné.

Le diaphragme est-il en mesure de réparer des lésions de ses fibres ?

Afin de savoir si le diaphragme pouvait mettre en jeu des processus de réparation après induction de lésions de ses fibres, nous avons développé un modèle d'étude chez l'animal. Après création de lésions de 30 % des fibres diaphragmatiques sur une surface limitée mais relativement importante du diaphragme costal, nous avons constaté que le diaphragme de rats initialement sains, était en mesure de retrouver une intégrité tissulaire et fonctionnelle dans les dix jours qui suivaient [37]. Le diaphragme est parfaitement équipé pour réparer de telles lésions cellulaires. En effet, ces lésions sont suivies de l'expression séquentielle de différents gènes codant pour des facteurs de transcription qui permettent la régénération musculaire, pour des facteurs de croissance, ou pour des protéines de structure du sarcomère [38]. Ainsi, le diaphragme comme les autres muscles squelettiques peut retrouver son intégrité structurelle et fonctionnelle, ce qui traduit encore ses capacités d'adaptation.

Conclusion

Les muscles respiratoires sont des muscles striés squelettiques dont la capacité d'adaptation a été démontrée à tous les niveaux de leur structure : unité motrice, cellule musculaire proprement dite et protéines contractiles. La fonction spécifique de ces muscles, en particulier du diaphragme qui doit se contracter tout au long de la vie, explique et impose certainement cette plasticité. Les différentes situations physiologiques et pathologiques peuvent accroître les besoins d'adaptation au long court mais également les capacités de réparation cellulaire. La spécialisation et la plasticité des cellules des muscles respiratoires sont donc moins une curiosité physiologique qu'une nécessité vitale pour le système respiratoire confronté tout au long de la vie à de nombreuses surcharges voire de nombreuses situations à risque auxquelles ne sont pas soumis les autres muscles squelettiques de l'organisme.

Références

- 1 Mantilla CB, Sieck GC : Invited review Mechanisms underlying motor unit plasticity in the respiratory system. *J Appl Physiol* 2003 ; 94 : 1230-41.
- 2 Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C : Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax* 2004 ; 59 : 808-17.

- 3 Heunks LM, Dekhuijzen PN : Respiratory muscle function and free radicals: from cell to COPD. *Thorax* 2000 ; 55 : 704-16.
- 4 Aubier M, Vii rs N : Calcium ATPase and respiratory muscle function. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 758-66.
- 5 Sieck GC, Prakash YS : Cross-bridge kinetics in respiratory muscles. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2147-58.
- 6 Lecarpentier Y, Chemla D, Pourmy JC, Blanc FX, Coirault C : Myosin cross bridges in skeletal muscles: "rower" molecular motors. *J Appl Physiol* 2001 ; 91 : 2479-86.
- 7 Sieck GC, Fournier M, Enad JG : Fiber type composition of muscle units in the cat diaphragm. *Neurosci Lett* 1989 ; 97 : 29-34.
- 8 Fournier M, Sieck GC : Mechanical properties of muscle units in the cat diaphragm. *J Neurophysiol* 1988 ; 59 : 1055-66.
- 9 Pette D : Historical Perspectives: plasticity of mammalian skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001 ; 90 : 1119-24.
- 10 Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM : Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J Physiol* 1960 ; 150 : 417-39.
- 11 Buller AJ, Mommaerts WF, Seraydarian K : Enzymic properties of myosin in fast and slow twitch muscles of the cat following cross-innervation. *J Physiol* 1969 ; 205 : 581-97.
- 12 Zhan WZ, Farkas GA, Schroeder MA, Gosselin LE, Sieck GC : Regional adaptations of rabbit diaphragm muscle fibers to unilateral denervation. *J Appl Physiol* 1995 ; 7 : 941-50.
- 13 Zhan WZ, Miyata H, Prakash YS, Sieck GC : Metabolic and phenotypic adaptations of diaphragm muscle fibers with inactivation. *J Appl Physiol* 1997 ; 82 : 1145-53.
- 14 Zhan WZ, Sieck GC : Adaptations of diaphragm and medial gastrocnemius muscles to inactivity. *J Appl Physiol* 1992 ; 72 : 1445-53.
- 15 Miyata H, Zhan WZ, Prakash YS, Sieck GC : Myoneural interactions affect diaphragm muscle adaptations to inactivity. *J Appl Physiol* 1995 ; 79 : 1640-9.
- 16 Geiger PC, Cody MJ, Macken RL, Bayrd ME, Sieck GC : Effect of unilateral denervation on maximum specific force in rat diaphragm muscle fibers. *J Appl Physiol* 2001 ; 90 : 1196-204.
- 17 Prakash YS, Miyata H, Zhan WZ, Sieck GC : Inactivity-induced remodeling of neuromuscular junctions in rat diaphragmatic muscle. *Muscle Nerve* 1999 ; 22 : 307-19.
- 18 Bigard X, Sanchez H, Zoll J, Mateo P, Rousseau V, Veksler V, Ventura-Clapier R : Calcineurin Co-regulates contractile and metabolic components of slow muscle phenotype. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 19653-60.
- 19 Bottinelli R, Reggiani C : Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Prog Biophys Mol Biol* 2000 ; 73 : 195-262.
- 20 Gayan-Ramirez G, Decramer M : Pertinence clinique de la répartition des isoformes de la myosine dans le muscle diaphragmatique. *Rev Mal Respir* 2000 ; 17 : 574-84.
- 21 Schiaffino S, Reggiani C : Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev* 1996 ; 76 : 371-423.
- 22 Citterio G, Si roni S, Piccoli S, Agostoni E : Slow to fast shift in inspiratory muscle fibers during heat tachypnea. *Respir Physiol* 1983 ; 51 : 259-74.
- 23 Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigare R, Michaud A, Koechlin C, LeBlanc P, Prefaut C : Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1664-9.
- 24 Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, Engelen MJ, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM : Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 617-25.

- 25 Maltais F, Sullivan MJ, LeBlanc P, Duscha BD, Schachat FH, Simard C, Blank JM, Jobin J : Altered expression of myosin heavy chain in the vastus lateralis muscle in patients with COPD. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 850-4.
- 26 Mizuno M : Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply. *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 587-601.
- 27 Bertocchini F, Ovitto CE, Conti A, Barone V, Scholer HR, Bottinelli R, Reggiani C, Sorrentino V : Requirement for the ryanodine receptor type 3 for efficient contraction in neonatal skeletal muscles. *Embo J* 1997 ; 16 : 6956-63.
- 28 Rossi R, Bottinelli R, Sorrentino V, Reggiani C : Response to caffeine and ryanodine receptor isoforms in mouse skeletal muscles. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001 ; 281 : C585-594.
- 29 Conklin MW, Ahern CA, Vallejo B, Sorrentino V, Takeshima H, Coronado R : Comparison of Ca(2+) sparks produced independently by two ryanodine receptor isoforms (type 1 or type 3). *Biophys J* 2000 ; 78 : 1777-85.
- 30 Gayan-Ramirez G : Apport des modèles animaux dans la compréhension de la dysfonction des muscles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 2S100-2S109.
- 31 Marqueste T, Decherchi P : Caractéristiques bioénergétiques du diaphragme après une lésion spinale. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 889-95.
- 32 Hayot M, Perrigault PF, Gautier-Dechaud V, Capdevila X, Mlic-Emili J, Prefaut C, Ramonatxo M : Tension-time index of inspiratory muscles in COPD patients: role of airway obstruction. *Respir Med* 1998 ; 92 : 828-35.
- 33 Levine S, Kaiser L, Lefterovich J, Tikunov B : Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1799-806.
- 34 Ribera F, N'Guessan B, Zoll J, Fortin D, Serrurier B, Mettauer B, Bigard X, Ventura-Clapier R, Lampert E : Mitochondrial electron transport chain function is enhanced in inspiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 873-9.
- 35 Levine S, Gregory C, Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, Rubinstein N, Dudley G : adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 2002 ; 92 : 1205-13.
- 36 Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM, Gea J : Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1734-9.
- 37 Hayot M, Barreiro E, Perez A, Czaika G, Comtois AS, Grassino AE : Morphological and functional recovery from diaphragm injury: an in vivo rat diaphragm injury model. *J Appl Physiol* 2001 ; 90 : 2269-78.
- 38 Mehiri SN, Barreiro E, Hayot M, Voyer M, Comtois AS, Grassino AE : Time-based gene expression program following diaphragm injury in a rat model. *Eur Respir J* 2005; In press.