

# Évaluation de la fatigue des muscles respiratoires : avancées récentes (1999-2004)

M. Hayot, S. Matécki

## Introduction

L'exploration de la fonction des muscles respiratoires a fait l'objet d'un document commun établi par des experts de l'*European Respiratory Society* (ERS) et de l'*American Thoracic Society* (ATS), publié en 2002 [1]. La *Revue des Maladies Respiratoires* vient de proposer la traduction en français des dix chapitres qui composent ce document. Un chapitre entièrement consacré à l'évaluation de la fatigue des muscles respiratoires aussi bien sur ses aspects théoriques que sur les méthodes d'évaluation en physiologie ou en pathologie humaine [2], est désormais disponible en version française. Ce travail étant basé sur des études antérieures à 1998, il nous a paru utile de reprendre les principales publications parues depuis dans ce domaine. Le présent article sera donc l'occasion, après un bref rappel des principaux types de fatigue des muscles respiratoires tels que décrits dans le document commun ERS-ATS [1], de faire une courte mise à jour en insistant sur certains concepts plus récents ainsi que sur des méthodes d'évaluation peu ou pas abordées dans le travail de référence [2].

## Principaux types de fatigue

Comme pour les autres muscles squelettiques, la fatigue des muscles respiratoires est définie comme la perte de capacité du muscle squelettique à produire une force et/ou une vitesse de contraction, phénomène réversible au repos. Il faut distinguer la fatigue de la faiblesse musculaire au cours de laquelle la force musculaire est réduite de façon permanente, ainsi que de la lésion musculaire qui correspond à une perte irréversible ou lentement réversible de la contractilité musculaire et qui s'accompagne d'altérations de la structure même du muscle [1, 2].

Plusieurs classifications de fatigue musculaire sont possibles. Celle qui a été retenue pour les muscles respiratoires [1, 2] distingue : 1) la fatigue centrale, 2) la fatigue périphérique de haute fréquence, et 3) la fatigue périphérique de basse fréquence.

Département de Physiologie, Service de Physiologie Clinique,  
CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

**Tirés à part** : M. Hayot  
Département de Physiologie, Service de Physiologie Clinique,  
CHU Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud,  
34295 Montpellier Cedex 5.  
m-hayot@chu-montpellier.fr

Réception version princeps à la Revue : 31.05.2004.  
Acceptation définitive : 02.06.2004.

La fatigue centrale résulte d'une baisse de l'activité des motoneurons en raison d'une diminution de la commande motrice centrale, alors que la fatigue périphérique correspond à une réduction de force dont le mécanisme se situe dans le muscle lui-même, à l'échelon de la cellule musculaire ou de la jonction neuro-musculaire.

La fatigue centrale du diaphragme a été mise en évidence en comparant l'effet de stimulations électriques supramaximales superposées à des efforts volontaires maximaux. Chez des sujets motivés soumis à des charges respiratoires externes, la fatigue centrale est évoquée lorsque la stimulation superposée à l'effort volontaire produit une force supérieure à celle d'une manœuvre volontaire seule. Plusieurs travaux en faveur de l'existence de ce type de fatigue chez le sujet sain ou le malade respiratoire ont été rapportés [2] mais ce type de fatigue est resté longtemps sous-estimé.

La fatigue périphérique peut-être classée en « haute » et « basse » fréquence sur la base de la relation force-fréquence, c'est-à-dire lors de l'étude de la réponse mécanique à des stimulations électriques de fréquences variables. Lorsque la fatigue s'associe à une baisse de la force musculaire à hautes fréquences de stimulation (50 à 100 Hz), on parle de fatigue de haute fréquence. Ce type de fatigue témoignerait d'une altération de la transmission de la jonction neuromusculaire (non démontrée, sur un plan physiologique, pour la fatigue des muscles respiratoires), d'une réduction de l'excitabilité membranaire ou d'une diminution de propagation du potentiel d'action dans le système des tubules T. Lorsque la perte de force est observée en réponse à des stimulations de basse fréquence (1 à 20 Hz), on parle alors de fatigue de basse fréquence qui traduirait une altération du couplage excitation-contraction du muscle. Ces deux types de fatigue ont pu être démontrés expérimentalement chez des sujets sains comme l'ont rapporté Supinski et coll. [2].

Pour se convaincre de la réalité physiologique de la fatigue des muscles respiratoires, il faut avoir travaillé *in vitro* sur des bandelettes musculaires de diaphragme que l'on stimule électriquement. Dans ces conditions, la stimulation directe du muscle produit une réduction réversible incontestable, et parfois drastique [3], de la force donc une « fatigue périphérique ». La fatigue des muscles respiratoires en physiologie humaine a ainsi été longtemps considérée comme essentiellement périphérique, la fatigue centrale ayant été traitée comme un épiphénomène ne s'expliquant que par le manque de coopération adéquate des sujets étudiés.

Les progrès récents dans le domaine de la fatigue des muscles respiratoires sont certainement dus aux avancées méthodologiques, en particulier à l'apport de la stimulation magnétique à l'exploration humaine. Par son caractère moins invasif et grâce à la possibilité de stimuler non seulement les nerfs phréniques mais également les aires motrices corticales du diaphragme, des avancées ont été réalisées ces dernières années. Ainsi, des travaux récents ont mis l'accent sur l'importance de la part centrale de la fatigue, prenant en particulier comme modèle l'exercice général intense. La fatigue centrale est actuellement considérée comme un véritable mécanisme

protecteur vis-à-vis de l'installation d'une fatigue périphérique qui entraîne une réduction de force beaucoup plus sévère. La relation entre fatigue centrale des muscles respiratoires et installation d'une insuffisance ventilatoire, est particulièrement difficile chez des sujets sains, du fait de l'impossibilité d'induire chez eux une fatigue musculaire suffisante, même lors d'exercices intenses [4]. L'induction d'une fatigue des muscles respiratoires, après un exercice général intense semble être en rapport non seulement avec l'intensité du travail mécanique ventilatoire fourni, mais également avec le débit sanguin de perfusion de ces muscles [5]. Cependant, une étude récente a pu mettre en évidence que la contribution de la fatigue centrale des muscles respiratoires à la diminution de leur force après un exercice général, semble être prépondérante [6]. Pourtant chez le sujet âgé, une fatigue des muscles respiratoires n'a pu être observée après un exercice général intense, alors qu'elle existe au niveau du quadriceps [7]. Cette dernière étude met ainsi l'accent sur la particularité du diaphragme vis-à-vis de sa résistance à la fatigue du fait d'un moindre déconditionnement par rapport au quadriceps.

## Les tests d'évaluation de la fatigue des muscles respiratoires

### Pressions volontaires maximales et stimulation magnétique ou électrique

La mesure répétée des pressions maximales volontaires reste un bon moyen d'évaluer de la force des muscles respiratoires, et s'avère fort utile dans le diagnostic de faiblesse. Cependant, parler de fatigue nécessite des mesures répétées, ce qui implique une faible variabilité intra-individuelle chez des sujets réalisant des efforts « réellement maximaux ». Concernant la force du diaphragme, Luo et coll. [8] ont évalué la reproductibilité de la pression transdiaphragmatique (Pdi) lors d'une manœuvre de reniflement maximal et lors d'une stimulation phrénique focale bilatérale antérieure, et ce à plusieurs reprises chez des sujets sains (entre 2 et 14 fois, séparés d'au moins 1 mois). Pour les deux manœuvres, le coefficient de variation intra-individuelle était de 11 %, ce qui n'est pas négligeable si l'on considère qu'une chute de la force du diaphragme de 15 %, voire moins, peut être admise pour parler de fatigue. Il faut reconnaître que cette étude était étalée sur une longue période et que le coefficient de variation individuelle lors de la mesure des pressions maximales sur des mesures répétées au cours d'un même test ne devrait pas dépasser 10 %. L'utilisation de ces pressions maximales volontaires comme index de fatigue, ne doit donc pas être le seul outil d'évaluation et nécessite une grande exigence lors des mesures, d'autant plus que la fatigue centrale peut représenter un facteur supplémentaire de sous-estimation de la capacité contractile réelle des muscles respiratoires évaluée par des manœuvres volontaires.

Se passer de la coopération du sujet est devenu chose beaucoup plus simple depuis l'avènement de la stimulation

magnétique, méthode mieux tolérée que la stimulation électrique. Très bonne méthode d'évaluation de la force jusque-là [1], la stimulation magnétique a été développée ces dernières années dans des applications visant à faciliter la mise en évidence d'une fatigue des muscles respiratoires. Dès 1998, Similowski et coll. [9] ont rapporté l'intérêt de la stimulation magnétique cervicale (SMC) qui permet de stimuler non seulement les nerfs phréniques mais également ceux des muscles de la cage thoracique. Des sujets sains soumis à des charges inspiratoires ont été capables de recruter volontairement soit leur diaphragme soit leurs muscles de la cage thoracique, jusqu'à épuisement. En étudiant les variations relatives de pression oesophagienne et de pression gastrique sous SMC, cette méthode s'est avérée efficace pour déceler la réduction de force de l'un ou l'autre groupe de muscles, ainsi que pour discerner leur contribution relative à la fatigue. Cette méthode permettrait ainsi de ne pas sous-estimer une fatigue prépondérante des muscles de la cage thoracique qu'une stimulation phrénique focale ne ralentirait pas.

D'autres voies d'abord pour stimuler les nerfs phréniques ont également été utilisées depuis dans le domaine de la fatigue du diaphragme. La stimulation magnétique antérieure des nerfs phréniques (bobine placée sur la partie supérieure du sternum du sujet) est une méthode d'introduction récente. Elle s'est avérée toute aussi efficace que la stimulation magnétique focale bilatérale des nerfs phréniques (bobines en forme de 8, placées au niveau du cou), pour déceler une fatigue du diaphragme chez des sujets sains ayant réalisé un test d'hyperventilation isocapnique pendant 2 min, test connu pour induire une fatigue de basse fréquence [10]. La stimulation magnétique focale bilatérale des nerfs phréniques a par la suite été étudiée plus en détail chez des sujets sains [11], de façon comparative à la stimulation électrique transcutanée des nerfs phréniques et à la SMC. Les résultats confirment, là encore, l'intérêt diagnostique de ce type de stimulation magnétique pour déceler la fatigue du diaphragme. De plus, avec cette méthode le coefficient de variation intra-individuelle de la Pdi sous stimulation n'était que de  $5,1 \pm 0,1 \%$ , donc très satisfaisant pour des perspectives d'utilisations futures.

En matière de détection de fatigue musculaire, si de très nombreux travaux sont disponibles pour les muscles inspiratoires, la littérature est restée pauvre en ce qui concerne les muscles expiratoires. Les muscles abdominaux, en particulier, représentent les principaux muscles expiratoires, certes peu ou pas actifs au repos et en ventilation calme, mais immédiatement recrutés dans de nombreuses circonstances : au cours de l'exercice musculaire général, lors d'une stimulation ventilatoire par le CO<sub>2</sub> par exemple, lors de l'application de charges inspiratoires ou expiratoires. Pourtant, les muscles expiratoires soumis à des charges sont susceptibles, tout comme le diaphragme, de se fatiguer. Constatant que la simple mesure de la pression expiratoire maximale est insuffisante à déceler cette fatigue et surtout à en distinguer le caractère central ou périphérique, Suzuki et coll. [12] ont

développé une méthode originale. Ils ont mesuré la pression gastrique en réponse à une stimulation électrique supra-maximale unique ( $P_{ga_t}$ , « t » pour « *twitch* » ou « *secousse unique* ») des muscles de la paroi antérieure de l'abdomen réalisée à l'aide d'électrodes de surface. Induisant une fatigue des muscles abdominaux par des exercices de contractions répétées des abdominaux jusqu'à épuisement chez des sujets sains, ces auteurs ont montré que la  $P_{ga_t}$  était un très bon indicateur de la contractilité et de la fatigue des muscles abdominaux. Cette fatigue survient lors d'exercices de haute intensité des muscles abdominaux mais pas lors de l'hyperventilation volontaire maximale, et ne semble pas avoir chez les sujets sains de conséquence sur leur capacité ventilatoire maximale.

### Vers une approche moins invasive

Un des freins à l'étude clinique ou physiologique des muscles respiratoire en général, et de la fatigue des muscles respiratoires en particulier, est le caractère invasif ou très désagréable de certaines méthodes au nombre desquelles on peut compter la mesure de la Pdi qui nécessite la mise en place de ballonnets oesophagien ou gastrique. Ces dernières années, une littérature croissante a été consacrée à des méthodes pouvant s'affranchir de ballonnets.

Delpuch et coll. ont évalué l'intérêt des variations de pression buccale (ou pression à l'ouverture des voies aériennes) comme reflet de la secousse musculaire produite par l'ensemble des muscles inspiratoires en réponse à une SMC ( $P_{ao,tw}$ ) [13]. Deux types d'exercices, exercice général ou application d'une charge inspiratoire fatigante, ont été utilisés pour induire une fatigue des muscles respiratoires. Dans les deux cas, et quelque soit le mode de sollicitation ventilatoire, la réduction de la  $P_{ao,tw}$  a permis de détecter une fatigue. Il serait donc désormais possible d'évaluer la fatigue sans avoir à placer de ballonnets digestifs.

Mesurer l'activité de l'ensemble des muscles inspiratoires et évaluer le risque de voire se développer une fatigue si le niveau d'activité persiste, est une autre approche rendue possible par l'utilisation des index tension-temps. D'abord développés pour le diaphragme [14], puis pour les muscles de la cage thoracique [15], ces index intègrent dans une même mesure plusieurs concepts que l'on pourrait résumer en 3 questions : 1) quelle est la force maximale du muscle étudié (ou, quelle est sa « réserve de force ») ? 2) comment le sujet utilise-t-il cette réserve (ou, quelle force développe-t-il à chaque cycle respiratoire) ? 3) quelle stratégie ventilatoire le sujet adopte-t-il pour éviter la fatigue (ou, quelles est la durée de la contraction lors de l'inspiration) ? Ces index sont donnés par la formule générale suivante :

$$\text{Index tension-temps (TTI)} = P_{I_{\max}} \times T_i / T_{\text{tot}}$$

Où  $P_I$  est la pression moyenne générée par le muscle ou le groupe musculaire,  $P_{I_{\max}}$  la force maximale de ce muscle,  $T_i$  est le temps inspiratoire, et  $T_{\text{tot}}$  le temps total du cycle respiratoire. Or, l'exploration de la fatigue du diaphragme ou des muscles de la cage thoracique, nécessite la mise en place de

ballonnets ce qui a certainement limité l'usage de ces index. Plusieurs auteurs ont tenté d'éviter cet inconvénient en estimant de façon non invasive, à partir de la pression d'occlusion ( $P_{0,1}$ ) mesurée à la bouche 0,1 s après le début d'une inspiration occluse. Cet index s'est ainsi avéré valide aussi bien chez le sujet sain que chez le patient atteint de BPCO au repos [16]. Les travaux les plus récents ont cherché à étendre l'application ce type d'index à d'autres patients, atteints de pathologies neuromusculaires [17, 18], de pathologies de la cage thoracique [17] ou de pathologies pulmonaires interstitielles [17]. Par ailleurs, au cours de l'exercice musculaire, nous avons montré que l'index pouvait être simplifié chez le sujet sain en utilisant la  $P_{0,1}$  seule comme reflet de la pression générée par les muscles respiratoires au cours de l'inspiration [19]. Chez le malade BPCO à l'exercice, cet index semble de plus grande variabilité interindividuelle mais reste un bon reflet de l'index mesuré façon invasive chez un même patient [19]. Enfin, d'autres groupes ont proposé de n'utiliser que la pression buccale comme reflet de la pression générée par les muscles inspiratoires [20]. L'approche non invasive a ainsi permis de constater que des malades BPCO pouvaient réduire leur risque de fatigue lorsqu'ils respirent à travers une charge résistive expiratoire, en raison d'un allongement du temps expiratoire [21]. Ce travail permet ainsi de donner une explication supplémentaire à l'intérêt de la respiration à lèvres pincées qu'utilisent certains patients BPCO. Dans une situation d'exacerbation mais chez des patients BPCO hors de réanimation et sans assistance respiratoire, les variations d'un index non invasif sont un bon reflet de l'amélioration des malades en cours d'hospitalisation [22]. Les index non invasifs semblent donc largement applicables dans différentes applications cliniques. Leur place en exploration fonctionnelle quotidienne n'est cependant toujours pas établie en l'absence d'études prospectives et sur un grand nombre de malades, qui pourraient donc être facilitées par ces index non invasifs.

Soulignons enfin d'intéressants travaux sur le « diagnostic biologique » de la fatigue des muscles respiratoires. Simpson et coll. [23] ont récemment étudié les effets d'une charge inspiratoire élevée induisant une défaillance respiratoire et une fatigue du diaphragme chez l'animal. Ces auteurs ont détecté dans le sang circulant en cours de ventilation avec charge, avant même qu'une fatigue n'apparaisse, un relargage de la sous-unité rapide de troponine I, protéine constitutive des myofibrilles du muscle strié squelettique [23]. Pour ces auteurs, le dosage de troponine circulante pourrait ainsi constituer un diagnostic précoce de lésions des muscles respiratoires précédant l'installation d'une fatigue.

En conclusion, la fatigue des muscles respiratoires doit être considérée comme un phénomène mixte, périphérique et central pour lequel l'apport récent de la stimulation magnétique a permis des avancées indéniables. Des efforts importants ont été faits ces dernières années pour rendre moins invasive l'exploration de cette fatigue, ce qui devrait permettre des travaux prospectifs à plus grande échelle afin de vérifier la pertinence clinique de l'utilisation de ces index.

## Références

- 1 ATS/ERS : Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 518-624.
- 2 Supinski GS, Fitting JW, Bellemare F : Assessment of respiratory muscle fatigue. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 571-9.
- 3 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.
- 4 Luo YM, Hart N, Mustfa N, Lyall RA, Polkey MI, Moxham J : Effect of diaphragm fatigue on neural respiratory drive. *J Appl Physiol* 2001 ; 90 : 1691-9.
- 5 Babcock MA, Pegelow DF, Harms CA, Dempsey JA : Effects of respiratory muscle unloading on exercise-induced diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 2002 ; 93 : 201-6.
- 6 Verin E, Ross E, Demoule A, Hopkinson N, Nickol A, Fauroux B, Moxham J, Similowski T, Polkey MI : Effects of exhaustive incremental treadmill exercise on diaphragm and quadriceps motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *J Appl Physiol* 2004 ; 96 : 253-9.
- 7 Mador JM, Kufel TJ, Pineda LA : Quadriceps and diaphragmatic function after exhaustive cycle exercise in the healthy elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1760-6.
- 8 Luo YM, Hart N, Mustfa N, Man WD, Rafferty GF, Polkey MI, et al. : Reproducibility of twitch and sniff transdiaphragmatic pressures. *Respir Physiol Neurobiol* 2002 ; 132 : 301-6.
- 9 Similowski T, Straus C, Attali V, Duguet A, Derenne JP : Cervical magnetic stimulation as a method to discriminate between diaphragm and rib cage muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1998 ; 84 : 1692-700.
- 10 Polkey MI, Duguet A, Luo Y, Hughes PD, Hart N, Hamnegard CH, Green M, Similowski T, Moxham J : Anterior magnetic phrenic nerve stimulation: laboratory and clinical evaluation. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1065-75.
- 11 Mador MJ, Khan S, Kufel TJ : Bilateral anterolateral magnetic stimulation of the phrenic nerves can detect diaphragmatic fatigue. *Chest* 2002 ; 121 : 452-8.
- 12 Suzuki J, Tanaka R, Yan S, Chen R, Macklem PT, Kayser B : Assessment of abdominal muscle contractility, strength, and fatigue. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1052-60.
- 13 Delpech N, Jonville S, Denjean A : Mouth pressure twitches induced by cervical magnetic stimulation to assess inspiratory muscle fatigue. *Respir Physiol Neurobiol* 2003 ; 134 : 231-7.
- 14 Bellemare F, Grassino A : Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982 ; 53 : 1190-5.
- 15 Fitting JW, Bradley TD, Easton PA, Lincoln MJ, Goldman MD, Grassino A : Dissociation between diaphragmatic and rib cage muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1988 ; 64 : 959-65.
- 16 Ramonatxo M, Boulard P, Prefaut C : Validation of a noninvasive tension-time index of inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 1995 ; 78 : 646-53.
- 17 Garcia-Rio F, Pino JM, Ruiz A, Diaz S, Prados C, Villamor J : Accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. *J Appl Physiol* 2003 ; 95 : 1542-9.
- 18 Mulreany LT, Weiner DJ, McDonough JM, Panitch HB, Allen JL : Noninvasive measurement of the tension-time index in children with neuromuscular disease. *J Appl Physiol* 2003 ; 95 : 931-7.
- 19 Hayot M, Ramonatxo M, Matecki S, Milic-Emili J, Prefaut C : Non-invasive assessment of inspiratory muscle function during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2201-7.

- 20 de Torres JP, Talamo C, Aguirre-Jaime A, Rassulo J, Celli B : Electromyographic validation of the mouth pressure-time index: a noninvasive assessment of inspiratory muscle load. *Respir Med* 2003 ; 97 : 1006-13.
- 21 Thompson WH, Carvalho P, Souza JP, Charan NB : Effect of expiratory resistive loading on the noninvasive tension-time index in COPD. *J Appl Physiol* 2000 ; 89 : 2007-14.
- 22 Gonzalez C, Servera E, Celli B, Diaz J, Marin J : A simple noninvasive pressure-time index at the mouth to measure respiratory load during acute exacerbation of COPD A comparison with normal volunteers. *Respir Med* 2003 ; 97 : 415-20.
- 23 Simpson JA, Van Eyk J, Iscoe S : Respiratory muscle injury, fatigue and serum skeletal troponin I in rat. *J Physiol* 2004 ; 554 : 891-903.
-