

- Anatomie et physiologie de la contraction musculaire diaphragmatique
- Moyens d'exploration de la fonction diaphragmatique au lit du patient
- Dysfonction diaphragmatique : définition
 - Situations cliniques associées à une dysfonction diaphragmatique
 - Physiopathologie de la dysfonction diaphragmatique
 - Conséquences cliniques de la dysfonction diaphragmatique
 - Prise en charge thérapeutique de la dysfonction diaphragmatique

Dysfonction diaphragmatique

Boris Jung^{*, **}, Martin Mahul^{*}, Marion Monnin^{*}, Pierre Henri Moury^{*}, Matthieu Conseil^{*}, Samir Jaber^{*, **}

^{*} Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, Montpellier
^{**} INSERM U1046 et CNRS 9214, Université Montpellier 1, Université Montpellier 2, CHU Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier

Le diaphragme est le principal muscle respiratoire de l'organisme, et sa contraction rythmée par la respiration permet la mobilisation du volume courant. Lorsque le diaphragme dysfonctionne, on parle d'une insuffisance ventilatoire par défaillance de la pompe musculaire en opposition à une insuffisance respiratoire par atteinte de l'échangeur pulmonaire. La dysfonction musculaire respiratoire aiguë a été à l'origine de l'essor de la réanimation respiratoire dans les années 1950 lors de l'épidémie de poliomyélite et représente toujours une cause de défaillance respiratoire des patients critiques. Les objectifs de ce chapitre sont de décrire la physiologie de la contraction diaphragmatique, les moyens de son exploration au lit du patient, de définir la dysfonction diaphragmatique, d'en lister les facteurs de risque et les conséquences médicales et, enfin, de proposer une stratégie de prévention et de traitement.

Anatomie et physiologie de la contraction musculaire diaphragmatique

Anatomie

Le diaphragme est caractérisé par une contraction rythmique, involontaire, liée à la ventilation et est composé majoritairement de fibres musculaires de type 1 (fibres à contraction lente, rouges, oxydatives, peu fatigables) et en minorité de fibres musculaires de type 2 (fibres à contraction rapide, blanches, glycolytiques, fatigables). Comme pour les tous les muscles striés, il existe une relation force-longueur avec une longueur optimale « L₀ » expliquant en partie la diminution de la force contractile du diaphragme lorsque le muscle est aplati (distension thoracique du patient emphysémateux, distension abdominale au cours des pathologies abdominales aiguës comme la pancréatite aiguë). En effet, lorsque le muscle est étiré (distension tho-

racique ou abdominale) au-delà de la longueur optimale pour le couplage excitation-contraction, la force générée est diminuée. Il en est de même lorsque la longueur des fibres est diminuée en dessous de la longueur optimale. À titre d'illustration, ce concept est le même que pour un cycliste qui doit ajuster la hauteur de sa selle afin d'optimiser la relation force-longueur des quadriceps.

Le diaphragme est innervé par les nerfs phréniques droit et gauche qui se détachent de la moelle épinière cervicale au niveau des 3^e, 4^e et 5^e vertèbres et cheminent dans la région cervicale antérieure puis dans le médiastin pour se ramifier dans les deux coupes diaphragmatiques. Du deuxième motoneurone à la terminaison synaptique, l'innervation diaphragmatique peut être compromise au cours des pathologies aiguës et chroniques résumées dans le [tableau 1](#).

Le diaphragme est constitué majoritairement de fibres musculaires de type 1 (fibres à contraction lente, rouges, oxydatives, peu fatigables). Distension abdominale (postopératoire, ascite, etc.) ou thoracique (emphysème, pneumothorax) sont associées à un étirement diaphragmatique de repos supérieur à la longueur optimale pour le couplage excitation-contraction et diminuent la force diaphragmatique.

Physiologie de la contraction musculaire

Au niveau cellulaire, le potentiel d'action déclenche une libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire permettant une ouverture de canaux sodium voltage-dépendants au niveau du sarco-plasme, générant ainsi un potentiel d'action. Le potentiel d'action se propage à la surface de la fibre musculaire dans les deux directions vers les extrémités de la fibre musculaire, la jonction neuromusculaire étant située au centre de la fibre. Pour que le couplage excitation-contraction entre la myosine et l'actine se déroule, il est nécessaire de libérer

Tableau 1 / Moyens diagnostiques à la disposition du clinicien exerçant en réanimation

Contexte évocateur	Patient difficile à sevrer du ventilateur
	Difficulté non expliquée par le statut cardio-pulmonaire ou neurologique cérébral/médullaire
	Atélectasies lobaires inférieures récidivantes
	Tendance à l'acidose hypercapnique sans hypoxémie marquée lors des épreuves de ventilation spontanée (hypoventilation alvéolaire) et voies aériennes libres
Examen clinique	Hypoventilation alvéolaire, respiration rapide et superficielle (<i>rapid shallow breathing</i>)
	Élévation de la coupole diaphragmatique à la radiographie standard
Explorations fonctionnelles respiratoires	Pression inspiratoire maximale < 70 cmH ₂ O lors de l'épreuve de ventilation spontanée
Échographie diaphragmatique	Excursion diaphragmatique < 10 mm en ventilation spontanée calme
	Excursion diaphragmatique < 40 mm en ventilation spontanée profonde
	Fraction de raccourcissement diaphragmatique < 30 %
Stimulation magnétique et recueil de la pression des voies aériennes	Pression trachéale télé-expiratoire après stimulation < 11 cmH ₂ O

du calcium depuis le réticulum sarcoplasmique, qui constitue la réserve intracellulaire de calcium du muscle. Cette libération est secondaire à l'activation d'un canal calcique voltage dépendant (le récepteur des dihydropyridines) puis du récepteur de la ryanodine de type 1. Lors de la relaxation musculaire, le calcium est pompé depuis le cytosol vers le réticulum sarcoplasmique par des pompes calcium-

ATPases. La contraction est consommatrice d'énergie sous forme d'ATP qui peut provenir de la phosphorylation oxydative impliquant les mitochondries ou un mécanisme glycolytique rapide, cytosolique. Le mécanisme du couplage excitation-contraction est représenté sur la [figure 1](#).

Moyens d'exploration de la fonction diaphragmatique au lit du patient

Deux très récentes revues et des guidelines ont détaillé les moyens d'exploration du diaphragme en clinique humaine [1, 2]. En ventilation artificielle, une dysfonction diaphragmatique peut être démasquée lors de l'épreuve de ventilation spontanée devant l'apparition d'une ventilation paradoxale. On peut également observer un "*rapid shallow breathing*" (fréquence respiratoire/volume courant > 100 c/min/mL) non spécifique d'une dysfonction diaphragmatique [3]. Des explorations fonctionnelles respiratoires sont réalisables au lit du patient de réanimation ventilé mécaniquement. Ainsi, la mesure de la pression inspiratoire maximale consiste à mesurer la pression développée au cours d'un effort inspiratoire maximal contre un obstacle. En pratique, elle est réalisée à l'aide d'une pause expiratoire sur le ventilateur d'environ 15 secondes. La pression négative maximale est alors le reflet de l'effort inspiratoire du patient. Des valeurs inférieures à -36 cmH₂O sont associées à un sevrage plus rapide et des valeurs inférieures à -70 cmH₂O excluent le diagnostic de paralysie diaphragmatique bilatérale [4]. Tandis que la mesure de pression inspiratoire maximale est facilement réalisable sur les ventilateurs modernes de réanimation, une valeur faible peut être le reflet d'un effort sous-maximal (mauvaise coordination ou collaboration du patient). Elle est en outre peu spécifique car elle reflète l'ensemble des muscles respiratoires inspiratoires (diaphragme et muscles accessoires).

De la même manière, la mesure de la capacité vitale est un reflet approximatif de la fonction diaphragmatique qui nécessite la participation du patient.

Ces explorations fonctionnelles peuvent être complétées par la mise en place d'une sonde à double ballonnet œsophagien et gastrique permettant d'isoler la pression œsophagienne comme reflet de la pression pleurale et surtout

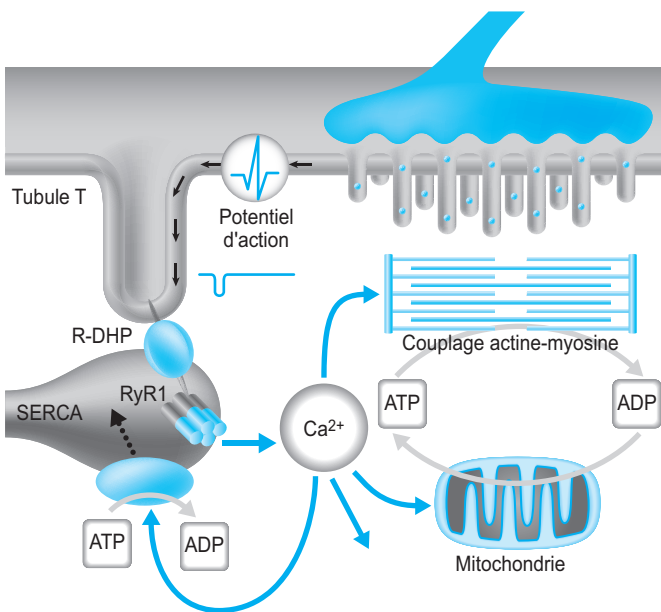


Figure 1 / Couplage excitation-contraction du muscle diaphragmatique

Le potentiel d'action membranaire se propage le long du tubule transverse et va déclencher la sortie de calcium du réticulum sarcoplasmique via l'activation du récepteur des dihydropyridines (R-DHP) et l'ouverture des récepteurs de la ryanodine de type 1 (RyR1). L'augmentation de la concentration de calcium dans le cytosol permet sa liaison avec la troponine C, le couplage actine-myosine et la contraction musculaire. La contraction nécessite de l'ATP provenant principalement de la phosphorylation oxydative qui a lieu dans la mitochondrie. Lors de la relaxation musculaire, le calcium est repompé du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique par des pompes ATP-dépendantes (SERCA).
 ADP : adénosine di-phosphate ; ATP : adénosine triphosphate ;
 R-DHP : récepteur des dihydropyridines ; RyR1 : récepteur de la ryanodine de type 1 ; SERCA : ATPase calcique du réticulum sarco-endoplasmique ;
 tubule-T : tubule transverse.

de mesurer la pression transdiaphragmatique (figure 2). Elle nécessite cependant la mise en place d'une sonde spécifique et d'un monitoring seulement disponible sur quelques ventilateurs de dernière génération ou un banc de mesure et n'est donc pas réalisable en routine clinique.

De manière complémentaire aux explorations fonctionnelles respiratoires, on peut réaliser une échographie du diaphragme (figure 3). Il s'agit d'une technique non invasive, sans danger, bien décrite en pratique clinique chez le patient de réanimation ou postopératoire [5].



Figure 2 / Installation d'un patient ventilé mécaniquement, éveillé et en ventilation spontanée pour exploration de la contractilité diaphragmatique à l'aide d'un neurostimulateur magnétique transcutané cervical des nerfs phréniques

A. Le patient est installé confortablement en position demi-assise. Un capteur de pression est installé à la sortie de la sonde d'intubation et relié à un ordinateur retranscrivant la pression des voies aériennes en continu. Les neurostimulateurs sont réglés pour délivrer une intensité supra-maximale.

B. Les bobines de stimulation sont placées dans la région cervicale antérieure à proximité des nerfs phréniques et appliquées sur la peau du patient. Après quelques cycles ventilatoires d'adaptation, le patient est débranché du ventilateur, l'absence de flux expiratoire est vérifiée cliniquement et sur la courbe de pression des voies aériennes puis un clamp est posé sur la sonde d'intubation, le patient étant en apnée. Immédiatement, les deux nerfs phréniques sont stimulés à intensité supra-maximale entraînant une contraction unique du diaphragme qui génère une variation de pression dans les voies aériennes (Ptrach) qui est le reflet de la pression transdiaphragmatique.

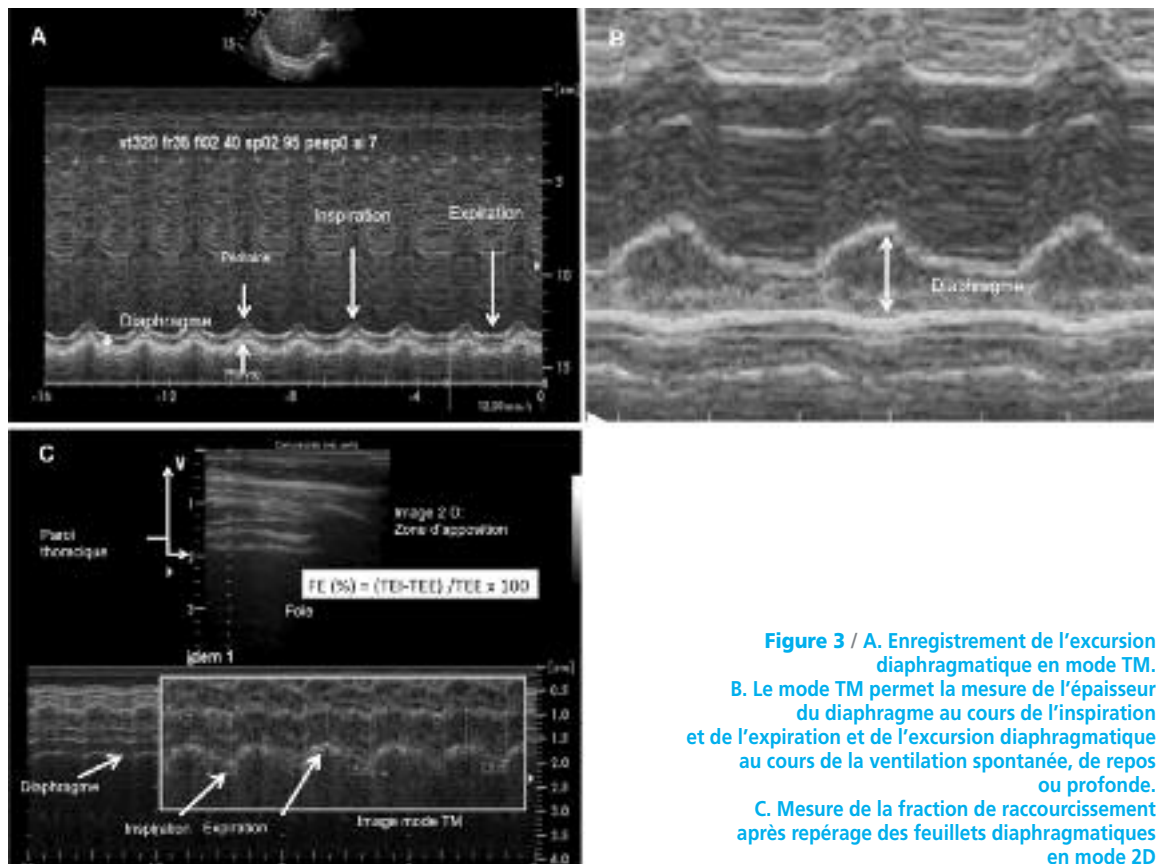


Figure 3 / A. Enregistrement de l'excursion diaphragmatique en mode TM. B. Le mode TM permet la mesure de l'épaisseur du diaphragme au cours de l'inspiration et de l'expiration et de l'excursion diaphragmatique au cours de la ventilation spontanée, de repos ou profonde. C. Mesure de la fraction de raccourcissement après repérage des feuilletts diaphragmatiques en mode 2D

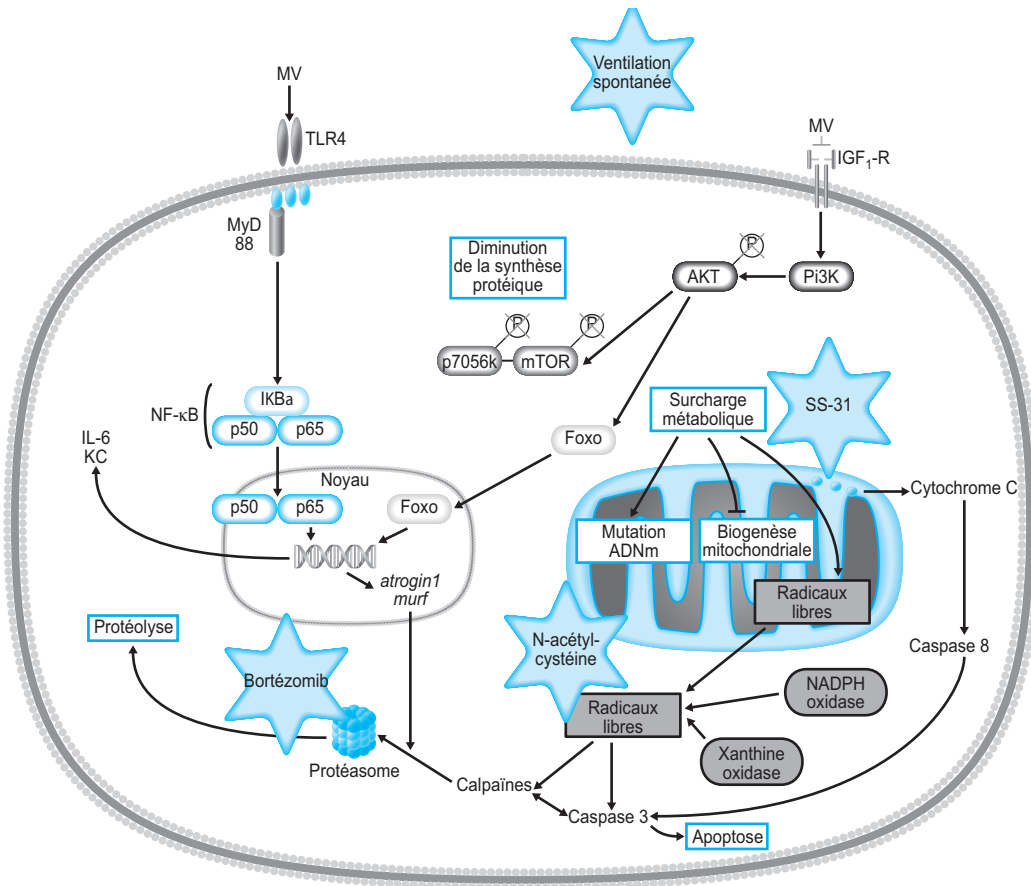


Figure 5 / Conséquences de la ventilation mécanique (VM) sur la cellule musculaire squelettique à partir des données animales
 La VM contrôlée est associée à une inactivité diaphragmatique qui inhibe la voie de protéosynthèse IGF-1-FOXO-AKT. L'immobilité diaphragmatique est associée à une absence de phosphorylation de AKT et de FOXO permettant à FOXO d'être transloqué dans le noyau stimulant la transcription de gènes comme *atrogin1* et *murf1* qui sont des ligases du protéasome. L'absence de phosphorylation de AKT inhibe mTOR diminuant la transcription de gènes de synthèse des protéines musculaires. La VM est également associée à une surcharge métabolique mitochondriale stimulant l'apparition de mutations de l'ADN mitochondrial, la libération de cytochrome C dans le cytosol, la génération de radicaux libres et inhibant la biogenèse mitochondriale. L'excès d'espèces radicalaires va activer les enzymes protéolytiques de la famille des calpaïnes et la caspase-3 qui vont préparer la protéolyse par le protéasome. Le relargage de cytochrome C dans le cytosol est un stimulus puissant de la caspase-8 à l'origine de l'apoptose des cellules musculaires. La VM stimule également le récepteur membranaire *Toll-like* de type 4 permettant la dissociation du complexe NF-κB via l'activation d'un système de second messenger intracellulaire mettant en jeu MyD88. La translocation dans le noyau des sous-unités actives (p50 et p65) va initier la transcription de gènes codant des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, KC) participant également à la dysfonction musculaire et à l'atrophie. Des pistes thérapeutiques sont présentées dans les étoiles bleues à partir des études animales. Ainsi, le maintien de cycles de ventilation spontanée pourrait permettre de conserver une activité de biosynthèse via l'activation du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de mTOR [53-55]. L'utilisation d'anti-oxydants spécifiques de la mitochondrie (SS-31) [34] ou ubiquitaire (N-acétylcystéine) a également été suggérée [13]. L'administration d'inhibiteur du protéasome pourrait limiter la protéolyse mais est associée à des effets indésirables potentiellement majeurs [60].
 AKT : protéine kinase B ; Foxo : *forkhead box O* ; IGF1-R : récepteur de l'Insulin Growth Factor de type 1 ; IL-6 : interleukine 6 ; KC : *keratinocyte-derived chemokine* ; MV : ventilation mécanique ; MyD88 : *myeloid differentiation primary response gene 88* ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase ; Pi3K : phospho-inositol triphosphate kinase ; p7056k : ribosomal S6 kinase ; TLR4 : *Toll-like receptor 4*.

l'absence d'atteinte des muscles périphériques dans tous les modèles de DDIV, montrant ainsi que l'inactivité musculaire au cours de l'anesthésie générale qui accompagne la VM contrôlée n'est pas la seule responsable dans la genèse de la dysfonction diaphragmatique [11, 13, 14, 22, 23].

Effets membranaires de la ventilation mécanique

La VM est associée à un déséquilibre de la protéosynthèse musculaire en inactivant le récepteur de l'Insulin Growth Factor de type 1 (IGF-1) [24], impliqué comme facteur de croissance dans la voie de synthèse protéique AKT-mTOR. L'absence de phosphorylation d'AKT va *in fine* aboutir à la

transcription des gènes de *MURF1* et d'*ATROGIN1* qui sont des enzymes appartenant au complexe du protéasome qui dégrade les fibres musculaires [25]. La VM est également associée à une stimulation de la réponse liée aux *Toll-like receptors* de type 4 (TLR4), récepteurs normalement impliqués dans la réponse inflammatoire de l'hôte aux bacilles gram négatif [26].

Conséquences intracellulaires

Mitochondrie

La mitochondrie est une organelle essentielle dans la gestion des ressources énergétiques cellulaires en étant le site central de la phosphorylation oxydative. La mitochon-

drie intervient également dans l'équilibre redox cellulaire, la signalisation apoptotique et la mort cellulaire [27]. Les protéines mitochondriales sont issues de la transcription de gènes nucléaires mais également de gènes mitochondriaux pouvant être le siège de mutations [28].

Il a été rapporté que la VM était associée à une instabilité de la membrane mitochondriale, une augmentation de la perméabilité au calcium, une diminution des capacités anti-oxydantes et une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale [29] exposant au risque de rupture de la membrane mitochondriale et à la libération de cytochrome C dans le cytosol, initiant la voie intrinsèque de l'apoptose [30]. Le bien-être mitochondrial est altéré, comme en témoigne le déséquilibre fission-fusion observé dans un modèle murin [31]. À partir d'un modèle de rat, il a été également rapporté une augmentation de la mitophagie, auto-cannibalisme cellulaire où les lysosomes entourent et détruisent les mitochondries altérées [13, 32]. Le « trigger » à l'origine de la dysfonction mitochondriale n'est pas clairement connu mais une étude translationnelle humaine suggère l'hypothèse d'une surcharge métabolique mitochondriale [33]. Cette hypothèse suggère que le diaphragme des patients ventilés est dans une condition de sous-charge fonctionnelle (défaut ou absence de contraction et donc d'utilisation de l'énergie) alors qu'il existe un apport énergétique constant qui va favoriser la génération d'acides gras libres tandis que la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative (dont le cycle de Krebs) sont au repos faute d'activité musculaire. Il existerait alors une surcharge en radicaux libres aboutissant *in fine* à la lyse et/ou autophagie de la mitochondrie. La prévention des dommages mitochondriaux pourrait faire appel à l'utilisation d'anti-oxydants spécifiques étudiés par méthode pharmacologique (SS-31) [34] ou génétique [33].

Réticulum sarcoplasmique

Le récepteur de la ryanodine de type 1 (RyR1) est un récepteur/canal clé dans le couplage excitation-contraction musculaire. Il permet le relargage de calcium à partir du stock calcique du réticulum sarcoplasmique en réponse à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau du sarcolemme. Son ouverture est transitoire lors de la contraction, et le calcium est ensuite repompé par des pompes calciques ATPase-dépendantes au cours de la relaxation. Dans des pathologies chroniques, la dystrophie de Duchenne ou l'insuffisance cardiaque, RyR1 est oxydé, nitrosylé, carboxylé et devient constamment perméable, occasionnant une fuite continue de calcium vers le cytosol aboutissant *in fine* à une perte de force contractile [35-38]. Nous avons récemment montré pour la première fois une altération précoce après 6 heures de VM des capacités contractiles du muscle diaphragmatique sur un modèle murin [22].

Lysosomes

La VM est associée à une augmentation des marqueurs de macro-autophagie et de mitophagie, « auto-cannibalisme » des organelles altérées illustrant les dommages cellulaires associés à la VM [13, 32].

Protéolyse

Plusieurs études animales et humaines concourent à démontrer qu'il existe un déséquilibre entre synthèse protéique et protéolyse diaphragmatique au cours de la VM. Ainsi, stress oxydant cytosolique et mitochondrial, inactivité musculaire, autophagie, augmentation de la concentration et dérégulation du calcium cytosolique, destruction mitochondriale, activation du facteur transcriptionnel de la protéolyse NF- κ B [11], déséquilibre énergétique entre

besoins musculaires minimums et apports énergétiques constants favorisent l'activité de la caspase-3 et des calpaïnes (protéases calcium-dépendantes) qui altèrent la structure du sarcomère permettant secondairement une ubiquitination puis la protéolyse dans le système ubiquitine-protéasome [19, 20, 39]. Les protéines contractiles mais également les protéines de structure comme la titine sont les cibles des enzymes protéolytiques participant à la désorganisation sarcomérique [40]. Nous avons également rapporté chez l'homme, associées à une exagération de la protéolyse, des lésions de l'ultrastructure des sarcomères visualisées en microscopie électronique [11].

Conséquences cliniques de la dysfonction diaphragmatique

Déséquilibre entre synthèse et protéolyse, couplage excitation-contraction altéré, autophagie, destruction mitochondriale, inflammation locale concourent, chez l'animal comme chez l'homme, à une atrophie musculaire de l'ensemble des fibres musculaires lentes et rapides [13, 14, 23, 33, 41]. À cette amyotrophie prouvée histologiquement et détectée chez l'homme par nécropsie [11, 13, 18] ou échographie [5] s'associe une diminution de la force contractile et une fatigue diaphragmatique [8, 13, 14]. Nous avons ainsi rapporté chez des patients donneurs d'organes et ventilés pendant environ une semaine avant le décès par mort encéphalique une diminution d'environ 30 % de la force diaphragmatique au cours de la première semaine de VM [11]. À ce jour, peu d'études humaines se sont intéressées aux conséquences sur le sevrage ventilatoire, la réhabilitation et les épreuves fonctionnelles respiratoires ou encore la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital des patients présentant une DDIV. La première conséquence d'une dysfonction diaphragmatique sur le devenir du patient de réanimation est son impact sur le sevrage du ventilateur. Les causes d'échec de sevrage sont le plus souvent multifactorielles en réanimation [3] mais il est suggéré que la dysfonction diaphragmatique puisse participer aux difficultés de sevrage [42, 43]. Récemment, des travaux prospectifs utilisant l'échographie comme outil d'exploration du diaphragme (voir paragraphe dédié) ont montré que les patients présentant, au cours du sevrage respiratoire, une dysfonction diaphragmatique étaient à risque de sevrage difficile et de prolongation de la durée de VM [44-46]. Aussi, chez des patients médicaux, Kim *et al.* ont rapporté un allongement de la durée de VM définie, au cours de l'épreuve de ventilation spontanée, par une excursion diaphragmatique en mode TM inférieure à 12 ou 14 mm selon que la coupole explorée soit droite ou gauche [44]. De manière comparable, une autre étude a rapporté une prolongation de la durée de VM chez des patients de chirurgie cardiaque chez qui la course du diaphragme au cours d'une inspiration maximale était inférieure à 25 mm [45]. Enfin, Dinino *et al.* ont rapporté qu'une fraction de raccourcissement du diaphragme (variation de l'épaisseur du diaphragme mesurée en TM au cours de l'inspiration et de l'expiration) au cours de l'épreuve de ventilation spontanée (comparable à la fraction de raccourcissement du myocarde en échocardiographie) supérieure à 30 % était associée au succès du sevrage de la VM chez 63 patients médicaux avec une valeur prédictive positive de 91 % et une valeur prédictive négative de 63 % [46]. L'exploration de la dysfonction diaphragmatique par cette méthode simple disponible au lit du patient pourrait faciliter l'identification des patients à risque de sevrage difficile de la VM. L'impact de la dysfonction diaphragma-