



HAL
open science

**Force des muscles respiratoires chez les patients
bronchopneumopathiques chroniques obstructifs:
relation avec l'état nutritionnel évalué par la
composition corporelle**

Anne Courbot

► **To cite this version:**

Anne Courbot. Force des muscles respiratoires chez les patients bronchopneumopathiques chroniques obstructifs: relation avec l'état nutritionnel évalué par la composition corporelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01733008

HAL Id: hal-01733008

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733008v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

146735

Double.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2000

N° 110



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne COURBOT

le 19 octobre 2000

**FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES CHEZ LES PATIENTS
BRONCHOPNEUMOPATHIQUES CHRONIQUES OBSTRUCTIFS :
RELATION AVEC L'ETAT NUTRITIONNEL EVALUE PAR LA
COMPOSITION CORPORELLE**

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1

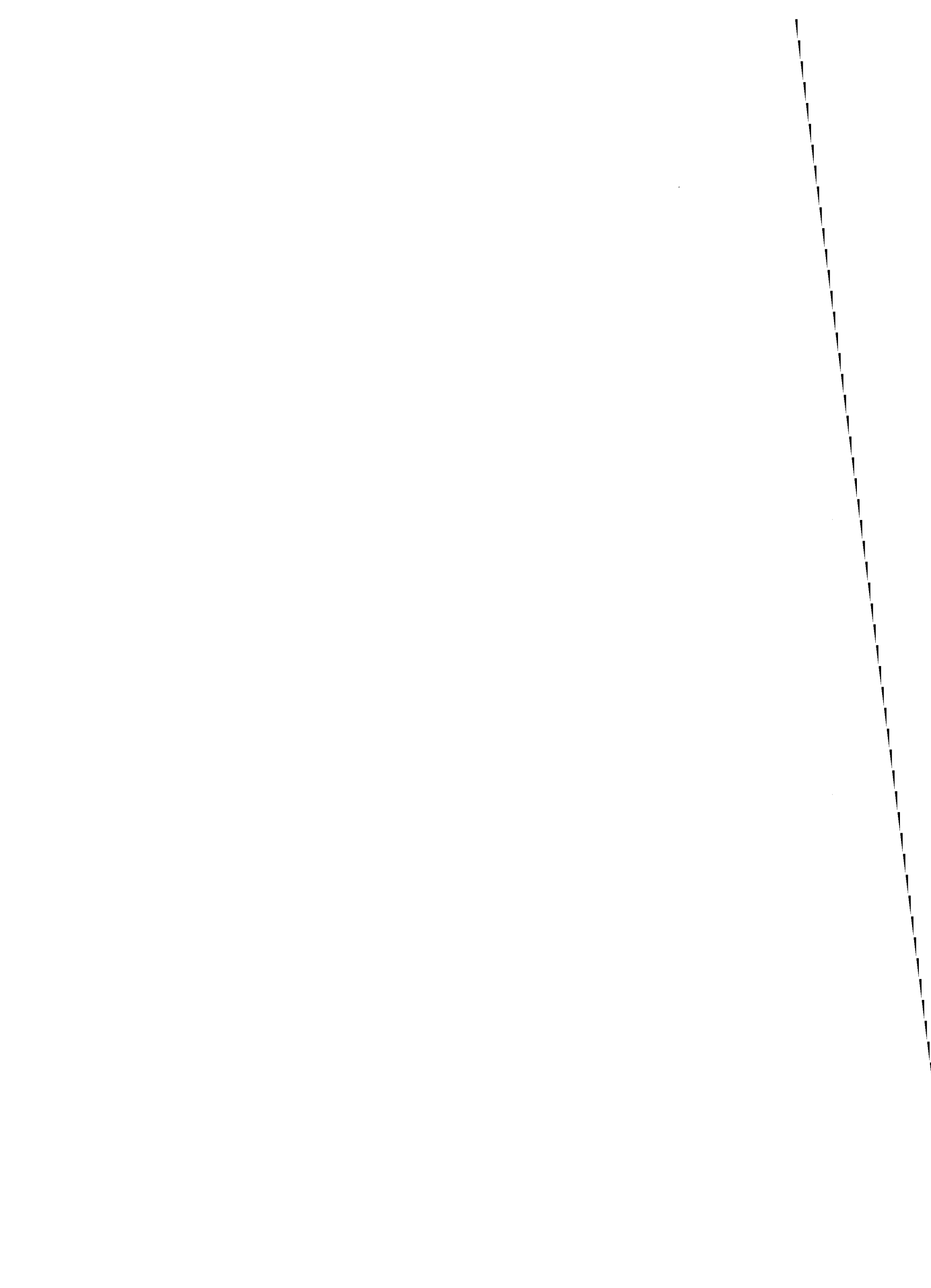


D 007 184105 3

Examineurs de la thèse :

M. le Pr. J.M. POLU
M. le Pr. N. DELORME
M. le Pr. G. WERYHA
M. le Pr. F. CHABOT
M. le Dr. T. PEREZ

Président
Juge
Juge
Directeur de thèse
Juge



UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2000

N°



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne COURBOT

le 19 octobre 2000

**FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES CHEZ LES PATIENTS
BRONCHOPNEUMOPATHIQUES CHRONIQUES OBSTRUCTIFS :
RELATION AVEC L'ETAT NUTRITIONNEL EVALUE PAR LA
COMPOSITION CORPORELLE**

Examineurs de la thèse :

M. le Pr. J.M. POLU

M. le Pr. N. DELORME

M. le Pr. G. WERYHA

M. le Pr. F. CHABOT

M. le Dr. T. PEREZ

Président

Juge

Juge

Directeur de thèse

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

A Notre Maître et Président de Thèse,

*Monsieur le Professeur Jean-Marie Polu, Professeur de
Pneumologie.*

Vous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

*Vous nous avez initié à la pneumologie et chaleureusement accueillie dans
votre service.*

Nous espérons rester digne de votre confiance.

*A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de nos remerciements et de
notre profond respect.*

A Notre Juge,

Monsieur le Professeur Nicolas Delorme, Professeur de Réanimation Médicale.

Vous nous avez enseigné le respect et la rigueur.

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger notre travail.

Nous espérons rester digne de votre confiance.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre gratitude et notre profond respect.

A Notre Juge,

*Monsieur le Professeur Georges Weryha, Professeur d'Endocrinologie et
Maladies Métaboliques,*

Vous nous avez initié à l'exercice de notre métier avec rigueur.

Vous nous avez fait l'honneur de juger notre travail.

*Veillez trouver, à travers ce travail, l'expression de nos remerciements et
de notre profond respect .*

A Notre Juge,

*Monsieur le Professeur Jean-François Chabot, Professeur de
Pneumologie.*

*Vous nous avez formé à l'exercice de notre métier dans la rigueur et le
respect.*

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous espérons en avoir été digne.

*A travers ce travail, veuillez trouver l'expression de nos remerciements et de
notre profond respect.*

A Notre Juge,

Monsieur le Docteur Thierry Perez, Praticien Hospitalier.

Vous nous avez accueillie dans votre service avec chaleur et simplicité.

Vous nous avez fait l'honneur de juger notre travail.

Nous espérons rester digne de votre confiance.

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A Francine, Pascale, Valérie, et Monsieur Maire,

A Marie-France et Brigitte,

*A l'ensemble du personnel du service des Maladies Respiratoires et de
Réanimation Médicale,*

qui ont permis la réalisation de ce travail.

A mes parents,

A mes sœurs Chantal, Brigitte et mon frère Marc,

A mes beaux-frères Jean-Pierre, Pascal et ma belle sœur Marie-Jeanne,

A mes neveux Nathalie, Claude, Christophe, Anne-Sophie, David, Benoît,

Julie, Nicolas, Pauline, Fanny et la petite Mathilde,

A Georges,

A toute ma famille

A mes amies d'ici, Karine, Nathalie, Valérie et Sophie,

A mes amies d'ailleurs, Laure et Isabelle,

A ceux qui ne peuvent être parmi nous,

Pour leur amour et leur soutien,

Merci.

SOMMAIRE

-1-	Sommaire	15
-2-	Abréviations	19
-3-	Introduction	23
-4-	Les muscles respiratoires au cours des BPCO	27
1-	Généralités sur les muscles respiratoires	28
1-1-	Les fibres musculaires	28
1-2-	La faiblesse et la fatigue musculaire	28
2-	Evaluation de la force et de l'endurance des muscles respiratoires	30
2-1-	Evaluation de la force des muscles respiratoires	30
1-	Pressions inspiratoire et expiratoire maximales	30
2-	Pression nasale lors du sniff (SNIP)	34
3-	Pression transdiaphragmatique	37
4-	La stimulation phrénique	39
2-2-	Endurance et fatigue des muscles respiratoires	41
3-	Mécanismes de la dysfonction des muscles respiratoires	44
3-1-	Distension thoracique et hyperinflation dynamique	44
1-	Distension thoracique statique	44
2-	Hyperinflation dynamique	45
3-2-	Désavantage mécanique	45
1-	Longueur du diaphragme	45
2-	Géométrie du diaphragme	47
3-3-	Adaptations structurales du diaphragme	48
3-4-	Facteurs associés contribuant à la dysfonction des muscles respiratoires	50
1-	Hypoxie tissulaire et modifications du métabolisme musculaire	52
2-	Hypercapnie	55
3-	Myopathie respiratoire cortisonique	55
4-	Conséquences de la dysfonction des muscles respiratoires	58
4-1-	Sur la dyspnée	58
4-2-	Hypoventilation Alvéolaire	58

-5-	La dénutrition au cours des BPCO	60
1-	Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel	61
1-1-	La masse corporelle	61
1-2-	L'évaluation des compartiments corporels	62
	1- Les mesures anthropométriques	62
	2- L'index créatinurie/taille	63
	3- L'impédancemétrie bioélectrique	63
	4- L'absorptiométrie biphotonique	63
1-3-	Les paramètres biologiques	64
2-	Mécanismes de la dénutrition	66
2-1-	Les apports nutritionnels : rôle de la leptine	67
2-2-	Hypermétabolisme	70
	1- Augmentation du travail ventilatoire	70
	2- Inflammation systémique	71
	3- Les agents médicamenteux	72
	4- L'effet thermogénique des nutriments	73
2-3-	Autres mécanismes	75
	1- L'inactivité physique	75
	2- L'âge	75
	3- L'hypoxie tissulaire	76
3-	Conséquences de la dénutrition	77
3-1-	Sur le parenchyme pulmonaire	77
3-2-	Sur les muscles respiratoires	80
	1- Modifications structurales	80
	2- Modifications du métabolisme musculaire	81
	3- Diminution de la force des muscles respiratoires	81
-6-	Relation entre l'état nutritionnel, la fonction ventilatoire et la force des muscles respiratoires chez les patients BPCO	83
-7-	Implications thérapeutiques : Effets sur les muscles respiratoires et/ou l'état nutritionnel	89

1-	Effets du réentraînement musculaire	90
2-	Effets de l'apport nutritionnel	90
3-	Effets de l'oxygénothérapie	91
4-	Effets de l'hormone de croissance et des agents anabolisants	92
	4-1- L'hormone de croissance	92
	4-2- Les anabolisants stéroïdiens	92
-8-	Patients et méthodes	94
1-	Patients	95
2-	Méthodes d'exploration	96
3-	Méthodes statistiques	99
-9-	Résultats	100
1-	Statistiques descriptives	101
	1-1- Age et fonction pulmonaire	101
	1-2- Force des muscles respiratoires	104
	1-3- Mesures anthropométriques et composition corporelle	104
2-	Corrélations	107
	2-1- Entre la force des muscles respiratoires et la composition corporelle	107
	2-2- Entre la force des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire	109
	2-3- Entre la composition corporelle et la fonction pulmonaire	112
	2-4- Entre les paramètres de la force musculaire respiratoire	114
	2-5- Entre les paramètres anthropométriques et la composition corporelle	114
2-	Discussion	116
	3-1- Relation entre la force des muscles respiratoires et l'état nutritionnel	116
	3-2- Relation entre la force des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire	117
	3-3- Relation entre l'état nutritionnel et la fonction pulmonaire	120
	3-4- Limites de l'étude	121
-10-	Conclusion	122
-11-	Bibliographie	124

ABBREVIATIONS

- ARNm = ARN messenger
- ATP = adénosine triphosphate
- BB = « blue bloater » ou bronchiteux chronique
- BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive
- CLM = chaînes lourdes de la myosine
- CO₂ = dioxyde de carbone
- CMO = contenu minéral osseux
- Coll. = collègues
- COX = cytochrome oxydase C
- CPK = créatinine phosphokinase
- CPT = capacité pulmonaire totale
- CRF = capacité résiduelle fonctionnelle
- CV = capacité vitale
- DER = dépenses énergétiques de repos
- DEXA = dual X-ray absorptiometry ou absorptiométrie biénergétique
- DLCO = coefficient de transfert du monoxyde de carbone
- DLCO/VA = coefficient de transfert du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire
- GHrh = hormone de croissance recombinante
- IGF1 = Facteur de croissance
- IL = interleukine
- IMC = index de masse corporelle
- IMP = inosine monophosphate
- Lo = longueur optimale
- Lr = longueur de repos

- MG = masse grasse
- MM = masse maigre
- NADH = dinucléotide adénine-nicotinamide sous sa forme réduite
- O₂ = oxygène
- Pb = pression buccale
- Pb stim = pression buccale sous stimulation phrénique cervicale
- Pcr = phosphocréatine
- Pdi = pression transdiaphragmatique
- Pdi max = pression transdiaphragmatique maximale
- Pdi moy = Pression transdiaphragmatique moyenne
- Pdi sniff = pression transdiaphragmatique lors d'un reniflement
- PEmax = pression expiratoire maximale
- PEP = pression expiratoire positive intrinsèque
- Pes = pression oesophagienne
- Pga = pression gastrique
- Pi = phosphate inorganique
- PImax = pression inspiratoire maximale
- PIT = poids idéal théorique
- Poes = pression oesophagienne
- Poes sniff (ou Pes sniff) = pression oesophagienne lors d'un sniff
- PP = « pink puffer » ou emphysémateux
- Presp = pression inspiratoire développée lors de la respiration courante
- PVM = pressions ventilatoires maximales
- QR = quotient respiratoire
- Rdi = rayon de courbure du diaphragme
- RMN₃₁ P = spectrométrie par résonance magnétique du phosphore 31

- SNIP = sniff nasal inspiratory pressure ou pression nasale inspiratoire lors du sniff
- Tdi = force générée par le diaphragme
- Ti = temps inspiratoire
- Tlim = temps limite de maintien d'une pression
- TNF- α = tumor necrosis factor-alpha
- TTdi = index temps-tension
- Ttot = durée du cycle respiratoire total
- VMS = ventilation minute soutenue
- VMV = ventilation maximale volontaire
- VO₂ = consommation d'oxygène
- VO₂ max = consommation maximale d'oxygène
- VR = volume résiduel
- VT = volume courant

- cm H₂O = centimètres d'eau
- kcal = kilocalories
- kg = kilogrammes
- kpa = kilos pascal
- μ Gy = micrograys
- l = litres
- min = minutes
- ml = mililitres
- mm Hg = millimètres de mercure



INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est définie par une limitation permanente des débits aériens expiratoires consécutive à une bronchite chronique ou à un emphysème (*Similowski-1999*). La BPCO est une maladie très fréquente et représente une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde. Quatrième cause de mortalité aux Etats-Unis, la BPCO est responsable en France d'environ 20000 décès par an. Environ 200000 des patients présentant une obstruction bronchique chronique sont hypoxémiques et entrent dans la catégorie des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs (*Similowski-1999*). Cette maladie est d'origine multifactorielle. Des facteurs génétiques (déficit en alpha-1antitrypsine), environnementaux et infectieux jouent un rôle dans le déterminisme de la BPCO. Cependant, le tabac est le facteur le plus fréquemment en cause dans la survenue de la BPCO.

L'obstruction des voies aériennes est le *primum movens* de la BPCO. La conséquence mécanique directe de l'obstruction est la distension thoracique (plus marquée en cas d'emphysème), qui oblige l'ensemble de la mécanique ventilatoire à travailler dans des conditions désavantageuses. Les muscles respiratoires se trouvent avec une charge supplémentaire de travail. Le maintien d'une ventilation nécessaire aux besoins de l'organisme implique des phénomènes de compensation à cette limitation expiratoire qui retentissent sur les muscles respiratoires dont le fonctionnement est également altéré par des désordres métaboliques ou certaines thérapeutiques. La place importante des muscles respiratoires dans la symptomatologie et la physiopathologie des BPCO justifie que l'on explore leur fonction dans de nombreuses situations cliniques. Le développement de méthodes d'évaluation non invasives de la fonction de ces muscles contribue à l'intérêt croissant qui leur est récemment porté au cours de l'évolution et dans le traitement de la maladie BPCO.

L'évolution des BPCO est marquée par un déséquilibre du bilan énergétique qui conduit à des formes plus ou moins sévères de dénutrition. La survenue d'une perte de poids, notamment de la masse maigre, s'accompagne d'une morbidité et une mortalité

accrue (*Pouw-2000, Landbo-1999*). L'évaluation de la masse et de la composition corporelle est donc un élément pronostic au cours de l'évolution de la BPCO. De multiples facteurs, en dehors de l'augmentation du travail respiratoire consécutif à la distension thoracique, entraînent un déséquilibre de la balance énergétique en cause dans la dénutrition des patients BPCO. La dénutrition altère la structure et la fonction des muscles et s'accompagne d'une dysfonction musculaire respiratoire et périphérique. Elle influe également sur les processus de réparation cellulaire qui interviennent dans les mécanismes pathogéniques de l'emphysème. Le problème est en réalité complexe. L'état nutritionnel conditionne non seulement l'évolution de la maladie pulmonaire mais la maladie génère aussi des besoins énergétiques accrus qui contribuent à la dénutrition.

La BPCO évolue désormais vers un nouveau concept. La BPCO n'est plus une maladie limitée aux poumons mais une maladie générale (*Préfaut-1999*). Elle retentit non seulement sur le fonctionnement musculaire, mais aussi sur le métabolisme et l'état nutritionnel avec une cachexie respiratoire progressive aux dépens essentiellement de la masse maigre. Ce changement de paradigme de la BPCO est lié notamment aux avancées du rôle de l'exercice, de la réhabilitation, de la nutrition dans le traitement et l'évolution de la BPCO.

Les patients BPCO sont séparés en deux entités distinctes sur le plan physiologique et clinique : les bronchiteux chroniques et les emphysémateux. Les patients bronchiteux chroniques sont souvent présentés comme pléthoriques et les emphysémateux, amaigris. Les lésions de bronchite chronique et d'emphysème coexistent souvent au cours des BPCO, même si l'un ou l'autre type de BPCO semble prédominer sur le plan clinique et fonctionnel. Peu d'études, qui se sont intéressés à la force musculaire respiratoire et à l'état nutritionnel des patients BPCO, ont distingué les patients bronchiteux chroniques et les patients emphysémateux. Ces considérations nous ont conduits à mener une étude prospective ouverte dont les objectifs sont :

- 1- Existe t'il une différence de la force musculaire et du statut nutritionnel entre les patients bronchiteux chroniques et emphysémateux en état stable ?

- 2- La force musculaire respiratoire et l'état nutritionnel sont-ils liés à la gravité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire ?
- 3- Existe t'il une relation entre la force des muscles respiratoires et la composition corporelle chez les patients BPCO ?

Nous exposons dans ce travail les méthodes actuellement utilisées pour évaluer la force musculaire respiratoire et l'état nutritionnel, les conséquences et les mécanismes qui contribuent à la faiblesse musculaire respiratoire et à la dénutrition chez les patients BPCO. Afin de simplifier ce travail, les données musculaires respiratoires concernent principalement le diaphragme. Les relations établies entre la force des muscles respiratoires, l'état nutritionnel et la fonction pulmonaire sont ensuite présentées, et quelque aspects thérapeutiques sont donnés. Enfin, nous rapportons les méthodes et les résultats de notre étude effectuée chez des patients BPCO.

LES MUSCLES RESPIRATOIRES AU COURS DES BPCO

1- Généralités sur les muscles respiratoires:

1-1- Les fibres musculaires :

Comme tout muscle squelettique, le diaphragme est caractérisé par une succession d'éléments arrangés en série : le sarcomère. Celui-ci contient deux variétés de myofilaments, l'un épais, l'autre fin. Ces éléments de l'appareil contractile sont constitués de différentes protéines qui elles-mêmes existent sous diverses isoformes. Les éléments majeurs du myofilament fin sont l'actine, la tropomyosine et le complexe troponine. Les myofilaments épais contiennent de la myosine qui est notamment composée de deux chaînes Lourdes (CLM).

Les muscles respiratoires contiennent plusieurs types de fibres musculaires. Les fibres musculaires se divisent en 3 catégories : les fibres de type I, IIa, IIx et IIb, correspondant aux fibres qui expriment majoritairement les CLM de type I, IIa, IIx et IIb (*Gayán_Ramirez-2000, Nguyen-2000*). Les fibres de type I se contractent lentement et ont un seuil d'activation faible. Elles sont riches en mitochondries, sont très vascularisées et possèdent un métabolisme oxydatif élevé ce qui leur confère une résistance à la fatigue. A l'inverse, les fibres de type IIb ont un métabolisme essentiellement glycolytique mais sont peu résistantes à la fatigue. Elles ne sont recrutées que pour des efforts importants comme la toux ou l'éternuement dans le cas des muscles respiratoires. Les fibres de type IIa et IIx ont des caractéristiques intermédiaires mais en pratique les fibres de type IIx sont assimilées aux fibres de type IIb, leurs propriétés étant très proches. Le diaphragme humain (*tableau 1*) est riche en fibres lentes ce qui le rend particulièrement bien adapté aux contractions rythmiques et soutenues.

1-2- La faiblesse et la fatigue musculaire :

Deux types de dysfonction des muscles respiratoires doivent être distingués : la faiblesse et la fatigue des muscles respiratoires. La faiblesse se manifeste dès les

premières contractions et est un phénomène peu ou pas réversible. Les maladies neurologiques et neuromusculaires en sont l'exemple typique. A l'inverse, la fatigue s'installe après plusieurs contractions, au-delà desquelles le muscle n'est plus capable d'assurer la charge qui lui est imposée, parce que trop importante en intensité ou en durée. Elle est par définition réversible après un repos plus ou moins prolongé. La fatigue peut être d'origine périphérique (altération de la contractilité), de transmission (axone, jonction neuromusculaire, membrane musculaire) ou centrale (inhibition par les chémorécepteurs et propriorécepteurs musculaires). Deux types de fatigue périphérique ont été décrites. La fatigue aiguë succède à un effort très intense mais de courte durée et est rapidement réversible en 10 à 15 minutes, alors que la fatigue chronique, secondaire à un effort plus prolongé, nécessite un temps de récupération beaucoup plus long. La fatigue aiguë se rencontre au cours des exacerbations de BPCO ou dans les asthmes aigus très graves. La fatigue chronique est un concept plus flou notamment au cours des BPCO

Fibres musculaires	Métabolisme	Vélocité de contraction	Résistance à la fatigue	% de fibres
Type I	oxydatif	faible	élevée	55
Type IIa	oxydatif glycolytique	intermédiaire	intermédiaire	20
Type IIb	glycolytique	rapide	faible	25

Tableau 1 : - Propriétés et proportion des différents types de fibres musculaires du diaphragme humain (d'après Edward, 1995).

2- Evaluation de la force et de l'endurance des muscles respiratoires :

2-1- Evaluation de la force des muscles respiratoires :

La mesure directe de la force des muscles respiratoires n'est pas accessible. On a donc recours pour évaluer leur force à la mesure de la pression développée par les muscles respiratoires.

1- Pressions inspiratoire et expiratoire maximales :

La mesure des pressions ventilatoires maximales (PVM) est un moyen simple, non invasif et facilement accessible pour évaluer la force maximale que peuvent développer les muscles respiratoires. Elle consiste à mesurer à la bouche (*Black and Hyatt-1969*) le pic de pression ou le plateau de pression maximal maintenu pendant au moins une seconde contre une valve occluse, lors d'un effort quasi-statique inspiratoire (P_Imax) ou expiratoire maximal (P_Emax). Le système d'occlusion est muni d'une fuite de 1 à 2 mm afin d'éviter la fermeture de la glotte et une participation des muscles faciaux.

Les inconvénients de ces mesures sont non négligeables. Les valeurs des pressions sont fortement dépendantes de la motivation et de la coordination du sujet. La pression maximale est habituellement déterminée après trois à cinq essais successifs afin d'obtenir un effet d'apprentissage, d'éviter que la fatigue musculaire s'installe au-delà de cinq à six essais et diminue les résultats (*Teculescu-1992*). Cette manœuvre est peu physiologique : les faux-positifs, c'est à dire les sujets qui présentent une diminution des pressions maximales sans réelle faiblesse musculaire respiratoire, sont fréquents, liés à un recrutement sous-optimal des muscles chez ces patients (*Aldrich-1995*). La variabilité inter-individuelle et la mauvaise reproductibilité des résultats nuit à la standardisation des valeurs recueillies (*Bruschi-1992, Charfi-1991, Wilson-1984, Leech-1983, Black et Hyatt-1969*). Classiquement, les valeurs de référence sont celles établies par Black et Hyatt (*Tableau 2, Black et Hyatt-1969*). Le niveau des pressions est plus élevé chez l'homme que chez la femme

Tranches d'âge (années)	Pressions inspiratoires maximum (cm H ₂ O)		Pressions expiratoires maximum (cm H ₂ O)	
	Homme	Femme	Homme	Femme
20-54	124±22	87±16	233±42	152±27
55-59	103±16	77±13	218±57	145±20
60-64	103±16	73±13	209±37	140±20
65-69	103±16	70±13	197±37	135±20
70-74	103±16	65±13	185±37	108±20

Note : Les résultats sont présentés avec les valeurs moyennes \pm 1 écart type

Tableau 2 : - Valeurs théoriques des pressions inspiratoires et expiratoires maximales chez l'adulte (d'après Black et Hyatt, 1969).

et varie en fonction de l'âge : elles augmentent avec l'âge chez les sujets jeunes, sont constantes chez l'adulte jusque vers 55 ans puis diminuent au-delà de cet âge. D'autres facteurs, comme le poids et la taille, ne semblent pas intervenir (*Roche-ster-1985*). En pratique, il est recommandé d'obtenir la meilleure reproductibilité possible et de toujours comparer les résultats avec les valeurs de sujets sains obtenus dans le même laboratoire et les mêmes conditions.

La mesure de ces pressions doit être interprétée en fonction du volume pulmonaire auquel est effectuée la mesure (*Rahn-1946*). En effet, il existe une relation entre la force d'un muscle et sa longueur de départ. La *figure 1* montre que la P_Imax diminue et que la P_Emax augmente depuis le VR jusqu'à la CPT. La P_Imax est donc obtenue au VR, lorsque les muscles inspiratoires sont les plus longs et les muscles expiratoires les plus courts, et inversement à la CPT pour la P_Emax. Les mesures sont cependant réalisées à la CRF. Les sujet non entraînés peuvent éprouver une certaine difficulté à se situer à la CRF avant de fournir leur effort mais à ce volume, la pression enregistrée est indépendante des forces de rappel du système respiratoire (*Figure 1, Polkey-1995, Fitting-1986*) et ne reflète que la force des muscles respiratoires. Comme les mesures sont effectuées chez des patients dont les volumes pulmonaires sont souvent augmentés, des corrections sont nécessaires en cas de distension thoracique. Les valeurs corrigées de la P_Imax ont été établies par Cook (*Cook-1964*) chez des sujets sains à partir de différents volumes pulmonaires exprimés en % de la CPT. La P_Imax théorique de Cook est la P_Imax qu'un sujet normal obtiendrait à partir d'un niveau identique d'hyperinflation. Les mêmes corrections ont été apportées pour la P_Emax.

La mesure des PVM demeure une mesure globale de la force des muscles respiratoires, incluant les muscles inspiratoires et expiratoires accessoires dont la contribution peut masquer une faiblesse diaphragmatique modérée. La mesure des PVM ne permet de distinguer une faiblesse musculaire, une fatigue ou un manque de coopération du patient. Le recours à d'autres explorations est donc souvent nécessaire. Généralement, une valeur de la P_Imax supérieure à 80 cm H₂O permet d'exclure une faiblesse des muscles inspiratoires cliniquement importante (*Polkey-1999*).

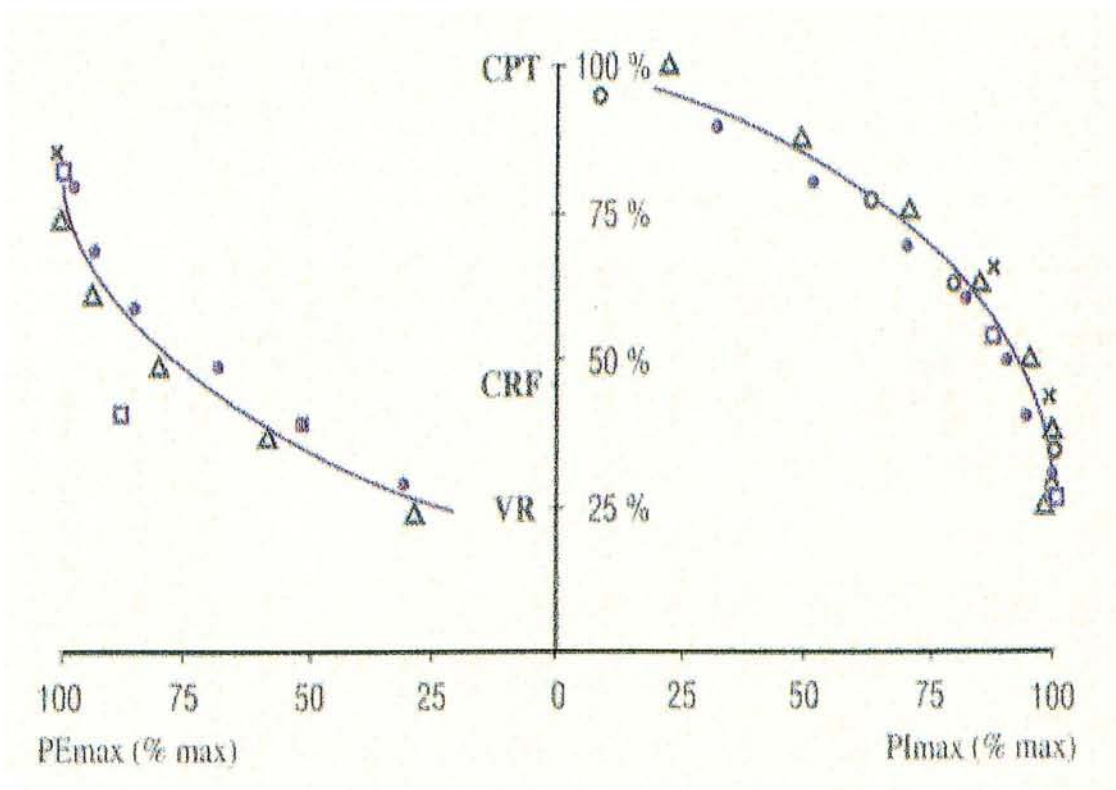


Figure 1 : - Relation entre la PImax (%maximale), PEmax (%maximale) et le volume de mesure (% CPT théorique) (d'après Rochester, 1988).

2- Pression inspiratoire nasale lors du sniff (SNIP) :

Une autre méthode utilisée pour mesurer la force des muscles inspiratoires est de demander au patient de renifler de façon brève et intense. Laroche et coll. (*Laroche-1988*) ont montré que la force des muscles respiratoires est mieux estimée par la pression oesophagienne lors d'un reniflement (sniff) maximal (Poes sniff) que par la pression inspiratoire maximale contre occlusion (PI_{max}). Une alternative aux mesures invasives de pression par l'intermédiaire de ballonnets (Poes sniff) consiste à mesurer la pression au niveau de la narine. La pression inspiratoire nasale du sniff (SNIP=Sniff Nasal Inspiratory Pressure) est mesurée au moyen d'un tampon façonné autour de l'extrémité d'un cathéter de pression occluant une narine, au cours d'un reniflement maximal et bref (durée inférieure à 500 millisecondes) accompli par la narine controlatérale.

La manœuvre du sniff est une manœuvre simple, physiologique, reproductible, non invasive. A la différence de la mesure statique de la PI_{max}, elle est moins affectée par un manque de coopération du patient ou par une faiblesse de muscles faciaux. La SNIP reflète fidèlement la pression oesophagienne lors de la manœuvre du sniff chez les sujets sains (*Figure 2, Heritier-1996*), ainsi que chez les patients atteints d'affections neuromusculaires ou squelettiques, avec un ratio SNIP/Poes sniff égal à 0,93 (*Uldry-1995*). Lors d'un sniff brusque, la différence de pression transnasale entraîne un collapsus de la valve nasale, située à 2,5 cm de l'orifice externe. Il en résulte que le gradient de pression est faible entre la cavité thoracique et les voies aériennes supérieures situées proximale par rapport au segment collabé. La pression est donc similaire dans l'œsophage, la bouche et le nasopharynx au cours du sniff. Chez les patients BPCO, la SNIP sous-estime de façon modérée la Poes sniff (*Uldry-1997*) avec un ratio SNIP/Poes sniff de 0,80. Cette sous-estimation est liée au défaut de transmission de pression entre la pression alvéolaire et la pression au point de mesure nasal.

La mesure requiert 10 essais, et peut être réalisée en position assise ou couchée. La SNIP est mesurée à la CRF (*Uldry-1995*). A ce volume, la pression enregistrée est indépendante des forces de rappel du système respiratoire et ne reflète que la force des muscles inspiratoires. Mesurée à la CRF, la SNIP est supérieure à la

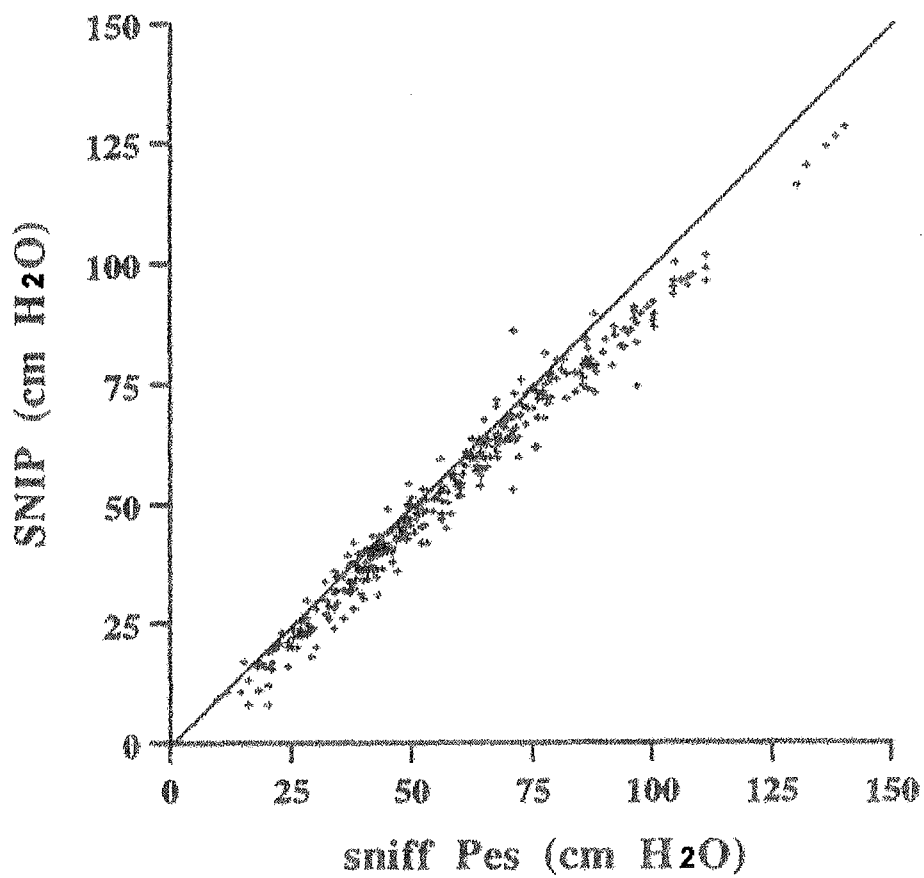


Figure 2 : Relation entre la pression nasale du sniff (SNIP) et la pression oesophagienne su sniff (Pes sniff) chez le sujet sain (d'après Heritier, 1996).

PI max. Les valeurs sont établies en fonction du sexe et de l'âge (*Tableau 3, Fiting-1996*) (valeur supérieure à 70 cm H₂O chez l'homme et 60 cm H₂O chez la femme).

Même si la force des muscles respiratoires est mieux estimée par la SNIP, cette méthode reste dépendante de la coopération du patient et nécessite parfois d'autres investigations.

Age	Homme	Femme
20-35	117 +/- 29	84 +/- 14
36-50	105 +/- 24	94 +/- 21
51-65	111 +/- 15	83 +/- 18
66-80	91 +/- 21	75 +/- 11

Note: Les résultats sont présentés avec les valeurs moyennes \pm 1 écart type

Tableau 3 : Valeurs théoriques du SNIP (cmH₂O) en position assise chez l'adulte en fonction de l'âge (exprimé en années) (d'après Fiting, 1996).

3- Pression transdiaphragmatique :

La méthode de référence (*Polkey-1995*) pour évaluer la force du diaphragme consiste à mesurer la pression transdiaphragmatique par l'intermédiaire de deux sondes munies de ballonnets placées au niveau du tiers inférieur de l'oesophage et de l'estomac. La pression transdiaphragmatique (Pdi) est définie par la formule $Pdi = Pes - Pgas$, où Pes est la pression oesophagienne, Pgas la pression gastrique et reflètent chacune les changements de pression pleurale et de pression abdominale. La contribution du diaphragme est évaluée par le rapport entre la Pgas et la Pdi, le diaphragme étant le seul muscle capable d'augmenter la pression gastrique tout en abaissant la pression oesophagienne.

Les valeurs de pression obtenues lors de manœuvres dynamiques sont influencées par le volume pulmonaire et sont exprimées par référence à la Pdi à la CRF. La Pdi obtenue par stimulation sélective des nerfs phréniques chez le chien et le chat (Twitch Pdi ou Pdi stim) diminue quand le volume pulmonaire augmente au-delà de la CRF. Aux environs de la CPT, la Pdi approche zéro et à des volumes supérieurs à la CPT, l'action du diaphragme devient expiratoire (*De Troyer-1995*). Cette perte de force semble due au changement de longueur du muscle. La réponse du diaphragme humain est analogue. Entre le VR et la CPT, la Pdi décroît linéairement, en moyenne de 60-70% (*Figure 3, Smith et Bellemare-1987*). Chez le patient BPCO en état stable, le diaphragme est toutefois en mesure de générer une Pdi égale ou supérieure à celle obtenue chez des sujets sains, dont le diaphragme est placé dans les mêmes conditions de désavantage mécanique, c'est à dire à un même volume pulmonaire (*Similowski-1991*).

La technique classique consistait à mesurer la Pdi max au cours d'une manœuvre de Müller (effort inspiratoire maximal). Actuellement, la méthode la plus simple est la Pdi sniff, calculée à partir de pics de pression obtenues lors d'un reniflement maximal bref. Les valeurs normales avec cette technique sont supérieures à 100 cm H₂O chez l'homme et 80 cm H₂O chez la femme (*Miller-1985*). Le caractère relativement invasif de cette technique en limite l'utilisation : la mise en place des sondes est désagréable et parfois difficile (nausées, troubles de la déglutition).

Cette méthode est donc peu adaptée à une surveillance itérative compte-tenu de son caractère relativement invasif qui limite son utilisation. Quoique plus spécifique du diaphragme, cette méthode reste également dépendante de la participation du patient à la manœuvre inspiratoire demandée.

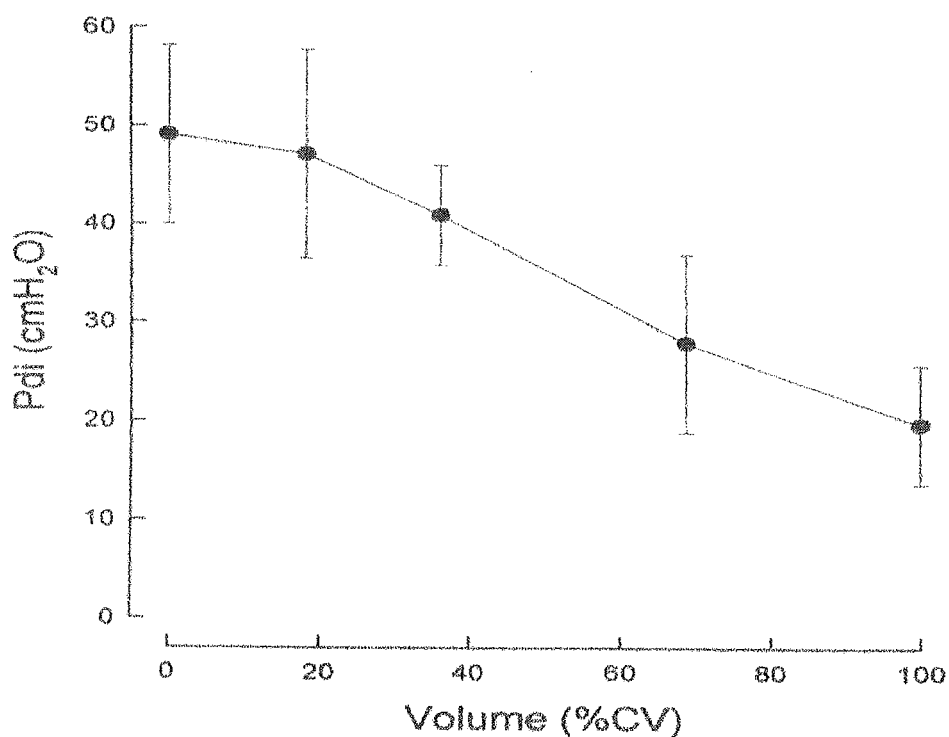


Figure 3 : Relation entre le volume pulmonaire (en % de la capacité vitale-CV) et la pression transdiaphragmatique (Pdi) obtenue par stimulation phrénique bilatérale chez le sujet normal en position assise (d'après Smith et Bellemare, 1987).

4- La stimulation phrénique :

Il est souvent nécessaire de contrôler les valeurs basses obtenues sous manœuvres volontaires par la mesure des pressions sous stimulation phrénique. Une alternative à la stimulation électrique bilatérale par électrodes de surface de cou, est représentée par la stimulation magnétique cervicale. Cette méthode de stimulation est validée (*Mador-2000, Polkey-1999, De Bruin-1998, Mador-1996, Similowski-1989*) et se montre d'utilisation simple même si les résultats sont moins spécifiques du diaphragme. La pression buccale recueillie sous stimulation magnétique (Pb stim) peut être considérée normale au dessus de 11-12 cm H₂O (*Hugues-1998, Hamnegard-1995*). Elle est généralement inférieure à celle obtenue sous stimulation électrique en raison du recrutement des muscles accessoires de la partie haute du thorax (*Similowski-1989*). La Pb stim est bien corrélée à la Pes et la Pdi en l'absence de pathologie obstructive. Comme pour la SNIP (*Figure 4, Uldry-1997*), chez les patients BPCO, du fait du défaut de transmission de la pression entre la plèvre et le point de mesure buccal, les valeurs de la Pb stim sous-estiment la valeur de la mesure réalisée par la mise en place d'un ballonnet oesophagien (Pes sniff). Cette sous-estimation modérée n'empêche pas la plupart des auteurs (*Hugues-1998, Similowski-1993*) de considérer que la Pb stim est reproductible et est bien corrélée à la Pdi.

La mesure de la Pdi obtenue sous stimulation phrénique est la mesure la plus spécifique de la force musculaire développée par le diaphragme. Cette technique nécessite l'accès à des plateaux techniques développés qui restent encore très limités.

Les pressions statiques obtenues lors des différentes méthodes décrites ci-dessus reflètent la force des muscles respiratoires mesurée lors d'efforts maximaux ponctuels et ne permettent de mettre en évidence qu'une faiblesse des muscles respiratoires. L'analyse de la fatigabilité et de l'endurance des muscles respiratoires, et plus particulièrement du diaphragme, peut être cependant plus pertinente que la mesure de la force musculaire respiratoire dans de nombreuses situations cliniques.

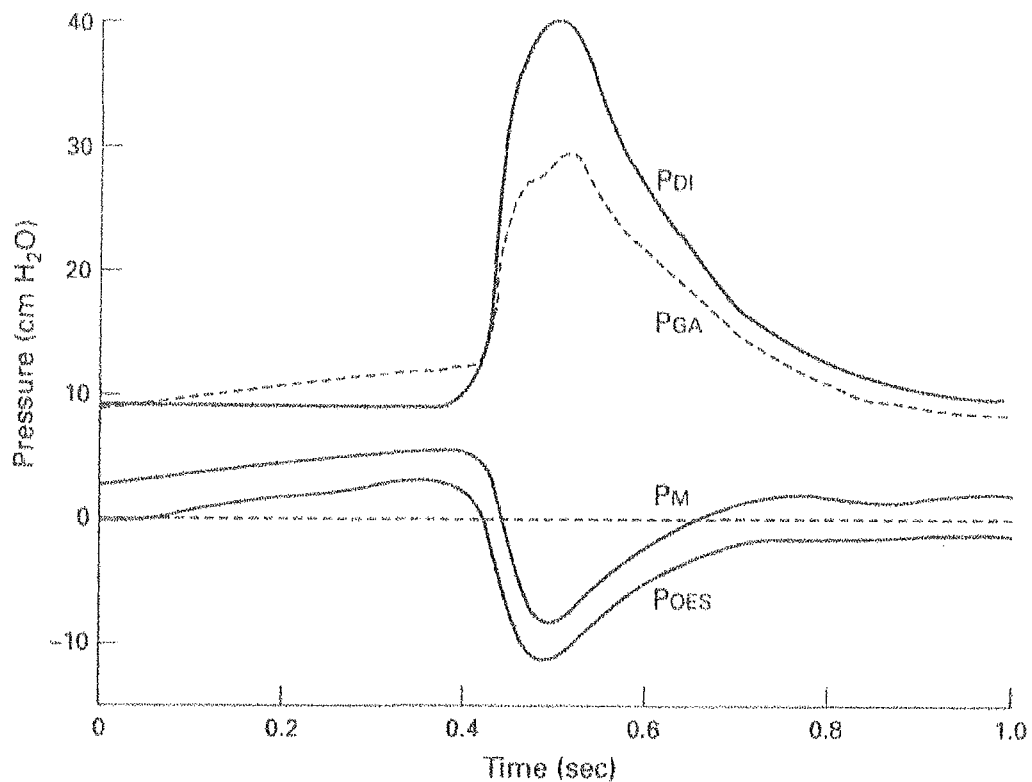


Figure 4: Pressions transdiaphragmatique (Pdi), gastrique (Pga), oesophagienne (Poes), et buccale (Pm) lors d'une stimulation magnétique cervicale chez un sujet normal à la CRF, lors d'un effort expiratoire léger contre une pièce buccale occluse munie d'une petite fuite permettant de maintenir la glotte ouverte (d'après Hamnegard, 1995). La stimulation phrénique est appliquée lorsque la Pb atteint # 5 cm d'H₂O.

2-2- Endurance et fatigue et des muscles respiratoires :

L'endurance d'un muscle peut se définir par sa capacité à résister à la fatigue et à maintenir une force pendant une certaine durée. Elle se définit soit par la durée maximale pendant laquelle une pression imposée est soutenue, soit par la pression maximale maintenue par le sujet pendant une durée fixée. Habituellement, l'endurance musculaire est estimée par la ventilation maximale volontaire (VMV), qui est la ventilation maximale qu'un sujet peut réaliser pendant 12 secondes, et la ventilation maximale soutenue (VMS) pendant 15 minutes. La valeur de la VMS se situe approximativement à 60-70% de la VMV du même sujet (*Rochester-1988*). Chez les patients BPCO, la VMV est plus basse (*Aldrich-1982*). Cette diminution de la VMV est expliquée par l'obstruction bronchique et la faiblesse musculaire respiratoire qui altère leur fonction. La VMS est également réduite chez les patients BPCO (*Pardy-1983*). Or, le ratio VMS/VMV est approximativement de 70% : l'endurance des muscles respiratoires ne semble donc pas altérée chez le patient BPCO. Durant l'exercice, les patients BPCO respirent à des niveaux de plus de 90% de la VMV (*Moham-Kumar-1984*) contre 70% de la VMV chez les sujets sains. Leur réserve ventilatoire est donc réduite ce qui favorise la fatigue respiratoire.

La mise en évidence d'une fatigue musculaire est beaucoup plus délicate que pour la faiblesse musculaire. L'apparition d'une fatigue respiratoire peut être prédite lorsque la Pdi dépasse 40% de la Pdi max. Bellemare et Grassino (*Bellemare-1982*) ont montré que l'endurance du diaphragme dépendait de la force et de la durée de contraction. La durée de la contraction est définie par le rapport du temps inspiratoire sur la durée du cycle respiratoire total (T_i/T_{tot}) et l'intensité de la contraction est estimée par le rapport de la pression transdiaphragmatique moyenne exprimée en % de la pression transdiaphragmatique maximale du sujet ($P_{di}/P_{di\ max}$). Le produit de ces deux rapports est appelé l'index temps-tension (TTdi) du diaphragme :

$$TTdi = P_{di\ moy} / P_{di\ max} \times T_i / T_{tot}$$

Le temps limite de maintien d'une pression donnée peut être estimée par la formule :

$$T_{lim} : 0,1 (TTdi)^{-3,6}$$

Le seuil critique au delà duquel apparaît une fatigue inspiratoire se situe, aussi bien chez les sujets sains que les sujets BPCO, à un TTdi critique de 0,15 à 0,20 (*Figure 6, Bellemare-1983, Ferguson-1993*). Chez les sujets sains, la valeur normale du TTdi est

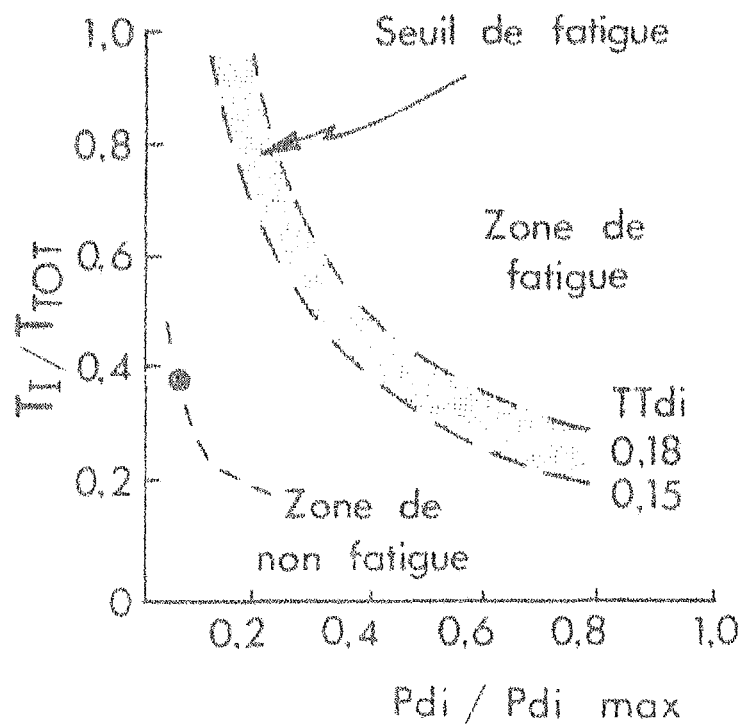


Figure 6 : Diagramme T_i/T_{tot} x $P_{di\ moy}/P_{di\ max}$

Les lignes d'iso-TTdi représentent le seuil de fatigue diaphragmatique. Les profils respiratoires situés à gauche du seuil peuvent être soutenus. Les profils respiratoires situés à droite entraînent une défaillance respiratoire s'ils sont soutenus au delà d'une certaine durée. Le point représente les valeurs obtenues chez des sujets sains au repos (d'après Bellemare, 1982).

d'environ 0,02 au repos (*Bellemare-1982, Ferguson-1993*). Les sujets BPCO ont un TTdi moyen 2 à 5 fois plus grand qui peut être augmenté de 10 à 20 fois la normale lors des périodes d'exacerbations. Le patient BPCO respire donc au repos près du seuil de fatigue et ceci explique que la fatigue respiratoire apparaisse plus rapidement en cas de majoration du travail respiratoire. Cette augmentation du TTdi chez le patient BPCO n'est pas liée à une modification significative du rapport $Ti/Ttot$ mais à une réduction du rapport $Pdi/Pdi\ max$ secondaire à une diminution de la $Pdi\ max$. La baisse de l'endurance des muscles respiratoires est donc étroitement liée à une diminution de la force de contraction musculaire. L'existence d'une fatigue diaphragmatique reste très controversée chez le patient BPCO en état stable. Similowski a montré que le diaphragme des patients BPCO était en mesure de générer une Pdi égale ou supérieure à celle obtenue chez des sujets sains, dont le diaphragme était à un même volume pulmonaire (*Similowski-1991*).

L'analyse du spectre électromyographique du diaphragme obtenu après stimulation phrénique permet de détecter des signes précoces de fatigue musculaire précédant la diminution de pression générée, comme par exemple la diminution de la vitesse de relaxation des muscles inspiratoires (*Perez-2000, Koulouris-1989*) sur les courbes de pression $Poes$ et $Pgas$. A la fin d'une contraction isovolumentrique, la vitesse de relaxation du diaphragme est initialement maximale puis décroît exponentiellement. La variabilité intra-individuelle de ces signes n'est pas adaptée à des comparaisons entre plusieurs individus.

En pratique, la méthode la plus simple consiste à mesurer avant et après induction d'une fatigue la Pes et la Pdi sniff maximale obtenues sous stimulation phrénique (*Perez-2000*).

L'endurance des muscles respiratoires, étroitement liée à la force de contraction musculaire, ne semble pas altérée chez les patient BPCO en état stable. La réserve ventilatoire du patient BPCO est cependant réduite au repos ce qui explique que la fatigue respiratoire apparaisse plus rapidement en cas de majoration du travail respiratoire (*Mador-2000*). Plusieurs facteurs peuvent altérer la capacité des muscles respiratoires et entraîner une fatigue musculaire.

3- Mécanismes de la dysfonction des muscles respiratoires

Plusieurs situations peuvent être associées à un déséquilibre entre la fonction des muscles respiratoires et la charge qui leur est imposée : la distension thoracique, un désavantage mécanique lié à une altération de la géométrie de la musculature respiratoire, une faiblesse de la musculature respiratoire consécutive à des désordres métaboliques ou au recours fréquent à la corticothérapie générale chez les patients BPCO.

3-1- distension thoracique statique et hyperinflation dynamique :

1- Distension thoracique statique :

Les maladies bronchiques obstructives sont définies par une limitation des débits expiratoires. Ce phénomène est source de distension thoracique : la seule possibilité d'augmenter les débits expiratoires est de déplacer le volume télé-expiratoire vers la CPT. L'examen d'une courbe classique débit-volume d'un patient obstructif montre effectivement que les débits expiratoires sont plus importants à un haut volume pulmonaire. Alors que le VR et la CRF correspondent respectivement à 25% et 50% de la CPT chez le sujet jeune et sain (30% et 55% respectivement chez le sujet âgé), ces paramètres s'élèvent à 70% et 85% la CPT chez le patient bronchiteux chronique obstructif (*Rochester-1976*). La distension thoracique se traduit par une augmentation de la CRF et du VR, du rapport VR/CPT et parfois de la CPT. Elle est due à plusieurs mécanismes : la diminution de la force de rétraction élastique du poumon et une composante dynamique, secondaire à l'augmentation des résistances bronchiques et au collapsus dynamique des voies aériennes survenant pendant l'expiration. Pour développer un même volume inspiratoire, les muscles respiratoires doivent alors générer une pression intrathoracique négative plus importante (*Scano-1999*).

2- Hyperinflation dynamique :

Cette distension thoracique empêche à la fin de l'expiration le retour complet des poumons à leur volume de relaxation. Ce volume de fin d'expiration, qui correspond à la capacité résiduelle fonctionnelle, est déterminé par l'équilibre entre force de rétraction élastique pulmonaire et d'expansion élastique de la paroi thoracique et correspond à une pression alvéolaire égale à la pression atmosphérique. Cette pression alvéolaire télé-expiratoire positive est appelée pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi) et peut atteindre 6 à 9 cm H₂O (*Aldrich-1983*).

Les muscles inspiratoires doivent donc d'abord vaincre cette PEPi avant de générer un flux inspiratoire (*Scano-1999*), ce qui accroît nettement le travail ventilatoire des muscles inspiratoires.

3-2- Désavantage mécanique :

1- Longueur du diaphragme :

L'hyperinflation pulmonaire chronique est associée à un raccourcissement du diaphragme (*Cassart-2000, Cassart-1997*). Des mesures réalisées chez le chien ont montré que le diaphragme est raccourci de 30% en passant de la CRF à la CPT (*De Troyer-1997 A, De Troyer-1995*). Chez l'homme, le raccourcissement du diaphragme entre le VR et la CPT est estimé à 40% (*Braun-1982*). La courbe tension-longueur d'un muscle exprime la force développée par ce muscle en fonction de sa longueur : plus la longueur initiale de repos du muscle est grande, plus la force développée par celui-ci lors de sa contraction est importante (*figure 6*). Au fur et à mesure que le volume thoracique augmente, le diaphragme, dont la longueur n'est plus à sa valeur optimale, se situe sur une proportion défavorable de sa courbe longueur-tension et ne peut plus développer la même force. Chez le sujet sain, la longueur optimale, c'est-à-dire la longueur permettant le développement d'une tension maximale, est observée à un volume proche de la CPT.

Le raccourcissement du diaphragme associé à l'hyperinflation l'écarte donc de sa longueur optimale et altère sa fonction.

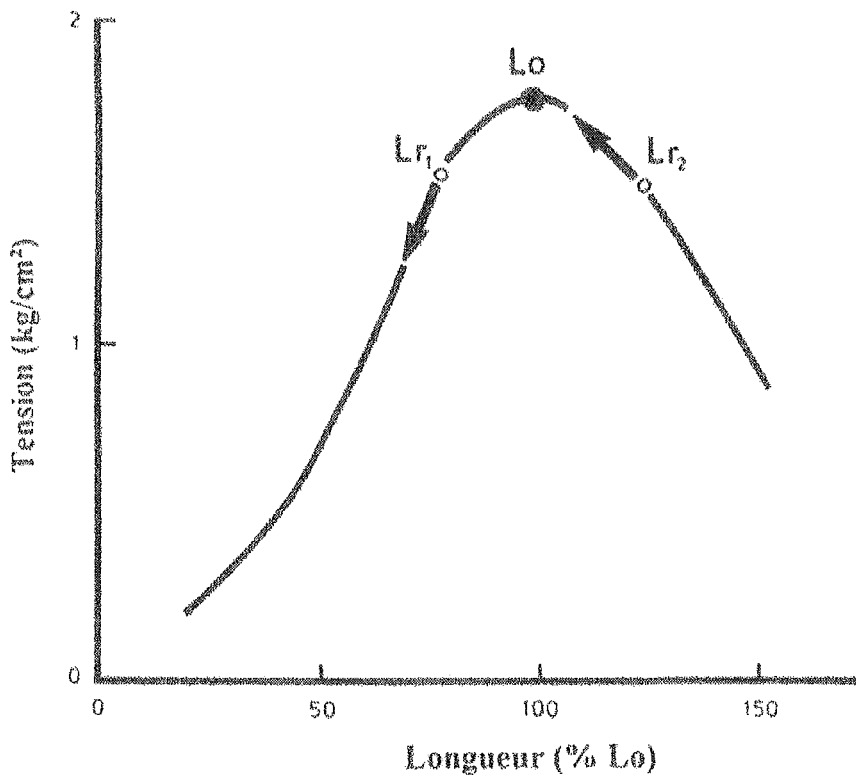


Figure 6 : - La relation longueur-tension active d'un muscle squelettique (d'après Gordon, 1966).

La longueur est exprimée en % de la longueur optimale (L_0) et la tension est exprimée en kg par cm^2 de surface de section musculaire. L_r représente la longueur du muscle au repos (avant stimulation); L_{r1} étant plus petite que L_0 , le raccourcissement musculaire (associé à l'augmentation de volume s'il s'agit d'un muscle inspiratoire) éloigne le muscle de sa longueur optimale mais l'inverse est vrai dans le cas de L_{r2} .

2- Géométrie du diaphragme :

En plus du raccourcissement musculaire, l'hyperinflation pulmonaire a des effets néfastes sur la géométrie des muscles respiratoires, et plus particulièrement sur la courbure du diaphragme. L'avantage mécanique du diaphragme, c'est à dire la portion du diaphragme lui permettant d'avoir une action efficace, correspond à une forme courbe avec une convexité dirigée vers le haut. L'importance de la courbure du diaphragme est démontrée par la loi de Laplace, qui stipule que $P_{di} = 2T_{di} / R_{di}$ où

- P_{di} = pression transdiaphragmatique
- T_{di} = force générée par le diaphragme
- R_{di} = rayon de courbure du diaphragme.

Pour une même tension générée par le muscle, la pression transdiaphragmatique est d'autant plus importante que le rayon de courbure est petit. L'hyperinflation, en diminuant la courbure du diaphragme (aplatissement), diminue la pression générée par celui-ci malgré sa contraction (*Cassart-1997*). La mesure sélective de la P_{di} par stimulation phrénique montre qu'à la CRF les patients emphysémateux ont des valeurs réduites de 30% (*Polkey-1996*) par rapport à des sujets sains (*Similowski-1991*).

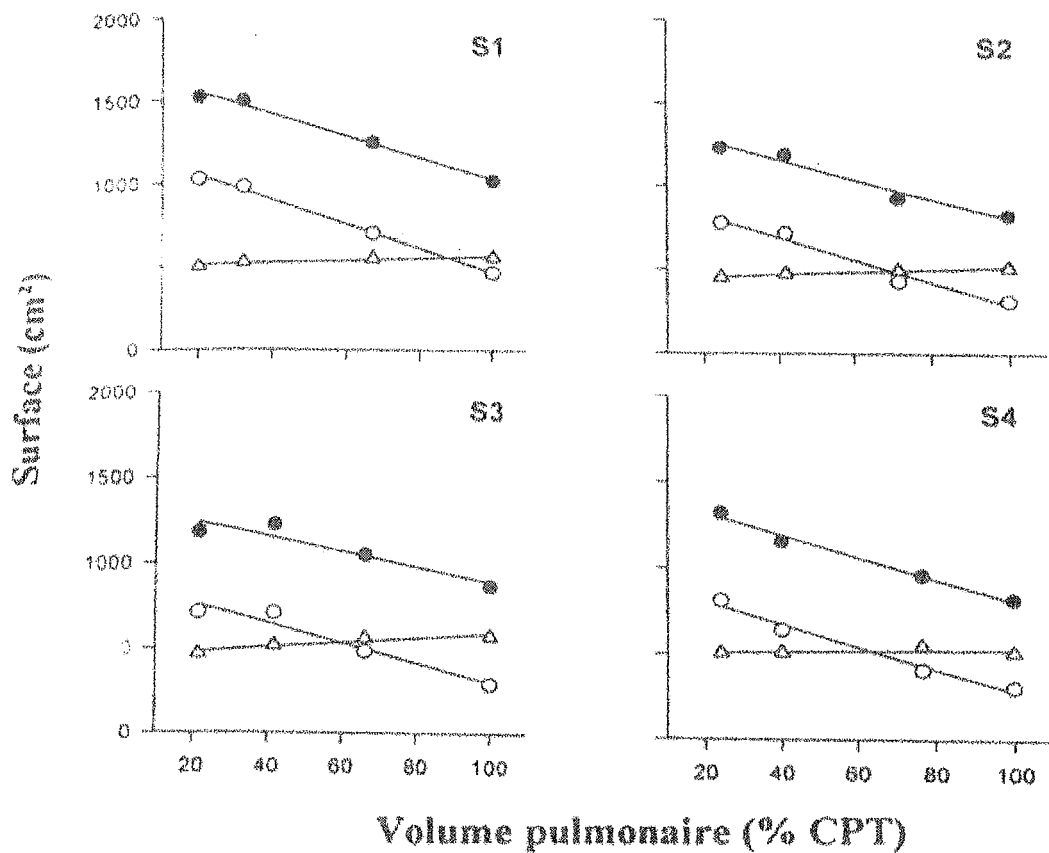
L'orientation craniocaudale des fibres musculaires est également capitale à la fois pour l'effet de piston exercé par la zone d'apposition sur le dôme diaphragmatique et pour l'expansion de la partie inférieure de la cage thoracique (*De Troyer-1997 A*). Lorsque le volume pulmonaire s'accroît, la surface de la zone d'apposition diminue (*figure 7*), suite à l'aplatissement du diaphragme, et peut même disparaître à très haut volume, les fibres diaphragmatiques étant alors orientées transversalement par rapport au grill costal. Dans ces conditions, l'action inspiratoire du muscle sur la partie inférieure du grill costal est réduite et peut même devenir une action expiratoire. La contraction du diaphragme pendant l'inspiration entraîne habituellement une expansion de l'abdomen (suite à l'augmentation de la pression abdominale) mais, à très haut volume pulmonaire, il peut exister une réduction paradoxale des dimensions abdominales (*Decramer-1997*). D'après Macklem et coll. (*Macklem-1983*), lorsque le diaphragme garde sa courbure physiologique, les fibres diaphragmatiques des parties costales et crurales du diaphragme ont un arrangement en parallèle ce qui permet une sommation des forces générées par chaque muscle

diaphragmatique. En cas d'hyperinflation, les deux muscles s'arrangent en série. La force produite par chaque muscle est transmise à l'autre et n'est plus additive.

La distension thoracique est associée à un raccourcissement et à un aplatissement du diaphragme qui altère sa fonction ce qui a pour conséquence une diminution des pressions maximales générées (P_{Imax} et P_{E_{max}}). Face à ces éléments délétères, les muscles respiratoires peuvent s'adapter afin de restaurer un meilleur équilibre entre leur capacité et la charge qui leur est imposée.

3-3- Adaptations structurales du diaphragme à l'hyperinflation thoracique

L'organisme essaie de compenser la diminution de longueur des muscles respiratoires. Chez le hamster emphysémateux, l'hyperinflation pulmonaire chronique entraîne une perte de 10 à 15% de sarcomères en série du diaphragme (*Farkas-1995, Farkas-1991, Farkas-1983*). Grâce à ce mécanisme, la courbe longueur-tension se déplace vers la gauche de sorte que le raccourcissement du diaphragme n'est pas associé à une perte de force (*Figure 8*). L'analyse ultra structurale du diaphragme costal en microscopie électronique (*Orozco-Levi-1999*) chez 11 patients BPCO (VEMS # 50-70%) montre que le raccourcissement de la longueur des sarcomères est associé à une augmentation de la densité mitochondriale des fibres musculaires. Cette augmentation de mitochondries est inversement corrélée au VEMS et à la PI max. Plusieurs études récentes (*Mercadier-1998, Levine-1997, Satta-1997*) ont mis en évidence une réduction du nombre de fibres de type IIa et surtout IIb au profit des fibres de type I. Ces modifications sont à l'opposé des anomalies retrouvées au niveau des muscles périphériques des patients BPCO avec diminution du % des fibres de type I (*Whittom-1998, Jacobsson-1990*). Cette prépondérance des isoformes de type I au niveau du diaphragme est retrouvée pour les chaînes légères de la myosine, les troponines et la tropomyosine (*Levine-1997*), mais également pour les chaînes lourdes de la myosine (CLM) (*Gayán-Ramirez-2000, Mercadier-1998, Levine-1997*). La proportion de l'isoforme



Note : ● : surface diaphragmatique totale
 ○ : surface de la zone d'apposition
 △ : surface du dôme

Figure 7: -. Relations entre la surface du diaphragme et le volume pulmonaire chez 4 sujets normaux (S1→S4) (d'après Pettiaux, 1997). Les mesures ont été effectuées à partir de reconstructions tridimensionnelles obtenues par tomодensitométrie.

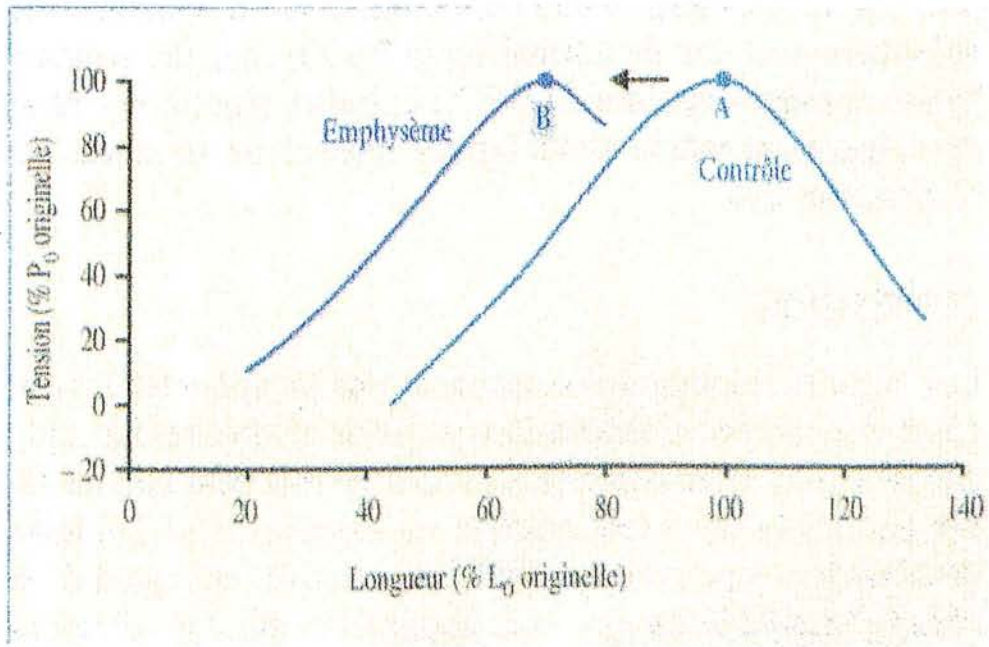
La surface totale du muscle et la surface apposée au grill costal diminuent linéairement avec le volume mais la surface apposée au poumon (le dôme) n'est pratiquement pas influencée par celui-ci : ceci signifie que le déplacement du diaphragme avec le volume peut être assimilé au déplacement axial d'un piston.

CLM-1 (fibres de type 1 ; lentes) des CLM est aussi corrélée au VEMS (*Mercadier-1998, Satta-1997*), à la CPT et à la CRF (*Mercadier-1998*), mais également avec le DLCO (*Satta-1997*). Chez le hamster emphysémateux, ni la proportion, ni la surface des fibres exprimant les différentes isoformes des CLM ne semblent être affectées par l'emphysème (*Van der Heijden-1998*), mais le degré d'emphysème est certainement un facteur déterminant si bien qu'un certain niveau d'emphysème est nécessaire pour produire des changements dans les CLM du diaphragme (*Gayán-Ramirez-2000*).

Ces modifications structurales constituent un mécanisme d'adaptation à l'hyperinflation : le muscle diaphragmatique se déplace vers un profil plus lent et plus oxydatif (*cf page 11 § 2-2*) et donc plus résistant à la fatigue. Cette adaptation mime celle rencontrée après entraînement de type endurance (*Gayán-Ramirez-2000*). Ces phénomènes adaptatifs expliqueraient la relative préservation des performances diaphragmatiques ces patients BPCO en dehors des épisodes d'acutisation ou du stade terminal d'hypoventilation alvéolaire sévère, situations dans lesquelles ces mécanismes protecteurs sont dépassés. *Similowski et coll. (Similowski-1991)* ont montré que la fonction diaphragmatique de sujets BPCO en état stable est aussi performante que chez les sujets sains voire même supérieure.

3-4- facteurs associés contribuant à la dysfonction des muscles respiratoires :

Les muscles respiratoires peuvent être affaiblis par des processus prenant source au niveau des cellules musculaires elles-mêmes. Des désordres métaboliques (hypoxie et hypercapnie), fréquemment associés à la maladie BPCO, altèrent le métabolisme musculaire et le fonctionnement cellulaire.



Point A : longueur optimale du hamster sain

Point B : longueur optimale du hamster emphysémateux

Figure 8 : - Adaptations structurales du diaphragme chez le hamster emphysémateux (d'après Farkas, 1991).

La perte de sarcomères en série permet au diaphragme du hamster emphysémateux de retrouver une adéquation entre sa longueur in situ et sa longueur optimale (point B). Grâce à ce mécanisme le raccourcissement du diaphragme n'est pas associé à une perte de force.

1- Hypoxie tissulaire et modifications du métabolisme musculaire :

Le diaphragme est un organe très vascularisé. A l'inverse des autres muscles striés, le débit sanguin du diaphragme augmente avec le travail musculaire. Lorsque le débit cardiaque double, le débit sanguin diaphragmatique est multiplié par un facteur de 6 et celui des muscles périphériques par un facteur de 3. La consommation en oxygène du diaphragme augmente de façon hyperbolique avec la ventilation et peut atteindre des valeurs 25 fois élevées que la consommation de base et avoisinée 30% de la consommation maximale totale en oxygène du sujet. Pendant la ventilation mécanique (procédure qui place les muscles au repos), le débit est approximativement à $55 \pm 23\%$ de la valeur mesurée pendant la respiration spontanée calme (*Boczowski-2000*). Ceci explique certainement le fait que le diaphragme ne travaille que très rarement en anaérobiose. En effet, le diaphragme ne produit de lactates que pour des valeurs de PaO₂ dans la veine phrénique extrêmement basses, de l'ordre de 12 mm Hg, alors que le seuil de production de lactates est beaucoup plus élevé pour les autres muscles squelettiques (*Reid-1983*). L'extraction de l'oxygène au niveau du diaphragme est largement supérieure à celle des muscles périphériques (*Hussain-1988*) et participe à sa résistance à l'anaérobiose, de même que la densité capillaire et le contenu en mitochondries et en myoglobine.

Chez le sujet BPCO insuffisant respiratoire chronique, le fonctionnement du muscle squelettique est modifié du fait de la diminution de l'apport sanguin en O₂ et/ou des modifications de l'utilisation de l'O₂ à des fins énergétiques par le tissu musculaire (*Casaburi-2000*). Plusieurs études, réalisées à partir de biopsies de muscles, ont montré des modifications biochimiques des muscles squelettiques non respiratoires chez ces patients :

1. la réduction du glycogène musculaire et des composés phosphatés riches en énergie (adénosine triphosphate = ATP, phosphocréatine) (*Jacobsson-1995 B*),
2. l'augmentation du taux d'inosine monophosphate (IMP) (*Pouw-1998*),
3. une diminution de l'activité des enzymes mitochondriales intervenant dans la chaîne de production d'ATP, comme la cytochrome oxydase C = COX

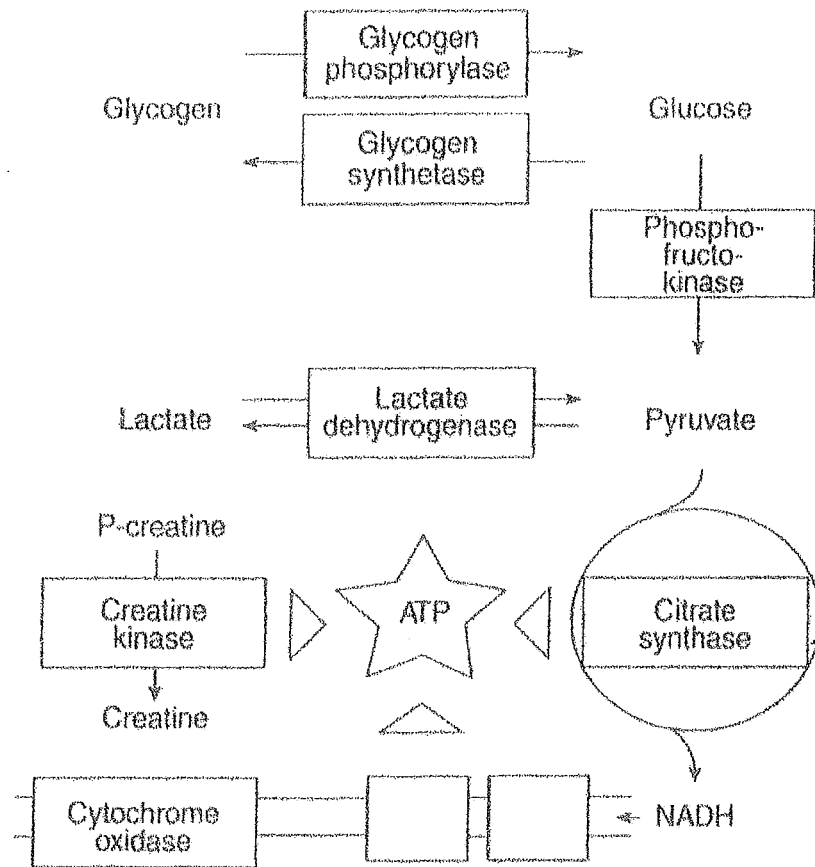
(*Sauleda-1998, Maltais-1996, Jacobsson-1995*), dont l'activité est corrélée au degré d'hypoxémie (*Pouw-1998*),

4. l'augmentation des enzymes glycolytiques (phosphofructokinase) aux dépens des enzymes du métabolisme aérobie (citrate kinase, citrate synthase) (*Maltais-1996, Jacobsson-1995 B*),
5. un déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant avec diminution du glutathion, agent antioxydant, précurseur du glutamate et de la glutamine (acide aminé) et production accrue de radicaux libres (*Engelen-2000 B, Heunks-2000*).

En conséquence de ces modifications histochimiques et biochimiques, le métabolisme musculaire squelettique au repos et à l'effort est modifié. Le métabolisme musculaire *in vivo*, non seulement au repos, mais également à l'effort, peut être étudié en utilisant la spectrométrie par résonance magnétique du phosphore 31 (RMN³¹P). Cette méthode non invasive permet de déterminer les modifications en concentration d'ATP et de phosphocréatine, qui constituent la réserve énergétique du muscle, et de mesurer le pH intracellulaire, indiquant l'intensité du métabolisme aérobie et la mise en jeu du métabolisme anaérobie. Un abaissement rapide du pH intramusculaire et du rapport phosphocréatine/phosphate inorganique (Pcr/Pi) (*Levy-1996, Mannix-1995, Kutsuzawa-1994, Payen-1993, Wuyam-1992*) est observé au cours de l'exercice chez le patient BPCO. La phosphorylation oxydative et la production d'ATP sont donc déficientes et il existe une activation précoce de la glycolyse anaérobie musculaire avec augmentation rapide de la libération de lactates lors de l'exercice (*Maltais-1996, Casaburi-1991*) chez le patient BPCO. L'augmentation paradoxale de la COX compte-tenu de la diminution des enzymes du métabolisme aérobie peut être expliquée comme un mécanisme d'adaptation qui tend à majorer l'extraction d'oxygène et son utilisation au sein de la chaîne respiratoire (*Gosker-2000*).

Ces études concernent exclusivement les muscles squelettiques non respiratoires (avant-bras ou mollet) car il n'est pas techniquement possible d'appliquer cette méthode pour l'étude des muscles respiratoires. Des études animales ont montré *in vivo* que la fatigue du diaphragme ne survient qu'en présence d'une hypoxémie et d'une charge inspiratoire additive (*Radell-2000*). Si la même charge inspiratoire est appliquée en l'absence d'hypoxémie, le métabolisme aérobie et la force développée

par le diaphragme restent inchangés. Chez le patient BPCO, la réduction de la capacité oxydative ne semble pas survenir au niveau du diaphragme. L'hypoxie aurait un effet d'endurance par le biais de l'augmentation de la ventilation.



Note : ATP = Adénosine triphosphate ; NADH = dinucléotide adénine nicotinamide réduit

Figure 9 : - Principales enzymes intervenant dans la production d'énergie au niveau du muscle squelettique (d'après Wouters, 2000).

2- Hypercapnie :

Les données des études animales montrent que les taux élevés de PaCO₂ diminuent la contractilité diaphragmatique (*De Troyer-1997 B, Fitzgerald-1976*). L'acidose liée à l'hypercapnie aiguë ou à une diminution du taux de bicarbonates diminue *in vitro* la force de contraction du diaphragme chez le rat (*Fitzgerald-1976*). Chez le chien anesthésié (*Schnader-1983*), la Pdi est réduite lorsque celui-ci respire du CO₂ lors d'efforts inspiratoires spontanés ou lors d'une stimulation électrophrénique bilatérale à géométrie et longueur constantes. Chez l'homme, l'hypercapnie aiguë (PaCO₂ de 50-60 mm Hg) diminue également la Pdi de 30 à 50% (*Juan-1984*). La respiration contre une faible résistance lors de l'hypercapnie produit de plus des modifications électromyographiques correspondant à une fatigue musculaire. Une étude récente (*Mador-1997*) réalisée chez l'homme montre que l'hypercapnie aiguë (PaCO₂ # 60,1±5, pH # 7,27±0,004) diminue la contractilité des muscles périphériques de façon modérée mais n'entraîne pas de modifications significatives de la contractilité diaphragmatique.

Le mécanisme exact par lequel le CO₂ affecte la contractilité musculaire reste inconnu. Il serait lié à une altération pH musculaire. Le pH acide a des effets délétères sur la fonction contractile des muscles : diminution de l'affinité de la troponine pour le calcium, augmentation de la fixation du calcium sur le réticulum sarcoplasmique, diminution de la glycogénolyse et la synthèse de l'ATP (*Montes de Oca-2000*).

3- Myopathie respiratoire cortisonique :

La myopathie cortisonique mérite une attention particulière du fait de la fréquence d'utilisation des corticostéroïdes par voie générale chez le patient BPCO. De nombreuses études réalisées chez l'animal ont montré l'induction d'une myopathie cortisonique périphérique et respiratoire par les corticoïdes, notamment fluorés, administrés à fortes doses (*Dekhuijzen-1996, Novas-1996*). Histologiquement, cette myopathie est caractérisée selon les études par une atrophie préférentielle des fibres musculaires IIb ou de tous les types de fibres. Cette atrophie est particulièrement

marquée sur les fibres IIB en cas de corticoïdes fluorés (*Dekhuijzen-1993*). Une corticothérapie prolongée à faible posologie par méthylprednisolone (0,2mg/kg/jr) entraîne également une diminution de la proportion des fibres de type IIB et une diminution de l'activité glycolytique des fibres musculaires (*Van Balkhom-1996*). Un traitement corticoïde par prednisolone ou méthylprednisolone à doses continues mais dégressives provoquerait plus facilement une atrophie musculaire qu'un traitement avec les mêmes doses données en continu (*Gayán-Ramirez-1995*). Ce phénomène s'expliquerait par la survenue d'une régulation inhibitrice des récepteurs stéroïdes au cours d'un traitement à doses constantes et non pas au cours d'un traitement par bolus (*Gayán-Ramirez-1998*). Une étude récente met en évidence sous corticothérapie à très forte posologie une diminution importante du taux d'IGF1 circulant et une réduction de l'expression de l'ARNm de l'IGF1 et de l'IGF2 au niveau du diaphragme (*Gayán-Ramirez-1999*). Ce déficit local en facteurs de croissance pourrait expliquer en partie l'atrophie musculaire induite par la corticothérapie.

Aucune étude histologique du diaphragme n'a actuellement été réalisée chez l'homme dans la myopathie cortisonique respiratoire. Au niveau des muscles périphériques de patients BPCO présentant une myopathie cortisonique chronique, une étude montre une nécrose focale, une augmentation des noyaux subsarcolemnaux, et une atrophie des fibres musculaires touchant les fibres de type IIB mais aussi de type I et IIA (*Decramer-1996*). On peut supposer que les lésions du diaphragme sont identiques.

Le tableau de myopathie aiguë, qui associe à une atteinte musculaire globale sévère une rhabdomyolyse avec élévation des CPK et myoglobulinurie, a été initialement décrit lors d'administrations de très fortes posologies d'hydrocortisone au cours des asthmes aigus graves (*Williams-1988*). Cette myopathie est nettement favorisée par l'association aux corticoïdes de curares. La myopathie chronique débute généralement au moins un mois après la mise en route du traitement, lorsqu'il s'agit de posologies modérées, et s'associe souvent aux autres manifestations de Cushing iatrogène. Au long cours, plusieurs travaux mettent en évidence une myopathie des muscles respiratoires chez des patients BPCO qui ont reçu une corticothérapie prolongée ou de courte durée itérative ou chez des patients asthmatiques corticodépendants (*Decramer-1996, Decramer-1994, Decramer-1992*). Cette dégradation se traduit par une diminution de la force et/ou de l'endurance globale des

muscles respiratoires. L'altération de la force inspiratoire était corrélée à l'atteinte des muscles périphériques et notamment du quadriceps. La survie de ces patients au décours de l'apparition de la myopathie s'avère très inférieure à celle des patients ne présentant pas de myopathie (*Decramer-1996*). Cette différence de survie n'est pas expliquée par la sévérité du syndrome obstructif. La corticothérapie provoque donc une atrophie musculaire et des modifications de type myopathique associées à une faiblesse musculaire. L'étude de Perez et coll. (*Perez-1996 B*) témoigne de l'importance d'un traitement par corticoïdes dont l'impact sur les muscles inspiratoires peut s'avérer plus néfaste que l'hyperinflation pulmonaire.

La corticothérapie provoque donc une atrophie musculaire et des modifications de type myopathique associées à une faiblesse musculaire, dont la réversibilité n'est obtenue que plusieurs semaines ou mois après l'arrêt de la corticothérapie.

Le désavantage mécanique avec raccourcissement et aplatissement du diaphragme associé à l'hyperinflation thoracique oblige l'ensemble de la mécanique ventilatoire à travailler dans des conditions désavantageuses et accroît leur charge de travail. Le maintien d'une ventilation nécessaire aux besoins de l'organisme implique des phénomènes de compensation ce qui explique la préservation relative des performances diaphragmatiques, notamment en dehors des épisodes d'exacerbation et du stade d'hypoventilation alvéolaire, situations dans lesquels ces mécanismes sont dépassés. Les désordres métaboliques associées à la maladie BPCO perturbent également le métabolisme musculaire. Mais ceci est probablement plus complexe. La diminution de la force des muscles respiratoires a des conséquences sur la symptomatologie et la physiopathologie de la maladie BPCO qui peuvent également retentir sur le fonctionnement des muscles respiratoires.

4- Conséquences de la dysfonction des muscles respiratoires :

Le déséquilibre entre la capacité des muscles respiratoires et la charge qui leur est imposée au cours des BPCO, peut contribuer à la dyspnée du patient et à l'apparition d'une hypercapnie.

4-1- sur la dyspnée :

Il est depuis longtemps admis que la fonction musculaire inspiratoire joue un rôle dans la sensation dyspnéique du patient BPCO (*Marshall-1954*). L'intensité de l'effort inspiratoire est exprimée par le rapport entre la pression inspiratoire développée lors de la respiration courante (Presp) et la P_Imax. Il a été montré que l'intensité de la dyspnée est étroitement liée au rapport Presp/P_Imax (*O'Connell-1976*) et donc à l'importance du déséquilibre entre la force des muscles inspiratoires et à la charge qui leur est imposée. L'intensité de la dyspnée est également liée à l'altération de l'endurance inspiratoire (*Perez-1996-A*). La régression de la dyspnée après entraînement des muscles inspiratoires dans la BPCO vient conforter la relation entre la fonction des muscles inspiratoires et la dyspnée (*Harver-1989*). Peu de données sont actuellement disponibles sur l'implication éventuelle d'une dysfonction des muscles respiratoires dans la dyspnée chronique des patients BPCO.

4-2- L'hypoventilation alvéolaire :

Un déséquilibre entre la capacité de muscles inspiratoires et la charge qui leur est imposée est le plus souvent à l'origine d'une insuffisance respiratoire associée à une hypercapnie. L'hypothèse actuelle est que ce déséquilibre entraîne une modification du mode respiratoire et l'apparition d'une respiration rapide et superficielle caractérisée par une diminution du V_T. Ce mode respiratoire permet de diminuer la sensation dyspnéique en diminuant le rapport Presp/P_Imax et d'éviter l'évolution vers une fatigue des muscles respiratoires, dont un des déterminants est ce

même rapport. Si cette respiration rapide et superficielle est avantageuse sur le plan énergétique et au niveau des symptômes, elle est en revanche associée à une augmentation de l'effet espace mort qui favorise la rétention du CO₂ (*Begin-1991*).

Cette hypothèse est soutenue par plusieurs observations. Begin et Grassino (*Begin-1991*) ont montré que, chez le sujet BPCO en état stable, la faiblesse musculaire respiratoire et la sévérité de l'obstruction bronchique étaient les déterminants les plus importants du niveau de la PaCO₂. Les patients hypercapniques ont en moyenne un volume courant et une fréquence respiratoire plus élevés que les patients eucapnique souffrant de la même maladie (*Rochester-1993*). La réponse centrale au CO₂, quel que soit le niveau de PaCO₂, est identique chez les patients BPCO (*Montes de Oca-1998*) et la réponse des centres respiratoires augmente avec la charge imposée aux muscles respiratoires c'est à dire avec le degré d'obstruction bronchique (*Scano-1995*). De Troyer et coll. (*De Troyer-1997 B*) ont montré, à l'aide d'un électromyogramme du diaphragme, que l'activation diaphragmatique neuronale est augmentée chez les BPCO indépendamment du niveau de CO₂. Cette respiration apparaît de plus comme une stratégie «économique» pour les muscles inspiratoires. Le fait d'hyperventiler volontairement afin de normaliser la PaCO₂ chez les patients hypercapniques BPCO, entraîne régulièrement le développement d'une fatigue musculaire au niveau du diaphragme. L'administration d'analeptiques respiratoires dans cette situation risquerait de faire basculer cet équilibre fragile en imposant aux muscles respiratoires une charge excessive. L'hypercapnie des BPCO ne serait donc pas le reflet d'une commande inspiratoire diminuée mais d'une stratégie de «sacrifice» (*Begin-1991*) visant à éviter les effets délétères sur les muscles respiratoires d'un effort qui serait nécessaire au maintien d'une capnie normale.

Cette stratégie de «sacrifice» n'est probablement pas le seul mécanisme en cause de l'hypercapnie observée chez certains patients BPCO. Montes de Oca (*Montes de Oca-2000*) a récemment observé au repos et à l'exercice chez des patients BPCO en état stable, que la fonction musculaire inspiratoire, c'est à dire la force musculaire et le recrutement musculaire, était altérée de façon identique chez les patients hypercapniques et ceux qui ne le sont pas. L'incapacité des poumons à augmenter la ventilation et le travail musculaire respiratoire pourrait également être impliquée dans l'apparition d'une hypercapnie au cours des BPCO.

LA DENUTRITION AU COURS DES BPCO

1- Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel chez les patients BPCO:

Les paramètres utilisés pour évaluer l'état nutritionnel et pour définir la dénutrition des patients BPCO sont très variables dans la littérature. Ne sont détaillés ici que ceux facilement réalisables en pratique courante.

1-1- La masse corporelle :

La perte de poids (amaigrissement de plus de 5 ou 10% du poids habituel) a longtemps été considérée comme un témoin de dénutrition. En pratique, l'histoire du poids n'est pas toujours connue et peut être difficile à retracer. A défaut de connaître le poids « usuel », on compare le poids du patient à un poids idéal théorique (PIT), établi à partir de tables (*Metropolitan Life Insurance Company*). Un patient est considéré comme dénutri si son poids corporel est inférieur à 90% du PIT. La dénutrition est qualifiée de sévère si le poids est inférieur à 80 % du PIT. Une alternative consiste à rapporter le poids à la taille et à calculer l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$), indice de Quetelet ou body mass index des anglosaxons. La dénutrition est définie par un $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ et est qualifiée de sévère si l' IMC est inférieur à 18. Ces tables de calcul du PIT n'ont pas été validées chez les personnes âgées. L' IMC est bien corrélé aux autres paramètres de la nutrition (*Doré-1998*).

Le poids corporel est un critère peu sensible de l'état nutritionnel chez les BPCO. L'amaigrissement peut être masqué par une rétention hydrosodée et certains patients dénutris peuvent être classés de poids normal voire en surcharge pondérale. Identifier une dénutrition sur une diminution du poids ne permet pas d'identifier le type de l'altération de l'état nutritionnel. Les conséquences d'une diminution de la masse maigre ne sont pas identiques à celles de la diminution de la masse grasse. Selon les auteurs, 4 à 14 % des patients BPCO présentent une diminution de la masse maigre sans diminution de la masse corporelle (*Engelen-1994, Schols-1993*). L'absence de tables de calcul du PIT validées chez les personnes âgées et les patients BPCO, la difficulté à savoir s'il faut utiliser la taille actuelle ou l'envergure des sujets

(taille modifiée en raison d'une cyphose ou du vieillissement) pour le calcul de l'IMC, sont des obstacles à l'utilisation de ces paramètres.

Même si le poids peut s'avérer un critère peu sensible de dénutrition, celui-ci reste néanmoins facile à utiliser et mérite d'être surveillé.

1-2- L'évaluation des compartiments corporels

L'évaluation de la dénutrition par le % du PIT ou l'IMC ne permet pas d'identifier les différences qui existent dans la composition corporelle. Le poids comprend la masse grasse (MG), la masse cellulaire et l'eau extracellulaire. La masse cellulaire reflète la quantité de cellules métaboliquement actives dont les muscles. A défaut de pouvoir mesurer la masse musculaire ou la masse cellulaire active, il est en général admis que, en l'absence d'anomalies franches de la répartition hydrique, la mesure de la masse non grasse ou masse maigre (MM) est assez fiable. Le marqueur idéal d'un état de dénutrition chez un patient présentant une BPCO est la constatation d'une altération de la composition corporelle. Les techniques de mesure sont nombreuses.

1- Les mesures anthropométriques :

Elles consistent à mesurer les diamètres des différentes extrémités du corps (les bras généralement) et des plis cutanés. Elles permettent ainsi d'estimer la masse grasse et la masse musculaire des patients. Les valeurs sont établies en fonction de l'âge et du sexe en utilisant des tables de calculs (*Durnin-1974*). Elles ont l'avantage d'être faciles à réaliser et ne sont pas onéreuses. L'analyse des données et les calculs sont longs. La marge d'erreur de ces mesures est importante : la surestimation de la masse grasse en cas d'oedèmes et de la masse musculaire, par rapport à sa valeur déterminée par impédancemétrie bioléctrique, est fréquente (*Schols-1991 A*).

2- L'index créatininurie/taille :

L'estimation de la masse maigre peut se faire à partir de la mesure de l'excrétion urinaire des 24 heures de la créatinine réalisée sur 3 jours, ceci afin d'amortir les fluctuations quotidiennes de son excrétion. Le rapport de la créatinine des 24 heures en mg par jour sur la taille du sujet en cm, ou index de créatinine, reflète le catabolisme de la créatinine presque exclusivement contenue dans le muscle. Cette mesure est fiable s'il n'existe pas d'insuffisance rénale ou hépatique. Les valeurs sont surestimées en cas de catabolisme musculaire (infection sévère, traumatisme, intervention chirurgicale, activité physique importante). Un des autres inconvénients à la mesure de ce paramètre est la difficulté d'obtenir un recueil fiable des urines sur 24 heures, notamment chez les patients ambulatoires, et fait que ce paramètre est difficilement réalisable en pratique.

3- L'impédancemétrie bioélectrique :

Elle a comme principe de mesurer la résistance offerte par le corps humain à des courants électriques de différentes fréquences. Le corps humain est assimilé à un circuit électrique composé par une résistance (qui représente la masse maigre) et une résistance capacitive (qui représente la matière grasse du corps). Ce modèle est assez précis et donne des résultats satisfaisants. Il faut toutefois remarquer que chez les sujets souffrant d'une BPCO, la présence fréquente d'une rétention hydrosodée peut altérer ces résultats. Chez le patient BPCO, seule la technique à 1 fréquence (50 Hz) (et 4 électrodes collées) a été validée (*Doré-2000*) et des équations spécifiques ont été établies par comparaison avec la dilution isotopique (*Durnin-1974*) ou l'absorptiométrie biphotonique (*Pichard-1997*).

4- L'absorptiométrie biénergétique :

Une estimation directe de la composition corporelle est maintenant possible grâce à l'absorptiométrie biénergétique dérivée de l'absorptiométrie biphotonique (dual X-ray absorptiometry ou DEXA). Initialement utilisée pour quantifier la densité osseuse, cette technique est de plus en plus considérée comme la technique de référence en composition corporelle. Le gadolinium émetteur de rayons gamma est remplacé par un tube à rayons X muni d'un filtre qui permet d'obtenir un fin faisceau de rayons X de 2 énergies différentes délivrant une dose de radiations plus faible, de 0,05 à 0,15 μGy , environ 20 fois moins qu'une radiographie thoracique. La méthode consiste à effectuer un balayage de l'ensemble du corps avec le faisceau de rayons X. Le faisceau subit, en traversant l'organisme, une atténuation qui dépend de la composition des tissus concernés. Les données absorptiométriques sont collectées pixel par pixel. La sommation des données de chaque pixel du corps entier ou d'une région donne accès à la composition corporelle globale et régionale en masse grasse, masse maigre non osseuse et masse osseuse exprimées en valeur absolues (en grammes) et en pourcentage pour la masse grasse. La masse non grasse est la somme des masse maigre non osseuse et masse osseuse. La masse maigre mesurée par impédancemétrie bioélectrique est approximativement la somme de la masse maigre et de la masse osseuse mesurée par DEXA.

Cette technique a été utilisée par Nishimura *et coll.* (Nishimura-1995) ou Shoup *et coll.* (Shoup-1997) pour caractériser la dénutrition de patients BPCO. C'est une méthode simple, facile à mettre en œuvre et relativement peu coûteuse, qui est cependant peu répandue. Un autre inconvénient est l'absence de valeurs de référence établies chez les personnes âgées et les patients BPCO. Cette technique mérite d'être développée.

1-3- Les paramètres biologiques :

La diminution des concentrations de l'albumine ou des protéines viscérales (transferritine, transthyrétine, et protéine vectrice du rétinol) n'est pas un critère fiable de la dénutrition. L'albumine, en raison de sa demie-vie longue (20 jours), ne permet pas de diagnostiquer une dénutrition débutante. Les concentrations sériques des

protéines de l'inflammation sont souvent diminuées en cas d'état infectieux ou inflammatoire. Classiquement, la dénutrition des BPCO associe une diminution des masses grasse et maigre et une normalité des concentrations sériques de l'albumine et des protéines. Ceci correspond aux critères de dénutrition protéinoénergétique de type marasmique définis par Blackburn et Bistrian (*Blackburn-1977*). Une albuminémie normale est souvent retrouvée chez des patients présentant une diminution réelle du poids et/ou de la masse maigre (*Hunter-1981, Schols-1993*).

Aguilaniu (*Aguilaniu-1988*), dans une étude de 93 patients BPCO hospitalisés, a proposé de classer ces malades en 4 groupes différents : les patients ayant un état nutritionnel normal ; les patients présentant une diminution de la masse maigre ; les patients ayant une masse grasse diminuée et ceux présentant une diminution des 2 compartiments corporels.

On peut proposer une hiérarchie des examens évaluant l'état nutritionnel des patients BPCO (*Tableau 4, Doré-1998*). La surveillance du poids reste indispensable au cours de l'évolution de la maladie. C'est actuellement le critère le mieux étudié quant à son rôle pronostique. L'expression du poids en % du PIT ou mieux par l'IMC est utile pour l'évaluation rapide d'un nouveau patient, à condition qu'il n'y ait pas de rétention hydrique évidente. L'analyse de la composition corporelle est nécessaire pour confirmer la diminution de la masse maigre. La technique mériterait peut être d'être généralisée car dépourvue d'hypothèses de calcul.

	Patient ambulatoire	IRA
Poids corporel ; % du PIT	+	±
IMC	+	±
Anthropométrie (plis cutanés, CMB)	+	±
Indice créatinurie/taille	-	+
Albuminémie	-	±
Transthyrétine	-	±
RBP	-	±
Inmpédancemétrie bioélectrique	+++	+
Absorptiométrie biénergétique	+++	-

IRA = insuffisance respiratoire aiguë; PIT = poids idéal théorique; CMB = circonférence musculaire brachiale; RBP = *retinol-binding protein*.

Tableau 4 : - Evaluation de l'état nutritionnel des patients BPCO (d'après Doré, 1998).

2- Mécanismes de la dénutrition :

La dénutrition des patients bronchiteux chroniques ou emphysémateux témoigne, à certains moments de l'histoire du patient (hospitalisation, infection...), d'un déséquilibre de la balance énergétique avec inadaptation des apports alimentaires aux besoins accrus de l'organisme. Les mécanismes de la dénutrition chez les patients BPCO sont multiples (*Schols-2000, Congleton-1999, figure 10*).

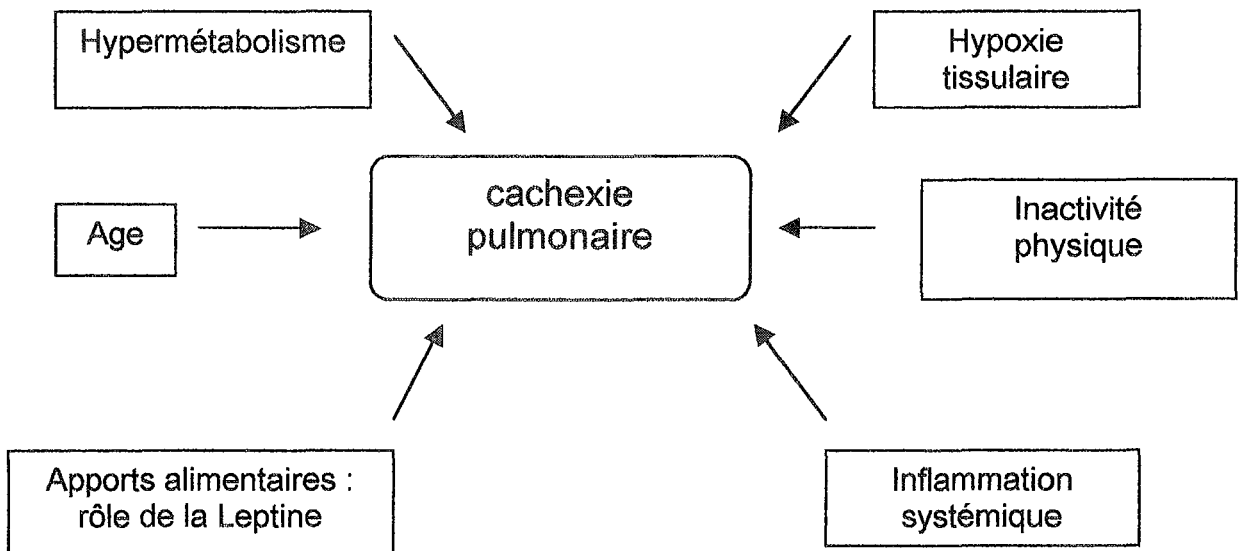


Figure 10: - Les multiples facteurs contribuant à la perte de poids progressive au cours des maladies pulmonaires avancées (d'après Donahoe, 1997).

2-1- Les apports nutritionnels : rôle de la leptine :

Plusieurs facteurs pourraient en théorie concourir à une diminution de l'apport calorique chez les patients BPCO : anorexie, distension gastrique, dyspnée, syndrome dépressif, hypoxémie survenant lors des repas (Vermeeren-1997). En réalité, de nombreuses études révèlent habituellement que l'apport calorique des patients BPCO dénutris n'est pas inférieur aux normes théoriques et qu'il est même souvent supérieur aux recommandations classiques (Ryan-1993, Braun-1984, Hunter-1981). Un apport

calorique égal ou supérieur à 150% du métabolisme basal théorique a souvent été retrouvé chez des patients BPCO dénutris (Ryan-1993, Braun-1984). Openbrier et coll. (Openbrier-1993) ont montré que l'apport calorique et protidique est identique chez les patients BPCO dénutris et bien nourris, voir plus importants que les sujets sains.

Récemment, Schols (Schols-1999 B) montre que les apports alimentaires des BPCO amaigris emphysémateux sont plus importants que ceux des bronchiteux chroniques. Chez ces emphysémateux, les concentrations de la leptine sont inversement corrélées aux apports nutritionnels. La leptine est une hormone d'origine adipocytaire qui joue un rôle important dans la balance énergétique et les apports alimentaires. Chez l'animal, l'augmentation des taux sériques de cette hormone entraîne une diminution des apports alimentaires. Chez les BPCO, les concentrations de leptine sont significativement plus basses que celle des sujets sains (Takabatake-1999) et sont corrélées à l'IMC et la masse grasse. La même relation est notée chez les emphysémateux amaigris, chez lesquels les taux de leptine sont plus bas que ceux des bronchiteux chroniques (Schols-1999 B). Les apports alimentaires plus élevés des patients emphysémateux peuvent influencer sur les taux de leptine et la masse grasse mais le mécanisme de rétrocontrôle n'est pas connu. Pour Schols, la leptine serait une hormone importante dans la cachexie pulmonaire.

Le taux de leptine rapportée à la masse grasse est corrélé au statut pro-inflammatoire chez les patients emphysémateux. Cette relation n'est pas retrouvée pour les patients bronchiteux chroniques. Schols (Schols-1999 B) a montré que la leptine est significativement reliée au récepteur sTNF-R55 du tumor necrosis factor- α (TNF- α), une cytokine inflammatoire. L'administration de cytokines inflammatoires (TNF- α et IL-1) à des hamsters pléthoriques s'accompagne d'une augmentation des taux circulants de leptine et de l'ARNm de la leptine au niveau du tissu adipeux (Grunfeld-1992).

Ces observations peuvent avoir des conséquences thérapeutiques importantes. En dépit d'un effet bénéfique d'un support nutritionnel sur la composition corporelle ou la performance musculaire chez les BPCO dénutris, certains de ces patients ne répondent pas à cette thérapeutique. Schols (Schols-1999 B) supporte l'hypothèse qu'une supplémentation nutritionnelle seule n'est pas un traitement approprié chez les patients BPCO amaigris qui associent une anorexie et une inflammation systémique (figure

11). La relation qui existe entre les taux de leptine et le statut proinflammatoire présent chez les patients emphysémateux laisse entrevoir la présence de mécanismes autres que ceux liés aux apports nutritionnels dans la dénutrition des patients BPCO.

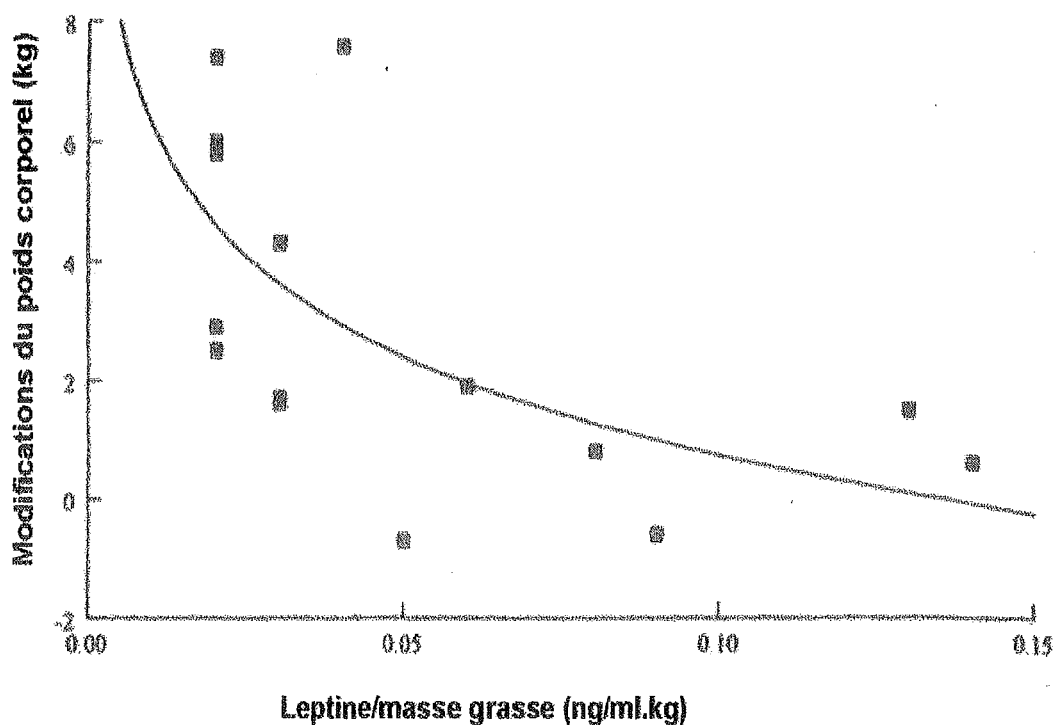


Figure 11 : Relation inverse entre les modifications du poids corporel après 8 sem. de thérapie nutritionnelle et les concentrations de base de la leptine rapportée à la masse grasse chez les patients BPCO (d'après Schols, 1999 B).

2-2- Hypermétabolisme :

L'augmentation des dépenses énergétiques observée chez des patients BPCO peut contribuer au déséquilibre de la balance énergétique. Plusieurs études utilisant des méthodes de calorimétrie indirecte et effectuées chez des patients BPCO en état stable ont montré qu'il existe une augmentation de 15 à 20% des dépenses énergétiques de repos (DER) (*Hugli-1996, Engelen-1991, Laaban-1991, Schols-1991 B, Schols-1991 C, Lanigan-1990, Wilson-1990, Donahoe-1989, Fitting-1989, Goldstein-1988, Goldstein-1987, Erbland-1983*), ainsi qu'une augmentation des dépenses énergétiques totales journalières (*Baarends-1997, Creutzberg-1998 B*). Les DER des BPCO dénutris sont plus importantes que celles des BPCO de poids normal (*Laaban-1991, Wilson-1990, Goldstein-1987*). Les apports alimentaires peuvent donc rester normaux dans l'absolu mais être insuffisants si on tient compte des dépenses énergétiques (*Schols-1991 C*). Le mécanisme de cet hypermétabolisme n'est pas univoque et dépend de plusieurs facteurs (*figure 12*).

1- Augmentation du travail ventilatoire :

L'augmentation des DER a été principalement attribuée à un accroissement du travail ventilatoire et de la consommation d'oxygène (VO_2) des muscles respiratoires (*Jounieaux-1995, Schols-1991 B, Donahoe-1989, Fitting-1989*). Cette augmentation de la VO_2 des patients dénutris emphysémateux est plus importante que celle des bronchiteux chroniques (*Jounieaux-1995*). L'augmentation du coût énergétique de la respiration (*Schols-1991, Danahoe-1989*) résulte d'une augmentation de la contrainte mécanique imposée aux muscles respiratoires. Celle-ci est liée à l'augmentation des résistances des voies aériennes et à la diminution du rendement diaphragmatique secondaire à l'hyperinflation pulmonaire : du fait de son raccourcissement et de son aplatissement, le diaphragme a besoin d'une énergie plus importante pour effectuer un travail donné. En dehors des poussées d'insuffisance respiratoire aiguë où le travail ventilatoire est très augmenté et peut rendre compte de l'augmentation de la dépense énergétique notamment chez les emphysémateux (*Jouniaux-1995*), ce mécanisme est

probablement peu important (*Pison-1998*). Les DER sont de plus peu ou pas corrélées aux altérations des paramètres fonctionnels respiratoires (*Hugli-1995, Lanigan-1990*). D'autres mécanismes sont donc en cause pour expliquer la présence d'un hypermétabolisme.

2- Inflammation systémique :

Des données récentes montrent qu'il existe une relation entre l'amaigrissement et la présence d'une réponse inflammatoire systémique chez les patients BPCO (*Schols-1999 A, Schols-1996*). La libération de cytokines proinflammatoires, comme le tumor necrosis factor (TNF- α), l'IL-1, et l'IL-6 par les neutrophiles et macrophages, a été impliquée dans la cachexie associée à la mucoviscidose (*Norman-1991*) et le cancer (*Balkmill-1987*). Ces cytokines proinflammatoires, et plus particulièrement le TNF- α , induisent une anorexie et activent la protéolyse musculaire via la voie de l'ubiquine-protéasome qui est responsable de la perte musculaire dans plusieurs pathologies (*Fong-1989*). Un état inflammatoire systémique avec augmentation des taux sériques du TNF- α et de ses récepteurs (sTNF-R55, sTNF-R75), d'IL-1 β et IL-8, et des protéines inflammatoires de la phase aiguë (protéine C réactive) est retrouvé chez des patients BPCO en état stable (*De Godoy-1996, Schols-1996, Di-francia-1994*), et notamment les patients amaigris qui présentent un hypermétabolisme et une proportion plus faible de la masse grasse (*Takabatake-2000, N-Guyen-1999, De Godoy-1996*). Lors des phases d'acutisation, les concentrations de ces protéines augmentent. Des taux plus élevés sont également retrouvés chez le BPCO au stade d'insuffisance respiratoire chronique. Les concentrations de ces marqueurs inflammatoires ne sont pas modifiés par l'apport nutritionnel.

Il est possible qu'un état inflammatoire systémique chronique à bas bruit participe à la perte musculaire dans la BPCO et joue un rôle important dans l'épuisement des muscles, ceci étant corrélé à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire. L'hypothèse, selon laquelle l'anorexie et la cachexie ne sont pas les causes mais les conséquences de la réponse inflammatoire systémique, semble la plus probable (*Creutzberg-2000, Vaisman-1991*). La présence d'un état inflammatoire

chronique n'explique que partiellement l'augmentation des dépenses énergétiques de certains BPCO amaigris.

3- Les agents médicamenteux :

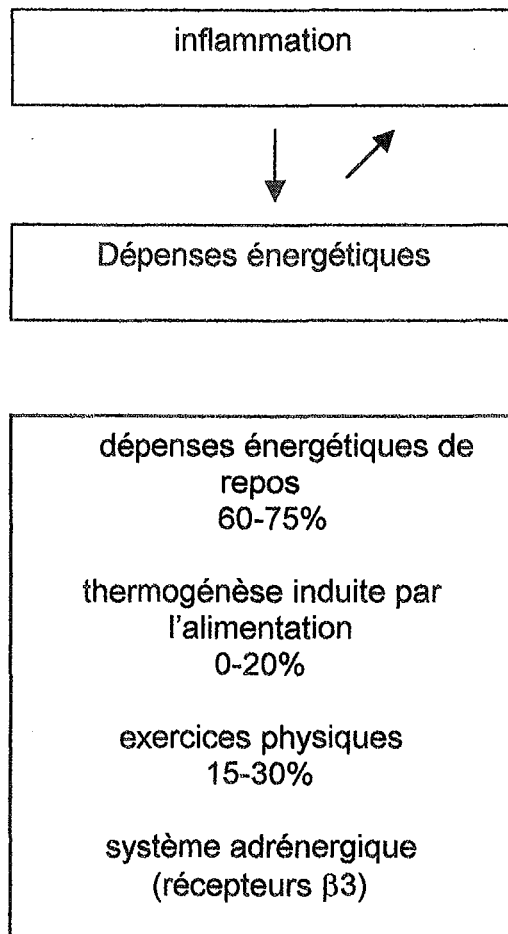
D'autres facteurs comme les agents médicamenteux et notamment les bronchodilatateurs ont été incriminés dans l'augmentation des dépenses énergétiques des patients BPCO (*Burdet-1997*). Chez le sujet sain, la théophylline orale, les β 2-mimétiques délivrés par nébulisation ou administrés par voie orale augmentent les dépenses énergétiques (*Dash-1994, Amoroso-1993, Wilson-1993*). Les anticholinergiques (*Burdet-1997*) n'induisent pas d'effet thermogénique. Les doses de β 2-mimétiques délivrés par nébulisation peuvent difficilement être comparées aux celles reçues par voie inhalée. L'effet thermogénique des bronchodilatateurs inhalés n'est pas connu. *Burdet (Burdet-1997)* retrouve, chez les patients présentant une obstruction chronique des voies aériennes, une augmentation maximale du métabolisme de 4,8% 30 minutes après une nébulisation de 5 mg de salbutamol qui reste prolongée au delà de 180 minutes. Considérant que les patients reçoivent de hautes doses toutes les 6 heures et que l'augmentation moyenne des DER au delà de cette période est de 3 %, l'excès des dépenses énergétiques représenterait environ 16000 kcal sur une année, ou l'équivalent énergétique de 1,8 kg de graisse. L'effet théoriquement attendu des bronchodilatateurs est une réduction des dépenses énergétiques secondaire à une diminution du travail respiratoire par le biais de la bronchodilatation. L'augmentation des DER liée au salbutamol (*Burdet-1997*) est dose-dépendante. Elle peut-être expliquée par deux mécanismes différents. Le premier mécanisme correspond à une augmentation de l'activité cardiaque (effet chronotrope) et de l'activité musculaire périphérique (tremblements) médiées respectivement par les récepteurs β 1 et β 2. Le deuxième mécanisme est lié à un effet thermogénique direct dont le mécanisme n'est pas très bien élucidé et qui semble lié à la présence de récepteurs spécifiques (β 3) présents au niveau du muscle squelettique et de la graisse brune.

L'augmentation des dépenses énergétiques ne peut être expliquée par le seul effet des bronchodilatateurs et de la théophylline. L'hypermétabolisme est retrouvé même après leur retrait (*Burdet-1997*). L'adjonction de ces thérapeutiques peut cependant accentuer le déséquilibre de la balance énergétique.

4- l'effet thermogénique des nutriments :

L'effet thermogénique des nutriments représente la dépense énergétique obligatoire à leur assimilation dans l'organisme qui est associée à une augmentation de la ventilation. Les résultats des études réalisées chez les sujets BPCO sur l'effet thermique des aliments sont contradictoires : les études récentes montrent que la thermogénèse post-prandiale chez les patients BPCO ne serait pas augmentée chez le patient BPCO dénutri (*Doré-1997, Hugli-1993*). La nature de l'apport énergétique peut influencer sur la production de CO₂ et donc sur la demande ventilatoire. L'oxydation du glucose consomme 200 ml/min d'oxygène pour chaque kcal apportée avec une production nette de 200 ml/min de CO₂. Le quotient respiratoire (QR = rapport de la production nette de CO₂ et de la consommation d'O₂) est égal à 1 (*Schols-1998*). Le quotient respiratoire est de 0,71 pour l'oxydation des lipides. L'utilisation préférentielle des stocks de graisse s'avère donc une solution plus économique sur le plan énergétique chez les patients dont l'effecteur thoracopulmonaire est altéré.

La présence d'un hypermétabolisme chez les patients BPCO reste cependant très controversée. Une étude récente a montré que les dépenses énergétiques totales d'une journée (*Baarends-1997*), de même que la distribution de la masse grasse (*Creutzfeld-1998 B*), étaient identiques chez les patients BPCO, qu'ils présentent ou non des DER élevées. L'augmentation de ces dépenses énergétiques totales journalières chez les patients BPCO serait donc indépendante des DER (*Baarends-1997*). Récemment, il a été démontré qu'une augmentation de la dépense énergétique était peu contributive au déficit énergétique car compensée par une diminution de l'activité physique et de la masse non grasse métaboliquement active (*Hugli-1996*).



*Figure 11 : - Les dépenses énergétiques chez les patients BPCO (d'après Wouters, 2000).
L'inflammation agit sur les dépenses énergétiques en augmentant les dépenses de repos.*

2-3- Autres mécanismes :

D'autres mécanismes interviennent dans les mécanismes de dénutrition des patients très âgés .

1- L'inactivité physique :

L'activité physique réduite des personnes âgées contribue à la perte de la masse et de la force musculaire (*Donahoe-1997*). Le déclin de la masse musculaire chez les personnes âgées qui ont une activité physique régulière est moindre comparé à celui des sujets inactifs de même âge et s'accompagne même d'une amélioration de la masse et de la force musculaire. La nécessité de parfois recourir à une oxygénothérapie continue chez les patients BPCO contribuent à la réduction de l'activité physique et en conséquence à la réduction de la masse musculaire.

2- L'âge :

Le vieillissement (*Donahoe-1997*) s'accompagne d'une perte progressive de la masse musculaire et d'une augmentation de la masse grasse. La perte de la masse musculaire au cours du vieillissement est associée à une diminution de la force musculaire et à une atrophie des fibres musculaires de type IIb. Ces modifications de la masse musculaire réduisent le métabolisme basal et limitent la capacité à l'exercice. La diminution des dépenses énergétiques chez les personnes âgées est essentiellement liée au déclin de la masse maigre consécutive à la réduction de l'activité physique (*Vaughan-1991*), qui est probablement associée à une modification du métabolisme musculaire et/ou une adaptation des DER consécutives à des apports caloriques insuffisants (*Fukagawa-1990*). Ce processus « normal » lié à l'âge intervient chez les patients BPCO très âgés.

3- L'hypoxie tissulaire :

La capacité des patients BPCO à répondre à l'augmentation du travail ventilatoire est compromise par l'association fréquente d'une insuffisance cardiaque (*Donahoe-1997*). L'oxygène délivrée aux tissus est redistribuée vers les organes nobles (muscles respiratoires, viscères) au dépend des tissus périphériques. La diminution du débit local en O₂ s'associe à une baisse des stocks énergétiques tissulaires (ATP) et du métabolisme des nutriments (*cf. Hypoxie tissulaire, §1 3-4-*). *Fillery et coll. (Fillery-1968)* a depuis longtemps observé que la diminution de l'apport tissulaire en oxygène est plus grande chez les emphysémateux amaigris comparés aux bronchiteux chroniques de poids stable. Cette observation supporte l'hypothèse que l'hypoxie contribue au processus d'amaigrissement.

En résumé, les causes de l'amaigrissement des patients BPCO ne sont pas établies. Les apports énergétiques n'égalent manifestement pas les besoins, particulièrement lors des épisodes d'exacerbations de la maladie BPCO, bien qu'une diminution des apports ne semble pas être le mécanisme principal. Les dépenses énergétiques sont augmentées chez un certain nombre de patients BPCO, notamment ceux qui présentent un emphysème prédominant, quoique la relation exacte avec l'amaigrissement ne soit pas entièrement comprise. L'amélioration des connaissances des mécanismes de l'amaigrissement est nécessaire afin d'adapter au mieux les solutions thérapeutiques. La dénutrition est un élément de mauvais pronostic qui aggrave la maladie BPCO.

3- Conséquences de la dénutrition:

La survenue d'un amaigrissement, un poids corporel bas ou une masse maigre basse sont des éléments de mauvais pronostic associés à une mortalité et une morbidité accrues au cours des BPCO (*Schols-1998, Gray-Donal-1996, Laaban-1993, Fitting-1991, Wilson-1989, Vanderbergh-1967*). La dénutrition participe à la dégradation fonctionnelle respiratoire des patients BPCO. Elle affecte les processus de réparation du parenchyme pulmonaire et s'accompagne d'une réduction de la masse musculaire respiratoire.

3-1- Sur le parenchyme pulmonaire :

La pathogénie de l'emphysème pulmonaire repose sur le modèle d'un déséquilibre entre les processus de destruction du tissu conjonctif (élastine en particulier) et les processus de réparation (*figure 12*). Ce déséquilibre conduit à une destruction irréversible des parois alvéolaires avec une diminution de la surface d'échange capillaire et de l'élasticité pulmonaire.

La dégradation du tissu conjonctif est essentiellement due à une augmentation de l'activité des enzymes protéolytiques pulmonaires, dont la plus importante est l'élastase. Les élastases sont libérées soit par les bactéries colonisant l'arbre bronchique, soit par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes ou les macrophages présents surtout au niveau alvéolaire. Cette activité protéolytique est modulée par des antiprotéases dont la plus importante est l'alpha-1antitrypsine. Toute situation (infection, tabagisme, gaz toxiques) pouvant recruter un grand nombre de cellules inflammatoires au niveau de l'interstitium et des voies aériennes est donc susceptible d'accroître l'activité protéolytique dans le poumon. Le système des antiprotéases peut être inactivé par les oxydants endogènes et exogènes. La plus

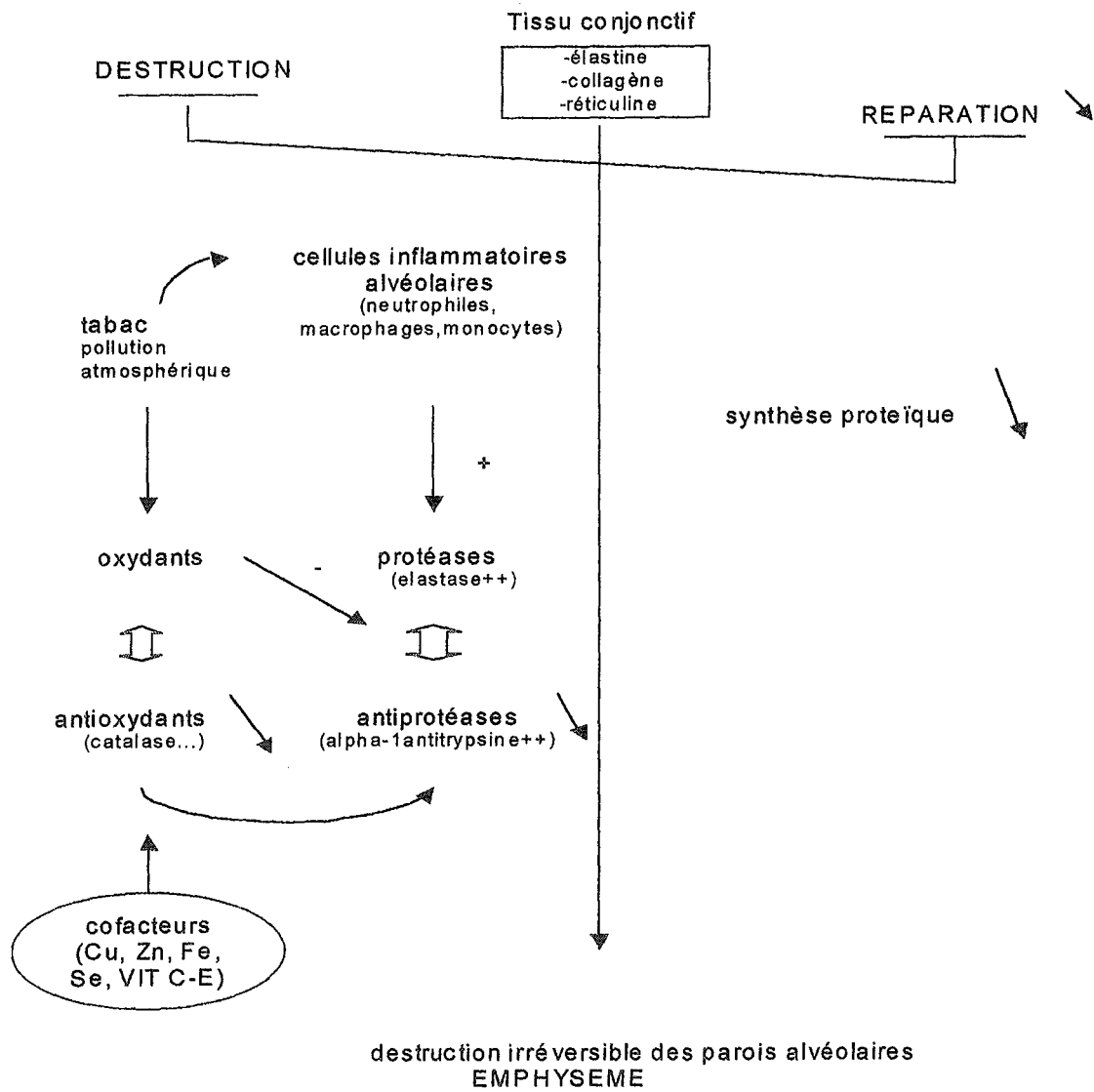


Figure 12 : - Pathogénie de l'emphysème

importante source des oxydants exogènes est constituée par la fumée de cigarette. Les oxydants endogènes proviennent principalement des polynucléaires neutrophiles et des macrophages alvéolaires. Il existe cependant un système antioxydant présent physiologiquement au niveau du tissu pulmonaire. Les principaux antioxydants sont : la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase, et la glutathion reductase. Ces systèmes enzymatiques utilisent comme co-facteurs le cuivre, le zinc, le fer et le sélénium.

Les conséquences de la malnutrition sont théoriquement multiples dans ce schéma simplifié. L'emphysème induit par la dénutrition peut relever de plusieurs mécanismes. En réalité, la dénutrition affecte principalement les processus de réparation tissulaire en inhibant la synthèse des protéines pulmonaires et l'activité de la lysyl-oxydase, enzyme qui assure la cohésion des fibrilles d'élastine et de collagène. Après 72 heures de jeûne, la synthèse protéique est déjà profondément altérée (*Gacad-1972*). Un jeûne de 48 heures peut réduire considérablement l'activité de la lysyl-oxydase dont l'activité nécessite la présence d'un co-facteur, le cuivre. L'inhibition de cette enzyme, qui semble liée au déficit associé en cuivre, altère la texture de l'élastine et du collagène, diminue leur solidité, et donc limite les phénomènes de réparation pulmonaire. La dénutrition augmente également l'activité protéolytique pulmonaire c'est à dire la dégradation du tissu pulmonaire. Elle n'a pas d'effet direct sur l'activité des protéases pulmonaires et n'entraîne pas de déficit quantitatif en antiprotéases mais elle altère le système antioxydant par l'intermédiaire d'une carence en oligoéléments (*Soskel-1982*) et en vitamines (C et E notamment). Il en résulte une diminution de l'activité des antiprotéases, en particulier de l'alpha-lantitrypsine, et donc une activité accrue des élastases et une augmentation de la dégradation du tissu pulmonaire.

De nombreuses études ont montré que la dénutrition peut entraîner l'apparition de lésions d'emphysème. Sahebjami et coll. (*Sahebjami-1981*) ont montré qu'une dénutrition sévère (perte de poids de 40%) entraîne chez le rat des altérations morphologiques pulmonaires comparables à celles de l'emphysème humain : élargissement des espaces aériens, amincissement et irrégularité des septa alvéolaires, augmentation du nombre et de la taille des pores interalvéolaires et rupture des parois alvéolaires. A ces lésions anatomiques, s'associent des modifications mécaniques principales caractérisées par une baisse de l'élasticité pulmonaire et de la compliance

pulmonaire. L'examen microscopique des poumons de ces animaux révèle des anomalies en nombre et structure des fibres élastiques : elles sont moins nombreuses, plus courtes et irrégulières. Ce modèle d'emphysème n'a cependant pas été décrit pour des dénitritions plus modérées (*Edelman-1986*).

Contrairement aux nombreuses études menées chez l'animal, il n'existe actuellement aucune étude chez l'homme permettant de confirmer qu'une dénutrition participe à l'évolution d'un emphysème pulmonaire. La transposition des constatations chez l'animal à l'homme demeure de ce fait spéculative. Par contre, il est probable que la dénutrition puisse aggraver les lésions d'emphysème.

3-2- Sur les muscles respiratoires:

1- Modifications structurales :

La dénutrition s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire respiratoire. Les études autopsiques effectuées chez des patients emphysémateux (*Thurlbeck-1978*) ou des patients indemnes de pathologie respiratoire (*Arora-1982*) ont montré que la masse musculaire, l'épaisseur et la surface diaphragmatique sont corrélées au poids corporel. Les études morphologiques réalisées chez l'animal rapportent des données différentes : la masse et le diamètre du diaphragme sont diminuées (*Kelsen-1985*), inchangées (*Delpierre-1985*), ou augmentées (*Farkas-1984*) chez les patients BPCO ou emphysémateux. La réduction de la masse diaphragmatique est proportionnelle à la réduction du poids corporel. Après 2 jours de privation de nourriture chez le rat, la synthèse protéique du diaphragme chute de moitié et la dégradation protéique de plus de 2 fois la normale (*Dureuil-1998*). L'atrophie musculaire, observée au niveau du diaphragme de hamsters dénutris (*Kelsen-1985*), n'est pas liée à une diminution du nombre des fibres musculaires mais à une réduction du diamètre de ces fibres. Elle atteint essentiellement les fibres rapides glycolytiques (type IIb) et touche peu ou pas les fibres lentes oxydatives (type I). Chez le sujet BPCO, le diamètre des fibres de type I et de type II est identique et est également corrélé au poids corporel. (*Levine-1997*). La réduction de la masse

diaphragmatique des patients présentant un emphysème est plus sévère (*Thurlbeck-1978*). Il est difficile actuellement de conclure car il existe encore peu d'études sur le diaphragme humain.

2- Modifications du métabolisme musculaire :

La diminution de la performance des muscles respiratoires chez les patients dénutris ne peut être expliquée par la réduction de la masse musculaire seule. Il existe un trouble associé de la contractilité diaphragmatique. La diminution d'électrolytes intracellulaires, comme le magnésium et le calcium, altèrent la contractilité diaphragmatique (*Dureuil-1998*). Les études biochimiques musculaires réalisées chez des patients dénutris retrouvent une diminution des stocks énergétiques (composés phosphatés et glycogène), de l'ATP et de la phosphocréatine (*Kutsuzawa-1995*). Ces études ont été réalisées *in vitro* à partir de biopsies de muscles squelettiques non respiratoires. Les études du métabolisme musculaire squelettique réalisées *in vivo* grâce à la RMN³¹P ne retrouvent pas de différence significative des concentrations d'ATP et de phosphocréatine entre les patients BPCO dénutris et ceux bien nourris. Il est probable que les modifications biochimiques obtenues à partir des biopsies musculaires soient liées à la dégradation rapide des composés énergétiques lors de la préparation de la lame histologique. Il est difficile actuellement d'extrapoler ces résultats aux muscles respiratoires.

3- Diminution de la force des muscles respiratoires :

La réduction chez l'homme de la masse musculaire modifie la fonction des muscles respiratoires. Chez les patients fortement dénutris (71 % du poids théorique) et indemnes d'affections respiratoires, la force des muscles respiratoires, évaluée par la P_Imax et La P_Emax mesurées à la bouche, est diminuée de 63% et corrélée à la perte de poids (*Arora et Rochester-1982*). Les résultats des études effectuées chez des patients souffrant de BPCO sont plus contradictoires.

La relation qui existe entre la force des muscles respiratoires, la fonction pulmonaire et la dénutrition fait depuis longtemps l'objet d'une grande attention.

**RELATION ENTRE L'ETAT NUTRITIONNEL, LA FONCTION
VENTILATOIRE ET LA FORCE DES MUSCLES RESPIRATOIRES
CHEZ LES PATIENTS BPCO**

Les premières observations sur l'état nutritionnel des patients souffrant d'obstruction bronchique chronique remontent aux années 1960. La perte de poids avait été notée très tôt par Mitchell et Filley (*Mitchell-1964*) comme caractéristique du patient emphysémateux « dyspnéique » appelé Pink-Puffer, par opposition au type bronchitique chronique ou « Blue-Bloater » généralement pléthorique. Dans les mêmes années, furent souligner la fréquence et l'influence pronostique de l'amaigrissement (*Vanderbergh-1964*). Burrows et coll. (*Burrows-1966*) ont décrit 2 types de patients avec obstruction bronchique irréversible. Les patients de type A ou « Pink-Puffer » ont en général des signes radiologiques d'emphysème, ont peu d'expectoration, et présentent rarement une hypercapnie ou des épisodes d'insuffisance cardiaque droite ; leur CPT est plus élevée et leur capacité de diffusion diminuée. A l'inverse, les patients du type B ou « Blue-Bloater » n'ont pas de signes radiologiques d'emphysème, produisent davantage d'expectoration, ont souvent une hypercapnie ou des épisodes récidivants d'insuffisance cardiaque droite, et ont des CPT moins augmentées avec une capacité de diffusion mieux préservée. Les études hospitalisées nécropsiques (*Burrows-1966*) ont confirmé que les patients du type A avaient des lésions destructrices d'emphysème sévère. Ces concepts physiopathologiques restent encore d'actualité (*Sadoul-1969, Burrows-1966*).

Les patients BPCO dénutris sont habituellement considérés comme ayant une obstruction bronchique plus sévère (*Braun-1984, Openbrier-1983*). Le lien dans la BPCO entre le poids corporel et les indices de la fonction respiratoire (VEMS, CV, VEMS/CV) est connu depuis longtemps. Renzetti (*Renzetti-1966*) avait mis en évidence une diminution relative du poids moyen en fonction du niveau de VEMS. Plusieurs études ont retrouvé une corrélation entre le VEMS et le poids exprimé en % du poids idéal théorique, l'IMC (*Frey-1998, Chailleux-1996, Palange-1995*) ou la masse maigre (*Engelen-1994, Schols-1991*). Ces données supportent l'hypothèse que la nutrition ait une influence sur l'évolution des BPCO, ou que la perte de poids soit une conséquence du déclin du VEMS et de l'accroissement du travail ventilatoire. Certaines études ne retrouvent cependant pas de corrélation entre l'état nutritionnel et les paramètres de la fonction ventilatoire (*Engelen-1994, Schols-1989*). La masse maigre, qui reflète la perte de la masse musculaire, n'est pas toujours corrélée avec l'obstruction bronchique (*Engelen-2000 A*). La dénutrition survient non seulement

chez les patients BPCO sévères mais aussi chez ceux qui présentent une obstruction bronchique modérée, surtout si celle-ci est associée à une diminution du DLCO.

La dénutrition est classiquement beaucoup plus fréquente et plus sévère au cours de l'emphysème que de la bronchite chronique obstructive. Des études ont montré qu'à obstruction bronchique égale, les emphysemateux ont un poids (*Engelen-2000 A, Engelen-1999, Frey-1998, Nishimura-1995, Wilson-1985*) et une masse maigre (*Engelen-2000 A, Engelen-1999, Frey-1998, Nishimura-1995*) inférieurs à celui des bronchiteux chroniques. Chez les BPCO, le poids exprimé en % du poids idéal (*Palange-1995, Wilson-1993, Braun-Chest-1984, Openbrier-1983*) ou l'IMC (*Engelen-1999, Palange-1995, Wilson-1989, Braun-1984, Openbrier-1983*) sont liés de façon étroite au coefficient de transfert du CO (DLCO), qui est représentatif des lésions d'emphysème. Les patients atteints d'emphysème panlobulaire ne sont cependant pas les seuls dénutris. Une dénutrition sévère peut s'observer chez des patients souffrant d'une bronchite chronique compliquée d'un emphysème centrolobulaire plus ou moins important. Schols (*Schols-1993*) a montré que la diminution de la masse maigre peut aussi survenir chez des patients BPCO sévères de poids normal et que les patients dénutris, à l'inverse, peuvent avoir une masse maigre relativement préservée.

Le profil des BPCO amaigris associe une diminution plus importante du DLCO et des paramètres d'évaluation de la force des muscles respiratoires. Un lien entre la dénutrition et la réduction de la force des muscles respiratoires est retrouvé dans certaines études (*Donahoe-1989, Efthimiou-1988, Openbrier-1983*). D'autres ne retrouvent pas de corrélation (*Engelen-1994, Gray-Donald-1989, Knowles-1988, Lewis-1987*). Les modifications compensatrices de la structure et de la fonction diaphragmatique induites par l'hyperinflation chronique peuvent masquer les effets délétères de la dénutrition (*Lewis-1987*). Les indices exprimant la masse maigre sont mieux corrélés avec la force des muscles respiratoires que le poids exprimé en % du poids idéal (*Frey-1998, Nishimura-1995, Engelen-1994, Schols-1993*). Cette diminution de masse maigre est associée à une diminution de la force musculaire squelettique et respiratoire.

La tolérance à l'effort est diminuée chez les patients BPCO dénutris. La consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) est plus basse chez les BPCO dénutris que chez les BPCO de poids normal (*Palange-1995, Wilson-1989, Gray-Donald-1989*). Les patients dénutris sont plus dyspnéiques à l'effort que les patients BPCO de poids normal (*Sahebjami-2000*). De nombreuses études ne retrouvent pas d'association entre le poids corporel exprimé en % du poids idéal et la performance à l'effort chez les patients BPCO (*Gray-Donald-1989, Schols-1989, Eftimiou-1988*). Schols (*Schols-1994*) retrouve une corrélation significative entre la masse maigre et la distance parcourue sur 12 min. Pour un effort plus modéré (test de marche de 6 min), cette différence n'est pas retrouvée (*Gray-Donald-1989, Eftimiou-1988*). La VO_2 max est également corrélée à la masse maigre qui est un déterminant majeur de la performance à l'effort des patients BPCO (*Kobayashi-2000, Yoshikawa-1999, Schols-1991*). La masse maigre a une influence sur la performance à l'exercice des BPCO (*Kobayashi-2000, Yoshikawa-1999*). La diminution de la masse grasse au niveau des extrémités est associée à une diminution de la force segmentaire des membres. L'amaigrissement des extrémités et notamment de la masse maigre est associée à une faiblesse musculaire squelettique qui est indépendante du type de BPCO (bronchite chronique ou emphysème) (*Engelen-2000 A*).

La survenue d'un amaigrissement, un poids corporel bas ou une masse maigre basse sont des éléments de mauvais pronostic associés à une mortalité et une morbidité accrues au cours des BPCO (*Pouw-2000, Landbo-1999*), indépendantes de celles liées à la gravité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire (*Schols-1998, Gray-Donald-1996, Laaban-1993, Fitting-1991, Wilson-1989, Vanderbergh-1967*).

Relation entre la force des muscles respiratoires et la composition corporelle chez les patients BPCO

Etude	Poids inférieur à 90 % du poids idéal ou IMC < 20						Poids ≥ 90 % du poids idéal ou IMC ≥ 20						Relation significative entre CC et Pmax
	Nombre	Nombre BC	PImax	PEmax	MNG	MG	Nombre	Nombre BC	PImax	PEmax	MNG	MG	
FREY 1998 (1)	12	0	65%	49%	40 Kg	8 Kg	38	24	60%	73%	51 Kg	21 Kg	+
NISHIMURA 1995 (2)	11	?	57,50%	60%	38 Kg	4,3 Kg	13	?	96,50%	80%	42 Kg	9,7 Kg	+
ENGELEN 1994 (2)	15	?	6,9 Kpa	8,6 Kpa	65% (3)	200%	57	?	7,6 KPa	8,7 Kpa	77,6 % (3)	?	+

Légende :

- (1) : patient sous O₂ étudié à domicile
- (2) : patient ambulatoire
- (3) : pourcentage du poids idéal total
- % : pourcentage de la valeur théorique
- IMC : indice de masse corporelle
- Pmax : pression maximale
- BC : bronchite chronique
- MNG : masse non grasse = masse maigre
- MG : masse grasse

Relation entre la force des muscles respiratoires et l'état nutritionnel évalué avec le poids corporel ou l'IMC chez les patients BPCO

Etude	Poids inférieur à 90 % du poids idéal ou IMC < 20						Poids ≥ 90 % du poids idéal ou IMC ≥ 20						Relation significative entre la force respiratoire et la dénutrition
	Nombre	Nombre BC/E	VEMS	P _{lmax}	P _E max	D _{LCO}	Nombre	Nombre BC/E	VEMS	P _{lmax}	P _E max	D _{LCO}	
FREY 1998 (1)	12	0/?	26%	65%	49%	?	38	24/?	38%	60%	73%	?	+ P _E max -P _l max
NISHIMURA 1995 (2)	11	?	850 ml	57,50%	60%	?	13	?	1080 ml	96,50%	80%	?	+
ENGELEN 1994 (2)	15	?	45%	6,9 Kpa	8,6 Kpa	65%	57	?	55%	7,6 KPa	8,7 Kpa	82%	+
SCHOLS 1993 (3)	36						19						
DOMAHOE 1989 (2)	10	?	30%	34 cm H ₂ O	181	28%	9	?	42%	51 cm H ₂ O	104 cm H ₂ O	55%	+
GRAY-DONALD 1989 (2)	33	?	650 ml	38,6 cm H ₂ O	72 cm H ₂ O	68%	102	?	840 ml	44 cm H ₂ O	104 cm H ₂ O	75,50%	+
EFTHIMIOU 1988 (2)	7	?	710 ml	46 cm H ₂ O	79 cm H ₂ O	0,95	7	?	820 ml	65 cm H ₂ O	98 cm H ₂ O	1,07	+
LEWIS 1987 (2)	12	?	750 ml	39%	49%	?	13	?	800 ml	47%	112%	?	-
OLENBRIEN 1983 (2)	14	14/0	1 l	≤60 cm H ₂ O	≤60 cm H ₂ O	32%	4	0/4	1,8 l	>60 cm H ₂ O	>60 cm H ₂ O	135%	+
ARORA 1982 (2)	16	CV % 63	?	35 cm H ₂ O	59 cm H ₂ O	?	16	?	CV % 101	95 cm H ₂ O	151 cm H ₂ O	?	+

Légende :

- (1) : patient sous O₂ étudié à domicile
- (2) : patient ambulatoire
- (3) : programme de rééducation
- VEMS : volume expiré minute seconde
- P_{max} : pression maximale
- D_{LCO} : coefficient de transfert du CO
- BC : bronchite chronique
- E : emphysème
- % : pourcentage de la valeur théorique

**IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : EFFETS SUR LES
MUSCLES RESPIRATOIRES ET/OU L'ETAT NUTRITIONNEL**

1- Effets du réentraînement musculaire :

Le réentraînement musculaire augmente la capacité à l'exercice du patient BPCO (*O'Donnel-1998, Serres-1997*). Il est observé au niveau du quadriceps de patients BPCO, lors d'un réentraînement musculaire, une augmentation du diamètre des fibres musculaires oxydatives et des concentrations des enzymes du métabolisme aérobie, ainsi qu'une diminution du taux de lactates accumulés durant l'exercice (*Whittom-1998, Maltais-1996 B*). Il en résulte une plus grande résistance à la fatigue du quadriceps (*O'Donnel-1998, Serres-1997*).

Il n'existe actuellement aucune donnée sur la capacité oxydative des muscles respiratoires après réentraînement musculaire. Le réentraînement musculaire spécifique des muscles inspiratoires des patients BPCO améliore la force et l'endurance des muscles inspiratoires mais, à l'inverse de ce qui est noté au niveau des muscles périphériques (*O'Donnel-1998, Serres-1997*), l'amélioration de la force des muscles respiratoires est plus marquée que celle de l'endurance des muscles après réentraînement (*Belman-1994*). Les meilleurs résultats sont obtenus lors d'un entraînement spécifique des muscles inspiratoires contre une charge incrémentielle (*Smith-1992*). Un autre effet positif lié à l'exercice musculaire est l'augmentation du statut antioxydant. L'exercice physique régulier favorise l'apport d'oxygène au tissu musculaire ce qui vraisemblablement réduit le risque lié au stress oxydatif (*Gosker-2000*).

2- Effets de l'apport nutritionnel :

Des études réalisées chez des patients BPCO dénutris hospitalisés ou ambulatoires montrent que la supplémentation nutritionnelle peut augmenter la fonction des muscles respiratoires et périphériques (*Creutzberg-1998, Schols-1995, Rogers-1992, Whittaker-1990, Eftimiou-1988*), l'endurance, la qualité de vie ou la survie (*Borum-2000*). Ces modifications ne sont pas toujours associées à une augmentation significative de la masse musculaire, le gain pondéral parfois observé ne pouvant se faire qu'aux dépens de la masse grasse (*Ferreira-2000*). Il existe une

réponse précoce et tardive à l'apport nutritionnel (*Gosker-2000, Schols-1998 A*). Après 2 à 3 semaines de nutrition orale ou entérale, la fonction respiratoire augmente de 10 à 20% sans gain visible de la masse musculaire. Ceci est lié à l'augmentation du contenu hydrique et énergétique musculaire qui contribue davantage à l'amélioration de la force musculaire qu'à l'accumulation d'azote protéique dans le muscle (*Schols-1998 A*). L'augmentation du tissu protéique et de la masse musculaire ne serait noté qu'après un traitement prolongé de plusieurs mois. Des études récentes (*Hu-2000, Tabak-1999*) montre que l'apport de nutriments antioxydants s'accompagne d'une amélioration de la fonction pulmonaire.

3- Effets de l'oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie de longue durée augmente la survie et la qualité de vie des patients BPCO (*NOTTG-1980*) et améliore la capacité à l'exercice des patients BPCO (*O'Donnell-1997 A, Woodcock-1981*). Le mécanisme exact par lequel l'oxygénothérapie de longue durée agit sur les muscles squelettiques est inconnu. En réalité, l'amélioration de la capacité à l'exercice lors de l'administration d'oxygène ne serait que transitoire et non lié à la réversibilité des anomalies musculaires. Sous oxygène, l'hypoxémie est partiellement réversible et la dyspnée peut même être accentuée (*O'Donnell-1997 A*). L'amélioration de la tolérance à l'exercice observée des patients BPCO résulte en grande majorité de l'amélioration de la sensation dyspnéique (*Woodcock-1981*). Par ailleurs, l'apport d'oxygène au tissu musculaire améliore le métabolisme énergétique oxydatif uniquement lors de l'administration de l'oxygène. L'abaissement du pH intramusculaire et du ratio Pcr/Pi est toujours observé chez des patients BPCO malgré l'administration d'oxygène (*Payen-1993*). Seule une étude a montré une amélioration du ratio Pcr/Pi au niveau des muscles squelettiques périphériques au repos des patients BPCO après 6 à 9 mois d'oxygénothérapie de longue durée (*Jacobbson-1995 A*). Comme la PaO₂ est également améliorée, l'amélioration du rapport Pcr/Pi n'est vraisemblablement liée qu'à un accroissement de l'apport en oxygène au tissu musculaire et non à la réversibilité des anomalies squelettiques.

4- Effets de l'hormone de croissance et des agents anabolisants :

Le recours au traitement par hormone de croissance et anabolisants s'appuie sur la mise en évidence de taux bas circulants d'IGF-1 et de testostérone chez les patients BPCO (*Casaburi-1996, Semple-1980*).

4-1- L'hormone de croissance :

L'administration de l'hormone de croissance recombinante humaine (GHRh) active la lipolyse et l'anabolisme protéique, et favorise le gain de masse maigre soit directement, soit par l'intermédiaire de l'*Insulin-like Growth Factor-I* (IGF-I). Chez les patients BPCO, l'administration de GHRh augmente la masse maigre mais n'améliore pas la force musculaire ni la tolérance à l'exercice. Burdet et coll. (*Burdet-1997 A*) ont étudié, par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo, les effets de la GHRh sur la composition corporelle, les dépenses énergétiques de repos, et la capacité fonctionnelle de patients BPCO dénutris, cliniquement stables, soumis à un programme de réhabilitation respiratoire. En dépit d'une augmentation significative de la masse maigre après 3 semaines de traitement, aucune amélioration n'était observée en terme de force musculaire et l'endurance était même diminuée dans le groupe traité. De plus, il existait une augmentation significative de 8 % des DER. La nécessité d'injections itératives et le coût très onéreux du traitement par hormone de croissance limitent son application au cours de maladies chroniques.

4-2- Anabolisants stéroïdiens :

Les travaux réalisés sur les anabolisants stéroïdiens au cours des BPCO sont peu nombreux et l'étude dans le temps peu prolongée (43 sem. : *Ferreira-1998* ; 8 sem. : *Schols-1995*). Chez des patients BPCO recevant de la nalandrolone, comparativement à ceux recevant une supplémentation nutritionnelle, Schols et coll. (*Schols-1995*) ont mis en évidence au bout de 8 semaines une augmentation de l'IMC, de la masse

maigre et de la force des muscles respiratoires, évaluée par la P_Imax. Une autre étude (*Ferreira-1998*), réalisée chez 23 patients BPCO dénutris (IMC < 20kgm²) avec une diminution de la force des muscles respiratoires (P_Imax <60% de la valeur prédite), montre également une augmentation de l'IMC et de la masse maigre après 6 mois de stanozolol associé à un entraînement des muscles inspiratoires et un réentraînement à l'effort. Cependant, l'amélioration de la force des muscles inspiratoires n'est pas significative et il n'y a pas de modification des capacités à l'effort et de l'endurance (VO₂, test de marche de 6 minutes).

Le traitement des BPCO reste complexe et doit prendre en considération tous les aspects de la maladie. Il devrait au préalable comporter l'évaluation de la force musculaire respiratoire et de l'état nutritionnel chez chacun des patients BPCO, ceci afin d'apporter le traitement individuel le plus adapté.

PATIENTS ET METHODES

1- Patients :

24 patients de sexe masculin sont étudiés. Ces patients présentent tous une BPCO post-tabagique définie selon les critères de l'American Thoracic Society (*ATS-1995*). Les patients sont répartis en trois groupes selon le type de BPCO : bronchite chronique simple ou obstructive non compliquée d'emphysème (groupe BCO), bronchite chronique obstructive compliquée d'emphysème (groupe BCO+E), emphysème (groupe E). Les critères diagnostiques cliniques et fonctionnels de chaque groupe sont les suivants :

- groupe BCO : bronchite chronique définie cliniquement selon les critères de l'ATS (*ATS-1995*) ; VEMS et VEMS/CVF < 70% ou >70 %, CPT comprise entre 80% et 110%, DLCO/VA > 80% ;
- groupe BCO+E : bronchite chronique définie cliniquement selon les critères de l'ATS ; distension thoracique clinique et radiologique confirmée par tomодensitométrie thoracique ; VEMS et VEMS/CVF < 70%, CPT >110%, DLCO/VA < 80% ;
- groupe E : absence de signes de bronchite chronique ; distension thoracique clinique et radiologique confirmée par tomодensitométrie thoracique ; VEMS et VEMS/CVF < 70%, CPT >110%, DLCO/VA < 80%.

L'âge moyen des patients est de 63 ± 6 ans (50 ans - 74 ans). Tous les patients sont en état stable avec un délai minimum de 2 mois entre le dernier épisode d'aggravation clinique et le moment de l'étude. Les patients sont inclus lors d'une consultation à la Fédération de Chirurgie Thoracique et de Pneumologie ou lors d'une hospitalisation dans le Service des Maladies Respiratoires pour évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire.

- Critères d'exclusion :

Les patients présentant les critères suivants étaient exclus de l'étude : sexe féminin, âge < 30 ans ou > 80 ans, obésité (IMC > 35 kg/m²), pathologie respiratoire restrictive, pathologie cardiovasculaire évolutive, maladie neurologique ou neuromusculaire, pathologie endocrinienne (dysthyroïdie, diabète...), éthyliste chronique, néoplasie ou toute maladie chronique cachectisante, syndrome d'apnées du sommeil, amputation d'un membre, épisode d'acutisation inférieur à 8 semaines, infection en cours, modifications thérapeutiques récentes (< 8 semaines), chirurgie récente (< 3 mois).

- Caractéristiques cliniques retenues :

Certaines thérapeutiques prises au long cours sont prises en considération : corticothérapie orale, oxygénothérapie à domicile (>15 heures par jour), ventilation non invasive à domicile. En cas de prise de corticoïdes par voie générale en continu, la posologie moyenne journalière est recherchée.

2- Méthodes d'exploration :

2-1- Fonction pulmonaire :

Les mesures des volumes et des débits pulmonaires sont obtenues par plétysmographie (*Master Screen Body JEAGER, Würzburg, Allemagne*). Elles sont réalisées à distance des repas (> 3 heures), entre 10 et 12 heures, en position assise. Ces mesures comprennent : le VEMS (Volume Expiré Maximal Seconde), la CVF

(Capacité Vitale Fonctionnelle), la CPT (Capacité Pulmonaire Totale) et le VR (Volume Résiduel). Les résultats sont exprimés en valeur absolue (l ou l/sec pour le VEMS) et en pourcentage de la valeur théorique (%). Le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) est calculé en %. Le coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) est mesuré selon la méthode de l'apnée et corrigé en fonction du volume alvéolaire (DLCO/VA) en %. Les valeurs théoriques et les critères d'acceptabilité des mesures sont ceux de l'*European Respiratory Society (ERS-1995)*. Le pH, la pression artérielle en O₂ (PaO₂) et en CO₂ (PaCO₂) sont calculés à l'aide d'un analyseur de gaz artériels et de pH (*Radiometer*® *Copenhagen*) à partir d'un échantillon de sang prélevé au niveau de l'artère radiale. Les valeurs des pressions des gaz artériels sont mesurées en mm Hg.

2-2- Evaluation de la force des muscles respiratoires :

- Pressions ventilatoires maximales :

Les mesures de la P_Imax et de la P_Emax sont réalisées à la CRF lors d'un effort inspiratoire ou expiratoire maximal de 5 secondes. La pression est mesurée à l'aide d'un manomètre (capteur de pression *BAXTER*®) connecté à une pièce buccale. Après 3 à 4 essais, les pressions maximales soutenues pendant au moins une seconde sont retenues. Les résultats sont exprimés en valeur absolue (cm d'H₂O) et en pourcentage des valeurs théoriques standard *CLAUSEN* établies en fonction de l'âge, de la taille et du sexe. La formule de la P_Imax est la suivante :

$$\text{- PI max} = 12,3 - 0,81 \times (0,0131 \times \text{taille} + 0,022 \times \text{âge} - 1,23), \text{ pour les âges compris entre 19 et 86 ans}$$

Il n'a pas été possible de connaître la formule *CLAUSEN* établie pour la P_Emax.

- Pression nasale inspiratoire lors d'un reniflement (sniff):

La pression nasale inspiratoire lors du sniff (SNIP) est mesurée au travers d'un tampon occluant une narine au cours d'un reniflement maximal et bref effectué par la narine controlatérale. Le tampon est façonné à l'aide d'une mousse expansible, percée en son milieu d'un trou de 2 mm de diamètre permettant le passage du capteur de pression (*BAXTER®*). Les mesures sont effectuées en position assise à partir de la CRF. Après 10 essais, la meilleure pression obtenue est relevée. Les résultats sont exprimés en valeur absolue (cm H₂O) et exprimées en % des valeurs théoriques établies par Uldry (*Uldry-1996*).

2-3- Evaluation de l'état nutritionnel :

- Mesures anthropométriques :

Le patient étant dévêtu, la taille est mesurée en cm ($\pm 0,5$ cm) du vertex à l'épine calcanéenne et le poids en kg ($\pm 0,1$ kg) à l'aide d'une balance électronique (*TEFAL®*). L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé à partir de la formule : $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$ en kg/m². Selon les valeurs de l'IMC, les patients sont considérés comme dénutris (IMC < 20 kg/m²), de poids normal (IMC 20–30 kg/m²) ou en excès pondéral (IMC > 30 kg/m²).

- Evaluation des compartiments corporels :

La composition corporelle est évaluée par absorptiométrie biénergétique. Les absorptiométries sont effectuées sur un appareil *HOLOGIC QDR-4500A* avec la version *V8.26a :3** du logiciel d'analyse du corps entier en mode « *Whole Body Fan Beam* ». Le scanner corporel utilise un générateur biphotonique constant et un filtre qui sépare les régions de haute et basse densités. La différence d'atténuation des deux énergies est utilisée pour estimer la masse corporelle totale, la masse maigre (MM), la

masse grasse (MG) et le contenu minéral osseux (CMO). L'examen dure moins de 20 minutes et consiste en un balayage de la tête aux pieds du sujet dévêtu, immobile en décubitus dorsal, par le faisceau de rayons X. Chaque valeur est exprimée en valeur absolue (kg) et, en l'absence de valeurs de référence, en % de la masse corporelle totale en divisant chaque valeur absolue par la masse corporelle totale.

3- Analyses statistiques

Toutes les valeurs données sont les valeurs moyennes \pm une déviation standart. Les mesures statistique ont été réalisées avec le logiciel *Statview 4,1*. On applique aux mesures répétées une analyse de variance (ANOVA). La corrélation entre deux paramètres est réalisée par régression bivariée de *Scattergram*. En cas de différence significative entre groupes, la comparaison groupe à groupe est précisée par le test de *Bonferroni-Dunn*. Les valeurs sont considérées statistiquement significatives lorsque $p < 0,0167$ pour l'analyse de *Bonferroni-Dunn*, et $p < 0,05$ pour les analyses de régression.

RESULTATS

1- Statistiques descriptives

1-1- Age et fonction pulmonaire :

5 patients présentent une bronchite chronique obstructive (BCO), 10 patients une bronchite chronique obstructive compliquée d'emphysème (BCO+E), et 9 patients un emphysème (E). Le *tableau 1* résume les résultats concernant l'âge, les paramètres de la spirométrie, les volumes pulmonaires, le DLCO/VA et la gazométrie artérielle de repos. Le *tableau 2* résume les caractéristiques thérapeutiques des patients. La différence statistique de l'âge moyen entre les 3 groupes de patients n'est pas significative.

Les patients BCO présentent ou non une obstruction bronchique modérée (VEMS/CVF>50%). La CPT et le DLCO/VA sont normaux chez les patients BCO. La PaO₂ et la PaCO₂ sont respectivement plus élevée et plus basse que celle des patients BCO+E et E. La différence statistique pour ces paramètres est significative comparée aux patients BCO+E et E. Chez les patients BCO+E et les patients E, l'obstruction bronchique est sévère. Le rapport de Tiffeneau dans ces deux groupes est inférieur à 50% mais la différence n'est pas significative ($37,4 \pm 7,5$ vs $41,7 \pm 13,7$, $p > 0,0167$). Le VEMS des patients BCO+E est plus bas que celui des patients E ($0,8 \pm 0,4$ vs $1,3 \pm 0,9$, $p > 0,0167$) et inférieur à 1 litre, mais il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. La distension thoracique des patients E est plus élevée comparée aux patients BCO+E (CPT % : $133,2 \pm 12,1$ vs $128,5 \pm 16,5$), le DLCO/VA plus altéré ($42 \pm 21,9$ vs $57,9 \pm 12,3$), mais les différences ne sont pas significatives.

La sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire des patients BCO+E et E est associée à une hypoventilation alvéolaire. L'hypercapnie du groupe BCO+E est significativement plus élevée que celle du groupe E ($49,1 \pm 5,3$ vs $42,1 \pm 6,4$, $p < 0,0167$). L'hypoxémie, bien que plus basse chez les patients BCO+E, n'est statistiquement pas différente de celle des patients E ($63,4 \pm 8,2$ vs $70,7 \pm 9$, $p > 0,0167$). Trois patients BCO+E sont de plus sous ventilation non invasive (VNI)

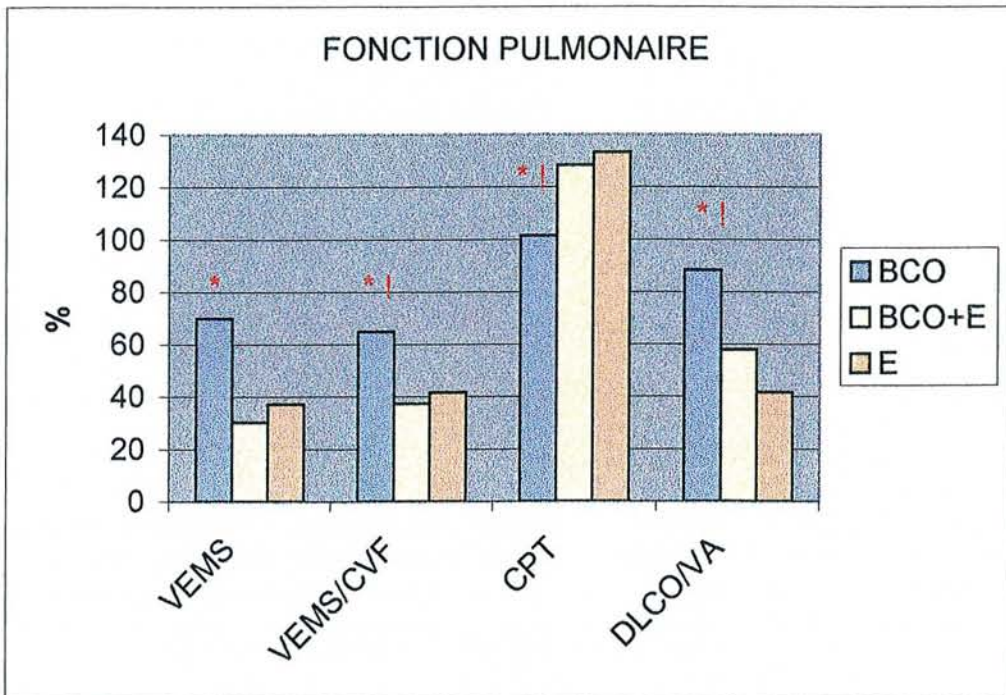
au long cours alors qu'un seul patient E a justifié l'instauration d'une VNI. Aucun patient BCO n'est sous VNI.

Tableau 1 : - Age et fonction pulmonaire des patients BPCO

	BCO (n=5)	BCO+E (n=10)	E (n=9)
Age, ans	66,2 ± 8,4	63,6 ± 7	57,3 ± 8
VEMS, l/s	1,9 ± 0,6 *	0,8 ± 0,4	1,3 ± 0,9
VEMS %	70 ± 25,8 * †	30,3 ± 12,4	37,3 ± 25,4
CVF, l	3 ± 0,8	2,1 ± 0,7	3 ± 1,33
CVF %	81,8 ± 25,2	61,8 ± 18	68,1 ± 26,4
VEMS/CVF %	65 ± 8,5 * †	37,4 ± 7,5	41,7 ± 13,7
CPT, l	6,6 ± 0,4 * †	8,1 ± 1	9,1 ± 1
CPT %	101,5 ± 4,7 * †	128,5 ± 16,5	133,2 ± 12,1
VR, l	3,35 ± 0,4 * †	5,58 ± 0,7	5,4 ± 1,6
VR %	137,2 ± 21,3 * †	226,2 ± 32,4	241,2 ± 70,3
DLCO/VA %	88,3 ± 9,6 * †	57,9 ± 12,3	42 ± 21,9
PaO ₂ , mm Hg	83,7 ± 7,6 * †	63,4 ± 8,2	70,7 ± 9
PaCO ₂ , mm Hg	38,1 ± 3,6 *	49,1 ± 5,3 †	42,1 ± 6,4

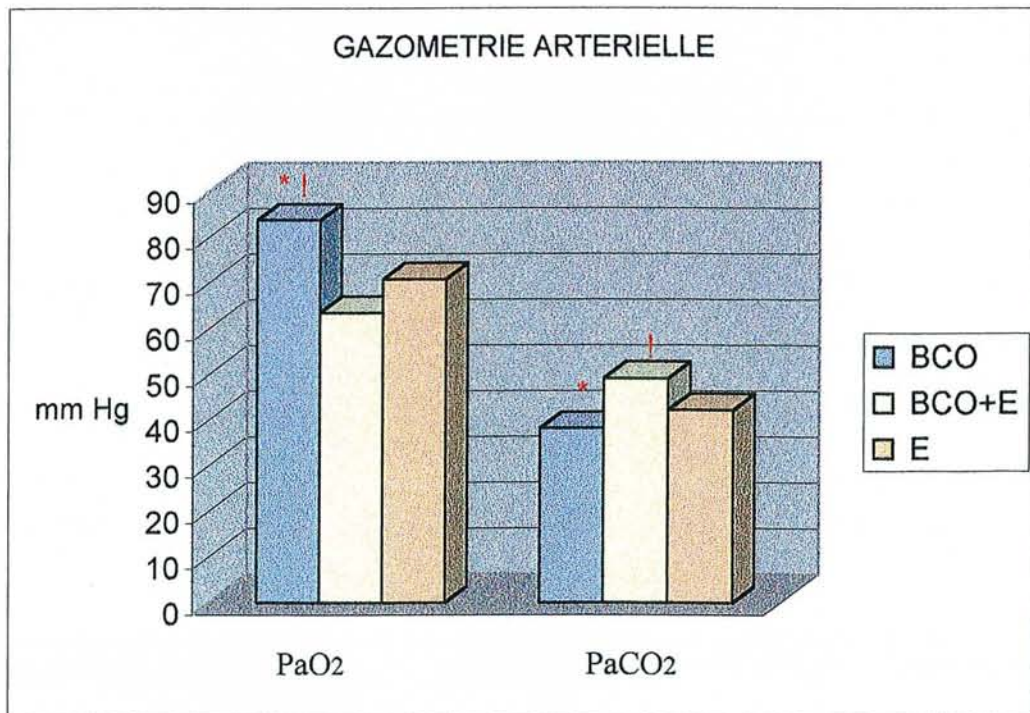
* $p < 0,0167$ comparé au groupe BCO+E

† $p < 0,0167$ comparé au groupe E



* $p < 0,0167$ comparé au groupe BCO+E

! $p < 0,0167$ comparé au groupe E



* $p < 0,0167$ comparé au groupe BCO+E

! $p < 0,0167$ comparé au groupe E

Tableau 2 : - Caractéristiques thérapeutiques des patients BPCO

	BCO	BCO+E	E
	(n=5)	(n=10)	(n=9)
Facteurs	n	n	n
OLD	2	4	3
Corticoïdes oraux	2	0	0
VNI	0	3	1

2-2- Force des muscles respiratoires :

Le *tableau 2* résume les résultats des pressions ventilatoires maximales (P_Imax et P_Emax) et de la pression nasale inspiratoire du reniflement (SNIP). Il n'y a pas de différence statistiquement significative de la P_Imax ou de la P_Emax entre les 3 groupes de patients. La SNIP est par contre significativement plus basse chez les patients BCO+E comparés aux patients BCO (% : 47,1 ± 11 vs 71,1 ± 20,7, $p < 0,0167$) ou aux patients E (% : 47,1 ± 11 vs 58,6 ± 12,7, $p < 0,0167$).

2-3- Mesures anthropométriques et composition corporelle :

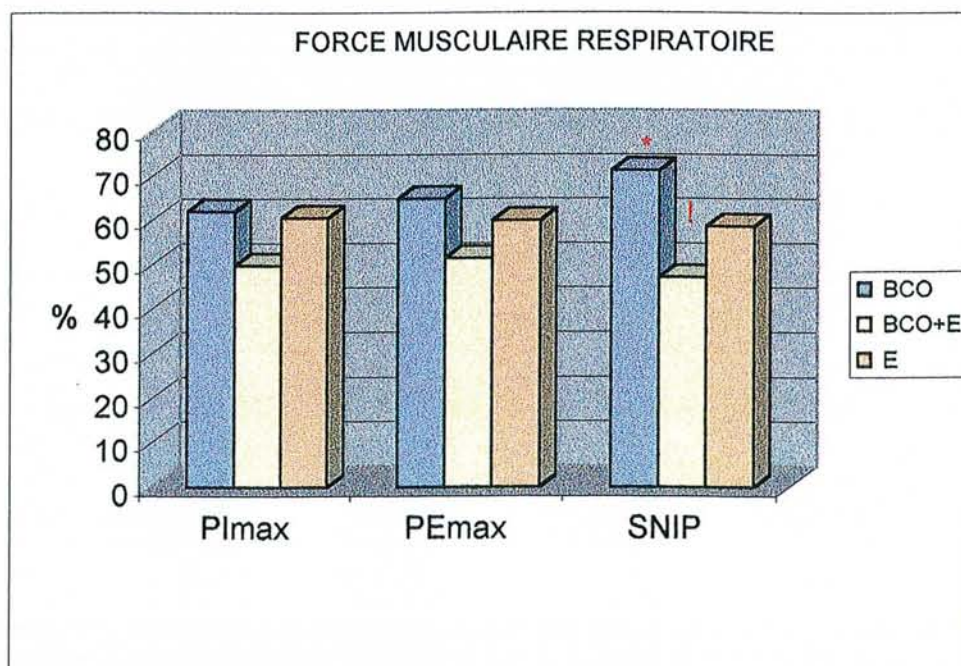
Les résultats des mesures anthropométriques (poids corporel, taille, indice de masse corporelle) et de la composition corporelle évaluées chez les 3 groupes de patients sont résumés dans le *tableau 3*. Il n'y a pas de différence significative de taille entre les 3 groupes. Les patients BCO présentent une surcharge pondérale (IMC moyen de 30,9 ± 2,2). Leur poids est significativement plus élevé comparé

Tableau 3 : - Force musculaire respiratoire des patients BPCO

	BCO (n=5)	BCO+E (n=10)	E (n=9)
PI _{max} , cm H ₂ O	60,7 ± 22,6	52,6 ± 15,8	59,6 ± 12,6
PI max %	62 ± 22,4	49,8 ± 14,7	60,6 ± 14,9
PE _{max} , cm H ₂ O	86 ± 24,6	68,5 ± 27	82,4 ± 27,9
PE _{max} %	64,9 ± 19,6	51,4 ± 20,3	60 ± 20,8
SNIP, cm d'H ₂ O	69 ± 14,9 *	47,9 ± 10,3 †	62,7 ± 12,9
SNIP %	71,1 ± 20,7 *	47,1 ± 11 †	58,6 ± 12,7

* $p < 0,0167$ comparé au groupe BCO+E

† $p < 0,0167$ comparé au groupe E



* $p < 0,0167$ comparé au groupe BCO+E

! $p < 0,05$ comparé au groupe E

à celui des patients BCO+E ($85,6 \pm 4,7$ vs $67,1 \pm 15,3$, $p < 0,0167$) et des patients E, de même que l'IMC ($85,6 \pm 4,7$ vs $61,17 \pm 11,6$, $p < 0,0167$). L'IMC des patients BCO+E et E est en moyenne compris entre 20 et 30 kg/m^2 ($24,28 \pm 5,3$ vs $22,12 \pm 3,1$), mais 2 patients BCO+E et 2 E ont un IMC inférieur à 20. Aucun patient BCO n'a un IMC inférieur à 25.

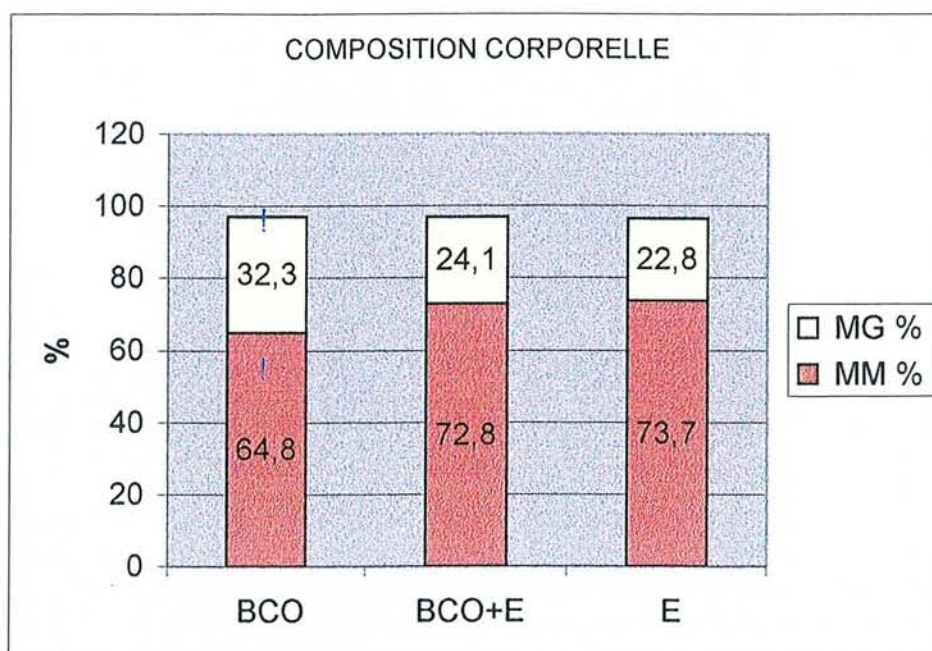
Le groupe BCO comparé aux groupe et E a une masse maigre et une masse grasse statistiquement plus élevées ($p < 0,0167$). Il n'y pas de différence statistiquement significative de la masse maigre et de la masse grasse entre les patients BCO+E et les patients E.

Tableau 4 : - Mesures anthropométriques et composition corporelle des patients BPCO

	BCO (n=5)	BCO+E (n=10)	E (n=9)
Poids, kg	$85,6 \pm 4,7$ * †	$67,1 \pm 15,3$	$67,2 \pm 11,9$
Taille, m	$1,68 \pm 0$	$1,66 \pm 0,1$	$1,74 \pm 0,1$
IMC, kg/m^2	$30,9 \pm 2,2$ * †	$24,3 \pm 5,3$	$22,1 \pm 3,1$
MM, kg	$55,4 \pm 3,4$	$51,7 \pm 8,4$	$48,6 \pm 6,2$
MM %	$64,8 \pm 6,9$ †	$72,8 \pm 5,7$	$73,7 \pm 5,6$
MG, kg	$28 \pm 7,7$ * †	$16,6 \pm 7,2$	$15,6 \pm 6,2$
MG %	$32,3 \pm 7,1$ †	$24,1 \pm 6$	$22,8 \pm 5,9$

* $p < 0,0167$ comparé au groupe BCO+E

† $p < 0,0167$ comparé au groupe E



* $p < 0,0167$ comparé au groupe BCO+E

! $p < 0,0167$ comparé au groupe E

2- Corrélations

2-1- Corrélations entre la force des muscles respiratoires et la composition corporelle :

Les résultats des corrélations établies entre les paramètres de la force des muscles respiratoires et de la composition corporelle sont résumées dans le *tableau 5*. On met en évidence une corrélation entre la PImax % et le poids corporel ($r = 0,416$, $p < 0,05$). Il existe une corrélation entre la PImax % et la MM % (*figure 1'*, $r = -0,41$, $p < 0,05$) mais celle-ci est paradoxalement négative. Il n'y a aucune corrélation entre la PEmax ou la SNIP et la composition corporelle dans nos patients BPCO.

Tableau 5 : Corrélations entre la force des muscles respiratoires et la composition corporelle

	Poids kg	IMC kg/m ²	MM %	MG %
	r	r	r	r
PI _{max} %	0,416 *	0,322	-0,41 *	0,314
PE _{max} %	0,145	0,133	0,126	0,133
SNIP %	0,317	0,22	0,02	0,04

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

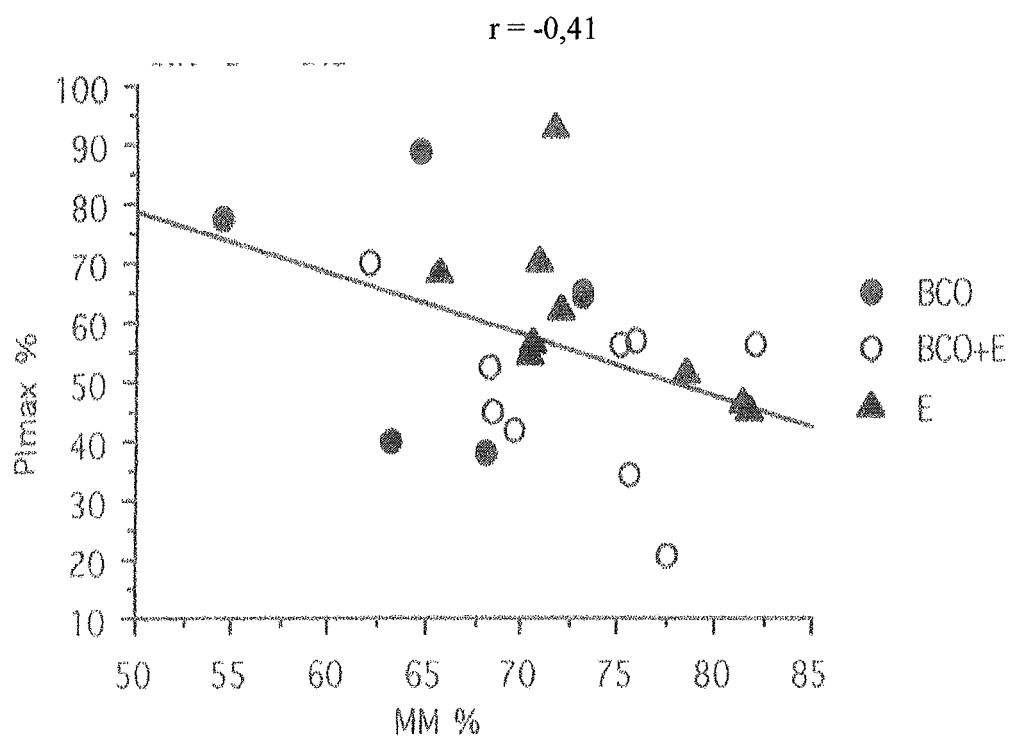


Figure 1' : - Droite de régression entre la PI_{max} % et la MM %

2-2- Corrélations entre la force des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire :

Le *tableau 6* résume les corrélations établies entre les paramètres de la force musculaire respiratoire et de la fonction pulmonaire. Il existe une relation entre la force des muscles respiratoires et l'obstruction bronchique. La SNIP % est corrélée au VEMS % (*figure 2'*, $r = 0,543$, $p < 0,05$) et à la CVF % ($r = 0,543$, $p < 0,05$), mais il n'y a pas de relation avec le rapport de Tiffeneau ($r = 0,4$, $p > 0,05$). On ne retrouve pas de corrélation entre la force musculaire respiratoire et la distension thoracique ou le rapport DLCO/VA. Il existe une corrélation très significative entre la SNIP et l'hypoventilation alvéolaire. La SNIP % est inversement corrélée à la PaCO₂ (*figure 3'*, $r = -0,62$, $p < 0,005$) et corrélée à la PaO₂ (*figure 4'*, $r = 0,582$, $p < 0,005$).

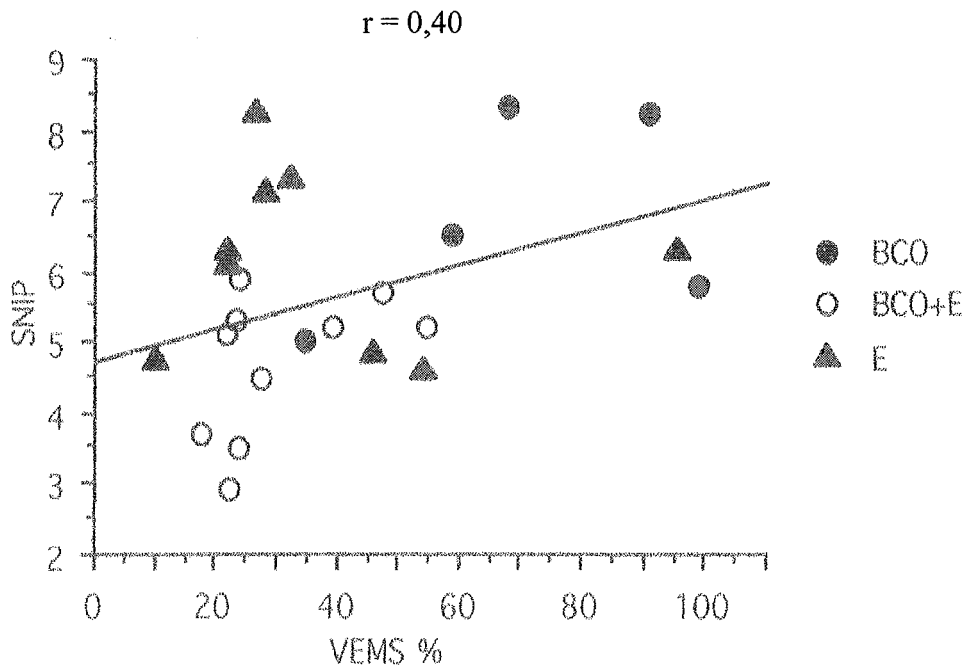


Figure 2' : - Droite de régression entre la SNIP cm H₂O et le VEMS %

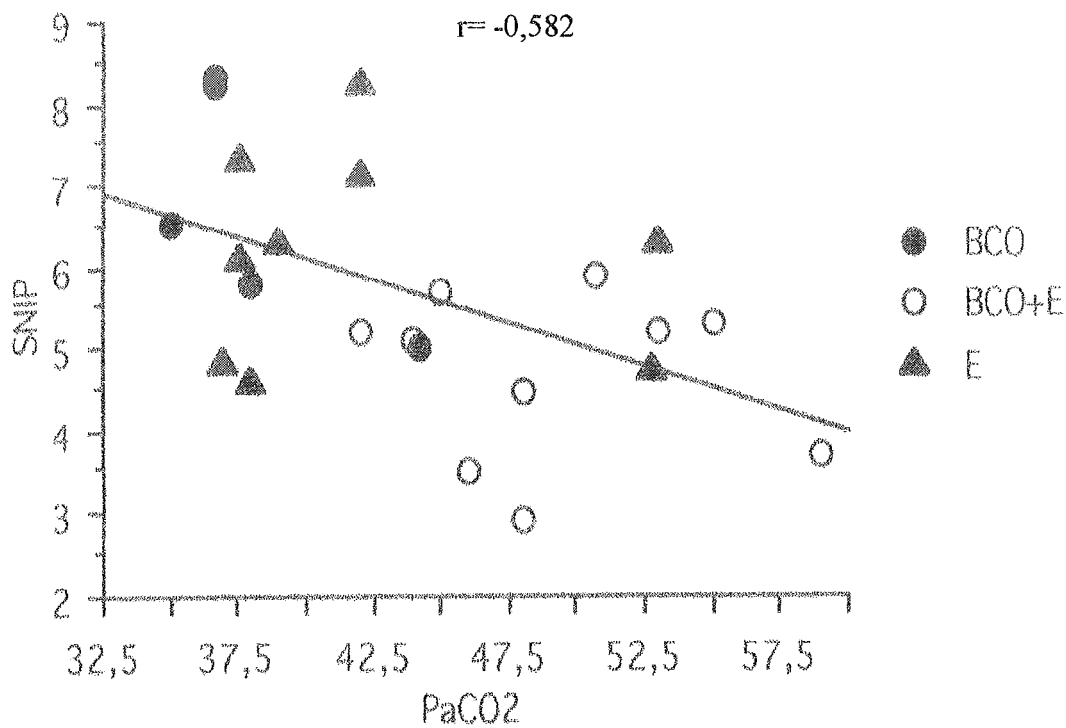


Figure 3' : - Droite de régression entre la SNIP cm H₂O et la MM %

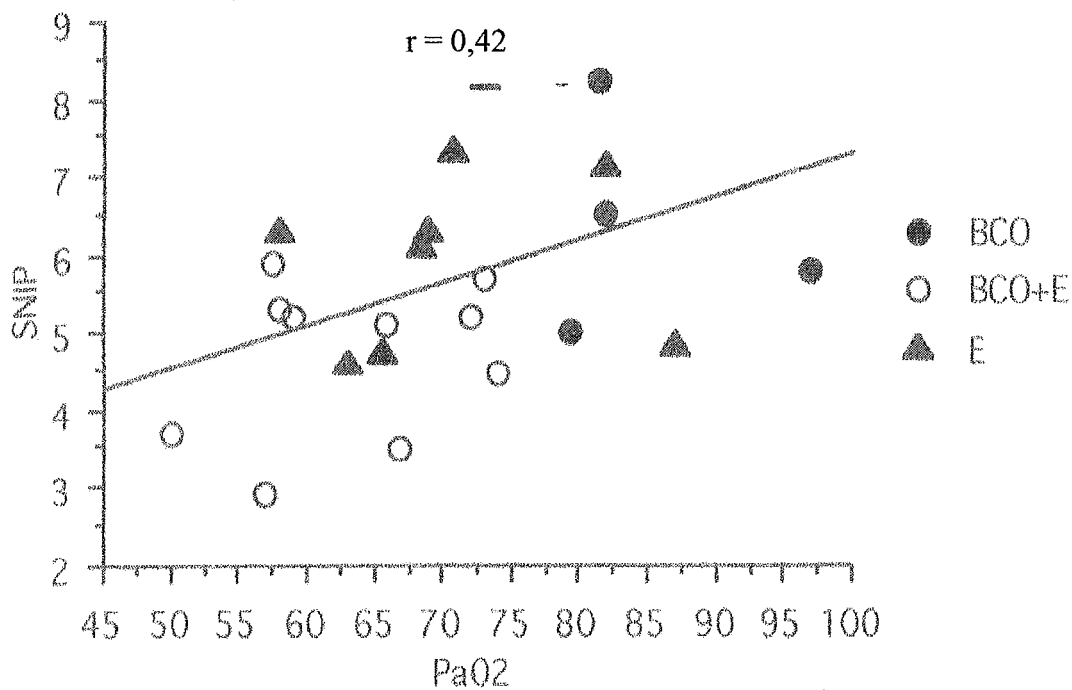


Figure 4' : - Droite de régression entre la SNIP cm H₂O et la PaO₂

Tableau 6 : Corrélations entre la force des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire

	PI max %	PEmax %	SNIP %
	r	r	r
VEMS %	0,2	0,223	0,543 *
CVF %	0,099	0,187	0,525 *
VEMS/CVF %	0,201	0,161	0,4
CPT %	0,047	0,001	0,019
VR %	0,061	0,12	0,213
DLCO/VA %	0,172	0,208	0,265
pH	0,262	0,118	0,367
PaO ₂ mm Hg	0,258	0,25	0,62 **
PaCO ₂ mm Hg	0,385	0,149	- 0,582 **

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

2-3- Corrélations entre les paramètres de l'état nutritionnel et la fonction pulmonaire :

Les corrélations établies entre la fonction pulmonaire, l'IMC et la composition corporelle sont résumées dans le *tableau 7*. La masse maigre et la masse grasse sont corrélées à l'obstruction bronchique, la distension thoracique et le rapport DLCO/VA. Les mêmes corrélations sont retrouvées pour l'IMC (*Figures 5', 6', 7*).

Tableau 7 : Corrélations entre la composition corporelle et la fonction pulmonaire

	IMC kg/m ²	MM %	MG %
VEMS %	0,53 **	0,31	0,31
VEMS/CVF %	0,45 *	0,41 *	0,42 *
CPT %	0,42 *	0,56 **	0,57 **
VR %	0,460 *	0,4 *	0,41 *
DLCO/VA %	0,6 **	0,44 *	0,45 *
PaO ₂ , mm Hg	0,3	0,22	0,22
PaCO ₂ , mm Hg	0,26	0,36	0,33

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$

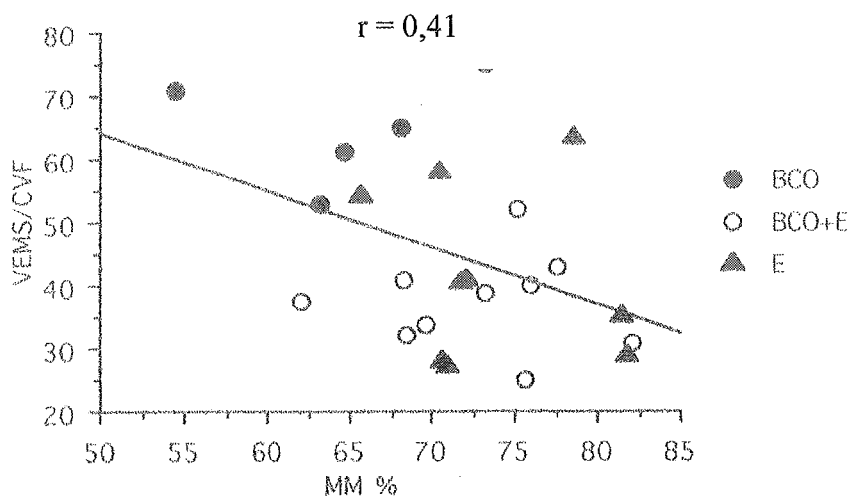


Figure 5' : - Droite de régression entre la MM % et le VEMS %

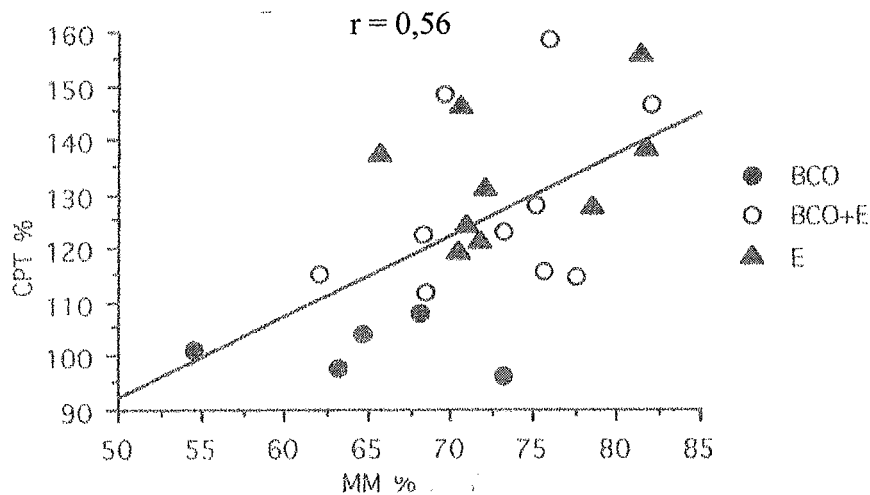


Figure 6' : -.Droite de régression entre la MM % et la CPT %

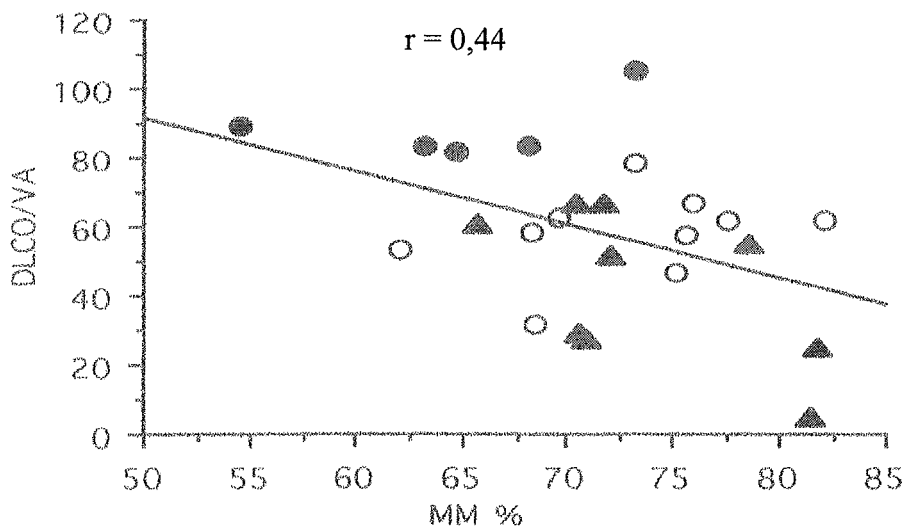


Figure 7' : - Droite de régression entre la MM % et le DLCO/VA %

2-4- Corrélations entre les paramètres de la force musculaire respiratoire :

La P_Imax et la SNIP sont corrélées entre elles que ce soit en cm H₂O (*figure 8'*, $r = 0,48, p < 0,05$) ou en % ($r = 0,425, p < 0,05$).

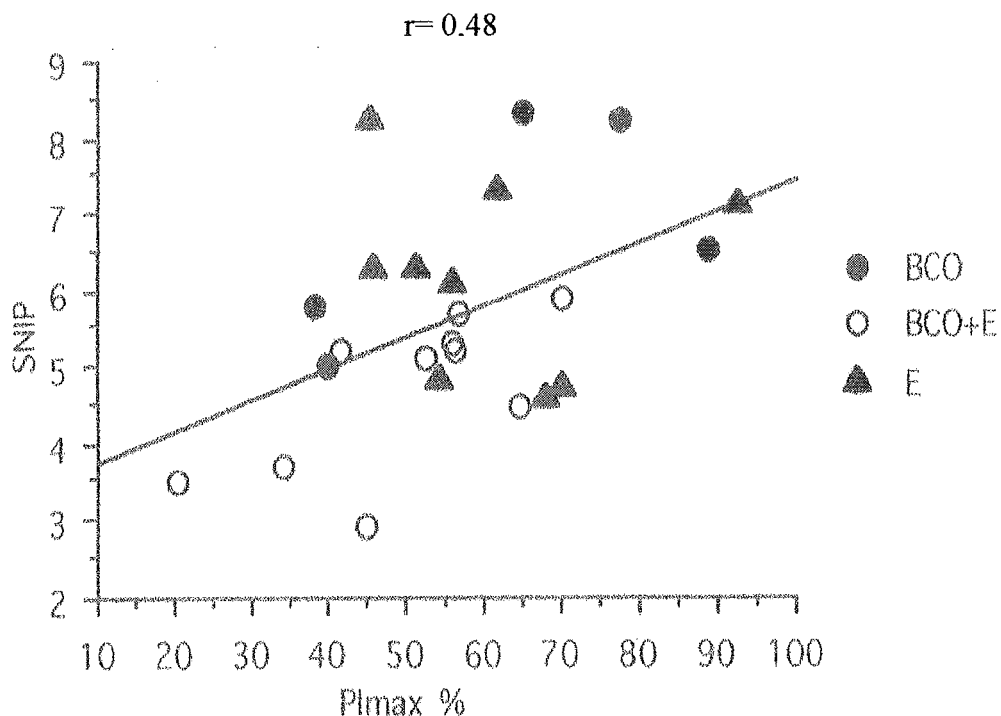


Figure 8' : - Droite de régression entre la P_Imax % et la SNIP cm H₂O

2-5- Corrélations entre les paramètres anthropométriques et la composition corporelle :

Tous les paramètres (*tableau 8*) sont hautement corrélés entre eux ($p < 0,005$) que ce soit le poids corporel, l'IMC, la masse maigre ou la masse grasse.

Tableau 8 : Corrélations entre les paramètres anthropométriques et la composition corporelle

	Poids kg	MM %	MG %
IMC kg /m ²	0,907 **	0,752 **	0,760 **
MG %	0,767 **	0,996 **	
MM %	0,766 **		

** $p < 0,005$

2-6- Corrélations entre la corticothérapie et les paramètres de l'état nutritionnel :

Il existe une relation entre la prise de corticoïdes oraux et le poids corporel, l'IMC, la masse maigre ou la masse grasse

Tableau 9 : Corrélations entre la prise de corticoïdes oraux et l'état nutritionnel

	Corticoïdes oraux	
	r	p
Poids kg	0,435	< 0,05
IMC kg/m ²	0,413	< 0,05
MM %	-0,435	< 0,05
MG %	0,435	< 0,05

3- Discussion

Nous montrons dans notre étude que :

- les patients bronchiteux chroniques présentent une surcharge pondérale
- l'emphysème, associé ou non à une bronchite chronique, s'accompagne d'une diminution du poids corporel et de la masse grasse
- la force des muscles respiratoires et l'état nutritionnel sont corrélés à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire
- l'état nutritionnel est corrélé à la distension thoracique
- il existe une relation entre la force musculaire respiratoire et le poids corporel.

3-1- Relation entre la force des muscles respiratoires et l'état nutritionnel :

Dans notre étude, nous trouvons une corrélation entre le poids corporel et la P_{lmax} %. La force développée par le muscle dépend de la masse et de la surface de section musculaire (*Arora-1982, Thurlbeck-1974*). Chez les patients BPCO, la masse musculaire et le diamètre des fibres musculaires sont liés au poids corporel, mais les résultats ne sont pas unanimes (*Engelen-1994, Gray-Donald-1989, Lewis-1987, Knowles-1982*). La masse maigre apparaît mieux corrélée à la force des muscles respiratoires que le poids corporel ou l'IMC (*Frey-1998, Nishimura-1995, Engelen-1994, Schols-1993*), et plus précisément la masse maigre mesurée par absorptiométrie (*Nishimura-1995*). Un patient dénutri porteur d'oedèmes risque d'être considéré comme normalement nourri alors que la masse grasse et la masse maigre sont diminuées. Il existe chez nos patients une relation entre la force musculaire respiratoire et la masse maigre mais celle-ci est paradoxalement négative. Nous retrouvons, non pas une diminution de la masse maigre, mais une diminution de la masse grasse chez les patients BCO+E et E qui est significative. La diminution de la

force musculaire respiratoire ne serait donc pas liée à la diminution de la masse maigre. Des études (*Schols-1993, Aguilaniu-1987*) ont montré que des sujets BPCO dénutris peuvent avoir une masse maigre relativement préservée et une masse grasse diminuée. Ces patients amaigris qui ont une proportion plus faible de la masse grasse présentent souvent un hypermétabolisme et un état inflammatoire systémique (*De Gody-1996, Schols-1996, Di Francia-1994*). L'administration de ces cytokines inflammatoires à des hamsters pléthoriques entraîne une diminution de la leptine (*Grunfeld-1992*). Des taux bas de cette hormone, qui intervient dans la régulation des apports alimentaires, sont également retrouvés chez des emphysémateux amaigris (*Schols-1999 B*). La leptine et la masse grasse dont elle est issue ont probablement un rôle dans la cachexie pulmonaire (*Schols-1999 B*). On peut par ailleurs supposer que l'utilisation de la masse grasse s'avère une solution plus économique sur le plan énergétique chez des patients dont l'effecteur thoracopulmonaire est altéré (*Schols-1998*). L'utilisation préférentielle des stocks graisseux peut être un mécanisme de compensation afin de minimiser la perte de la masse maigre, et donc de préserver la fonction pulmonaire respiratoire (*Engelen-1994*). Afin de conforter cette hypothèse, il aurait été utile de comparer nos données à un groupe de sujets témoins. Il n'existe actuellement aucune valeur théorique établie pour la masse maigre et la masse grasse chez les sujets âgés et les patients BPCO.

3-2- Relation entre la force des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire :

La diminution de la force musculaire respiratoire, en particulier inspiratoire, est observée chez les patients BCO+E et E qui sont les plus sévères. Ces patients présentent une hypoventilation alvéolaire et répondent à la définition de l'insuffisance respiratoire chronique (*ATS-1995*). Il n'y a pas de différence statistique significative des pressions ventilatoires maximales (P_Imax et P_Emax) entre les 3 groupes mais les patients BCO+E ont une SNIP significativement plus basse que les BCO et les E. Une corrélation est également retrouvée entre le VEMS % et la force musculaire respiratoire évaluée par la SNIP %.

La distension thoracique peut expliquer la diminution de la force musculaire respiratoire chez les patients BCO+E et E. De nombreux travaux décrivent les effets de l'hyperinflation thoracique chronique sur le travail des muscles respiratoires (Cassart-1997, De Troyer-1997 A, De Troyer-1995). Le raccourcissement musculaire, secondaire à l'hyperinflation pulmonaire chronique, s'accompagne d'une diminution de la force développée. Nous ne retrouvons pas de corrélation entre la force des muscles respiratoires, la CPT, le VR ou le rapport DLCO/VA. Bien que la différence ne soit pas significative, les patients E ont une hyperinflation plus marquée et une force musculaire respiratoire relativement préservée comparés aux patients BCO+E. Ceci rejoindrait les observations faites par Similowski (Similowski-1991) qui constate que la fonction diaphragmatique de 91 patients BPCO de poids stable est aussi performante voire même supérieure à celle de sujets sains dont le diaphragme est placé à un même volume pulmonaire. Les pressions obtenues par manœuvres volontaires varient en fonction du volume auquel la mesure est effectuée (Rahn-1946). Nos mesures ont été réalisées à la CRF. A ce volume, les pressions enregistrées sont indépendantes de la force de rappel du système respiratoire (Polkey-1995, Fitting-1986) et ne reflètent que la force des muscles respiratoires. Il aurait été intéressant de corriger les valeurs des pressions ventilatoires maximales en fonction du degré de distension thoracique. Ces valeurs corrigées de Cook (Cook-1964) sont les pressions qu'obtiendrait un sujet sain à partir d'un niveau identique d'hyperinflation thoracique. La prise en compte de la distension thoracique dans le calcul des valeurs théoriques aurait permis de différencier les patients qui présentent une véritable faiblesse musculaire et ceux qui se sont adaptés à l'hyperinflation thoracique. Les phénomènes d'adaptation à la distension thoracique comprennent un remodelage du diaphragme avec une diminution de la longueur des sarcomères corrélée à la distension volumétrique, augmentation des fibres de type I résistantes à la fatigue et enrichissement en mitochondries (Orozko-levi-1997). Il est probable que ces phénomènes d'adaptation soient présents chez certains de nos patients E.

Aucun des patients BCO+E ou des patients E n'était traité par corticothérapie générale en continu. Il est donc peu probable que l'altération de la force musculaire respiratoire constatée chez nos patients BCO+E et E soit liée en partie à une myopathie respiratoire cortisonique. Nous ne retrouvons aucune corrélation entre la force musculaire respiratoire et la corticothérapie orale. L'anamnèse n'a toutefois été

menée que sur quelques mois précédents l'inclusion. La consommation annuelle de corticoïdes a pu être sous-estimée et conduire à l'absence de lien statistique entre l'altération de la force musculaire respiratoire et la corticothérapie orale. La corticothérapie générale entraîne une atrophie et une myopathie associée à une diminution de la force musculaire respiratoire qui peut perdurer plusieurs semaines voire plusieurs mois après leur arrêt (*Dekhuijzen-1996, Decramer-1994*). Une corticothérapie orale conduite sur l'année précédant l'étude peut contribuer à la diminution de la force musculaire respiratoire constatée lors de l'étude

Chez les sujets sains, on a montré que l'hypercapnie et l'acidose aiguë altèrent la contractilité diaphragmatique (*Montes de Oca-2000, De Troyer-1997 B*). Une relation linéaire entre la baisse de la P_{Imax} et le degré d'hypercapnie est retrouvée à partir d'une P_{Imax} diminuée de 50% (*Rochester-1985*). Dans notre étude, il existe une relation étroite entre la faiblesse musculaire respiratoire et la présence d'une hypoventilation alvéolaire. La SNIP % est liée de façon très significative à l'hypercapnie et l'hypoxémie de repos. Le mécanisme exact par lequel le CO₂ altère la contractilité musculaire est inconnu et n'a été démontré que lors de perturbations métaboliques aiguës. Il serait lié à une altération du pH intramusculaire (*Montes de Oca-2000*). Notre étude a été réalisée chez des patients BPCO en état stable. Le pH n'est statistiquement pas différent entre nos 3 groupes de patients. L'hypercapnie constatée chez nos patients BCO+E et E pourrait n'être que la conséquence de la faiblesse musculaire respiratoire. L'hypothèse avancée est que ces patients augmentent leur fréquence respiratoire et diminuent leur volume courant afin de préserver la force des muscles respiratoires et d'éviter l'apparition d'une fatigue respiratoire (*Begin-1991*). Cette stratégie dite de « sacrifice » des muscles inspiratoires est en revanche associée à une augmentation de l'espace mort qui favorise la rétention du CO₂.

Dans notre étude, nous montrons une corrélation entre l'hypoxémie et la force musculaire respiratoire. Des études animales ont montré *in vivo* que la fatigue diaphragmatique ne survient qu'en présence d'une hypoxémie et d'une charge inspiratoire additive (*Radell-2000*). Le métabolisme aérobie et la force développée par le diaphragme restent inchangés si la charge inspiratoire est appliquée en l'absence d'hypoxémie. Les études qui recherchent l'influence de l'hypoxémie sur la fonction

musculaire ne concerne essentiellement que les muscles squelettiques périphériques. En général, les mécanismes adaptatifs à l'hypoxémie induisent une plus grande susceptibilité au stress oxydatif (*Gosker-2000*). Il en résulte une diminution de la production d'adénosine triphosphate (*Pouw-1998, Maltais-1996*). Ces modifications musculaires périphériques liées à l'hypoxémie ne sont peut être pas transposables aux muscles respiratoires. Il existe des mécanismes d'adaptation du diaphragme des patients BPCO à l'hypoxémie chronique. L'extraction de l'oxygène à son niveau est supérieure à celle des muscles périphériques (*Hussain-1998*) et participe à sa résistance à l'anaérobiose, de même que la densité riche en capillaires, en myoglobine et en mitochondries. Il est difficile de préciser l'existence d'un défaut électif d'apport en O₂ aux muscles respiratoires au moyen seul de la PaO₂ de repos.

3-3- Relation entre l'état nutritionnel et la fonction pulmonaire :

Les patients BCO présentent un excès pondéral. Ils ont une obstruction bronchique significativement moins sévère et ne présentent pas de distension thoracique ni d'hypoventilation alvéolaire. Cet excès pondéral se fait aux dépens de la masse grasse. Ces résultats convergent avec les constatations faites depuis de nombreuses années, à savoir que les patients bronchiteux chroniques sont moins dénutris que les patients qui présentent un emphysème. Les patients présentant une surcharge pondérale sont à un stade évolutif moins sévère de la maladie pulmonaire obstructive (*Frey-1998*). Comme de nombreuses études (*Froey-1998, Chailleux-1996, Palange-1995*), nous retrouvons une corrélation entre l'IMC, l'obstruction bronchique et la distension thoracique. Bien que l'IMC moyen de nos patients BCO+E et E soit normal, 2 patients BCO+E et 2 patients E ont un IMC inférieur à 20 kg/m². Il existe également une corrélation entre les masses maigre et grasse, l'atteinte fonctionnelle respiratoire et la distension thoracique. Plusieurs études ont montré l'importance du poids corporel, mesuré par l'indice de masse corporelle, ou de la masse maigre comme facteur de survie chez les patients BPCO (*Pouw-2000, Schols-1999 B, Schols-1998, Gray-Donald-1996, Laaban-1993, Fitting-1991*), sans présager s'il s'agit d'un facteur causal ou d'un marqueur de mauvais pronostic.

Il faut noter que la surcharge pondérale des patients BCO peut être liée au traitement corticoïde. 2 des 5 patients BCO prenaient une corticothérapie orale en continu. La posologie moyenne annuelle et le début du traitement n'ont pu être précisés.

3-4- Limites de l'étude :

Il existe des limites à notre étude. Le faible nombre de patients, notamment dans le groupe bronchite chronique obstructive (BCO), et l'absence de comparaison à un groupe de sujets témoins ont pu influencer nos résultats et peuvent expliquer l'absence de différence significative ou de corrélation retrouvées. L'inclusion des patients dans notre service, orienté vers les maladies respiratoires et la réanimation respiratoire, explique en partie le recrutement important de patients présentant une maladie pulmonaire évoluée avec hypoventilation alvéolaire chronique.

Il s'agit d'une étude transversale. L'amaigrissement survenu dans les semaines précédant l'étude n'est pas connu. Il aurait été utile d'évaluer la perte de poids ou de masse maigre et la diminution de la force musculaire respiratoire sur quelques semaines.

Les valeurs de pression obtenues par les manœuvres volontaires de P_{Imax}, P_{E_{max}} et SNIP dépendent de la coopération des sujets. La force musculaire respiratoire a pu être sous-estimée. Nous ne disposons pas de mesure plus spécifique de la force diaphragmatique ou d'évaluation de l'endurance musculaire respiratoire, susceptibles de caractériser avec plus de précision la fonction des muscles respiratoires. Ces dernières mesures nécessitent l'accès à un plateau technique équipé non disponible.

CONCLUSION

La maladie BPCO est une maladie générale complexe qui retentit sur le fonctionnement musculaire et l'état nutritionnel.

Notre étude, menée à partir d'un nombre limité de patients BPCO cliniquement stables, retrouve l'existence de 2 grands types de patients : les bronchiteux chroniques sans emphysème, pléthoriques, et les patients avec emphysème, amaigris et plus sévèrement atteints.

La force des muscles respiratoires est corrélée au poids corporel mais inversement corrélée à la masse maigre. L'amaigrissement chez nos patients se fait aux dépens de la masse grasse et non de la masse maigre qui est préservée. La dénutrition ne semble pas expliquer la diminution de la force des muscles respiratoires chez nos patients. La relation est par contre bien établie entre la dégradation fonctionnelle respiratoire et la force musculaire respiratoire ou l'état nutritionnel.

Ce travail démontre l'intérêt de caractériser précisément la force musculaire respiratoire et la composition corporelle chez tout patient BPCO, afin d'apporter le traitement individuel le mieux adapté et d'améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces patients .

BIBLIOGRAPHIE

Aguilaniu B: Malnutrition et bronchopathies chroniques obstructives. 1988;5:305-318.

Aldrich TK, Spiro P : Maximal Inspiratory pressure : does reproductibility indicate full effort. *Thorax*. 1995;50:40-43.

Aldrich AGN, Hendler JM : Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983;147:845-849.

Aldrich TK, Arora NS, Rochester DF : The influence of airway obstruction and respiratory muscle strength on maximal voluntary ventilation in lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982;126:195-199.

American Thoracic Society (ATS) : Standarts for diagnosis and care op patients with chronic obstructive pulmonary disease : definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:S77-S120.

Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J : Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax* 1993;48:882-885.

Arora N and Rochester D : Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982;126:5-8.

Arora NS and Rochester NF : Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J. Appl. Physiol.* 1982;52:64-70.

Arora NS and Rochester NF : Chronic obstructive pulmonary disease and human diaphragm muscles dimensions. *Chest* 1987;97:719-724.

Baarends EM, Schols AM, Pannemans DL, and al. : Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:549-554.

Baarends EM, Schols AM, Westhertep KR, and al. : Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997;52:780-785.

Balkwill F, Osborne R, Burke F, and al. : Evidence for tumor necrosis factor/cachectin production in cancer. *Lancet* 1987;2:1229-1232.

Begin P, Grassino A : Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;143:905-912.

Bellemare F, Grassino A : Force reserve of the diaphragm in COPD patients. *J. Appl. Physiol.* 1983;55:8-15.

Bellemare F, Grassino A : Effets of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1982;53:1190-1995.

Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH : Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;149:925-929.

Black LF and Hyatt RE : Maximal respiratory pressures : normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1969;99:696-702.

Blackburn GL, Bistran BR : Nutritional support resources in practice hospital. *In : Nutritional support of medical practice.* Hagerstown, Maryland : Harper and Row 1977:139-151.

Boczkowski J, Lanone S, Aubier M : Particularités de la cellule diaphragmatique. *Rev. Mal. Respir.* 2000;17,569-573.

Borum ML, Lynn J, Zhong K, and al. : The effect of nutritional supplementation on survival in seriously ill hospitalized adults : an evaluation of the SUPPORT data : study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000;48:S33-S38.

Braun NMT, Arora NS, Rochester DF : Force-length relation of the normal human diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1984;56:753-764. A

Braun SR, Kein NL, Dixon RM, Clagnaz P, Aderegg A, Shragg ES : The prevalence and determinants of nutritional changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984;86:558-563. B

Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, and al. : Reference values of maximal respiratory mouth pressures : a population based study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146:790-793.

Burdet L, De Muralt B, Schurtz Y, Pichard C, Fitting JW : Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156:1800-1806. A

Burdet L, de Muralt B, Schurtz Y, Fitting JW : Thermogenic effect of bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:130-135. B

Burrows B, Fletcher C, Heard B, Jones N, Wootcliff J : The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. *Lancet.* 1966;16:830-834.

Butler C : Diaphragm changes in emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976 ;114 :155-159.

Casaburi R : Skeletal muscle function in COPD. *Chest* 2000;117:S267-S271.

Casaburi R, Goren S, Bhasin S : Substantial prevalence of low anabolic hormone levels in COPD patients undergoing rehabilitation (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:A128.

Casaburi R, Patressio A, Ioli F, and al. : Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;143:9-18.

Cassart M, Estenne M : Les muscles respiratoires dans l'emphysème. *Rev. Mal. Respir.* 2000;17:449-457.

Cassart M, Pettiaux N, Genevoix PA, Paiva M, Estenne M : Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997 ;156 :504-508.

Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu J : Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR observatory. *Chest* 1996;109:741-749.

Charfi MR, Matran R, Regnard J, et coll. : Les pressions ventilatoires maximales à la bouche chez l'adulte : valeurs normales et variables explicatives. *Rev. Mal. Resp.* 1991;8:367-374.

Congleton J : The pulmonary cachexia : aspects of energy balance. *Proceedings of the Nutrition Society* 1999;58:321-328.

Cook CD, Mead J, Orzalesi MM : Static volume-pressure characteristics of the respiratory system during maximal efforts. *J. Appl. Physiol.* 1964;19:1016-22.

Creutzberg EC, Schols AMWJ, Weling-Scheepers CA, Burrman WA, Wouters EFM : Characterization of non response to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:745-752.

Creutzberg EC, Schols AMWJ, Bothmer FC, and al. : Acute effects of nebulized salbutamol on resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in healthy subjects. *Respiration* 1998;65:375-380. A

Creutzberg EC, Schols AMJW, Bothmer-Quaedvlieg FCM, Wouters EFM : Prevalence of elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998 ;52 :396-401. B

Dash A, Agrawal A, Wenkat N, Moxham J, Ponte J : effect of oral theophylline on resting energy expenditure in normal volunteers. *Thorax* 1994;49:1116-1120.

De Bruin PFC, Watson RA, Khalil N, Pride NB : Use of mouth pressure twitches induced by cervical magnetic stimulation to assess voluntary of the diaphragm. *Eur. Respir. J.* 1998;12 :672-678.

Decramer M : Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur. Respir. J.* 1997;10:934-941.

Decramer M, De Bock V, Dom R : Functional and histologic picture of steroid induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:1985-1964.

Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P : Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:11-16.

Decramer M, Koenrad SZJ : Corticosteroid induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146:800-802.

De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM : Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:633-637.

Dekhuijzen PNR, Gayan-Ramirez G, Bisshop A, De Bock V, Dom R, Decramer M : Recovery of corticosteroid-induced changes in contractile properties and morphology of rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:769-775.

Dekuijzen PNR, Gayan-Ramirez G, De Bock V, Dom R, Decramer M : Triamcinolone and prednisolone affect contractile properties and histopathology of rat diaphragm differently. *J. Clin. Invest.* 1993;92:1534-1542.

De Troyer A : Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur. Respir. J* 1997;10:708-713. A

De Troyer A, Leeper JB, McKenzie D, Gandevia S : Neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:1335-1340. B

De Troyer A, Pride NB : The chest wall and respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. In : Roussos C, Macklem PT. *The Thorax.*, Second Edition, New-York : Marcel Dekker. 1995;1975-2006.

Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J : Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:1453-1455.

Donahoe M : Nutritional support in advanced lung disease : the pulmonary cachexia. *Clin. Chest Med.* 1997;18:3:547-5561.

Donahoe R, Rogers R, Wilson D, Pennock B : Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989 ;140:385-391.

Doré MF, Kouchakji B, Orvoen-Frija E, Rochemaure J, Laaban JP : Composition corporelle des patients bronchopneumopathiques chroniques obstructifs : comparaison de l'impédancemétrie bioélectrique et des mesures anthropométriques. *Rev. Mal. Respir.* 2000 :17 :665-670.

Doré MF, Laaban JP : Méthodes d'évaluation nutritionnelle dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev. Pneunol. Clin.* 1999;55:215167.

Doré MF, Laaban JP : Evaluation nutritionnelle de l'insuffisant respiratoire chronique. *Nut. Clin. Met.* 1998;12:261-270.

Doré MF, Laaban JP, Orvoën-Frija E, Kouchakji B, Joubert M, Rochemaure J : Role of thermic effect of food malnutrition of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:1535-1540.

Driver AG, Mc Alevy MJ, Smith JL : Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982;82:568-571.

Dureuil B, Matuszczak Y : Alteration in nutritional status and diaphragm muscle function. *Reprod. Nutr. Dev.* 1998;38:175-180.

Durnin JVGA, Womersley J : Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness : measurements on 48 men and women aged from 16 to 72 years. *Br. J. Nutr.* 1974;32:77-97.

Edelman NH, Rucker RB, Peavy HH : Nutrition and the respiratory system : Chronic obstructive pulmonary disease : NIH WORKSHOP summary. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;134:347-356.

Edward RHT, Faulkner JA : Structure and function of the respiratory muscles. *In* : Roussos C, ed. *The Thorax*. Ed. Marcel Dekker Inc, New-York 1995;185-217.

Efthimiou J, Fleming J, Gosmend C, Spiro S : The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137:1075-1082.

Engelen M, Schols A, Does J, Wouters E : Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J. Clin. Nutr.* 2000 ;71 :733-738. A

Engelen H, Schols A, Does J, Deutz N, Wouters E : Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:98-103. B

Engelen H, Schols A, Baken W, Wesseling G, Wouters E : Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral muscle function in out-patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir J.* 1994 ;7:1793-1797.

Erbland ML, Grossman GD, Head CA, Heymsfield SB, Jordan JC, Guest WA : Work of breathing and metabolic rate of chronic obstructive pulmonary disease : cachectic vs normal weight patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1985;131(part2),66(abst).

European Respiratory Society : Consensus statement - optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1995;8:1398-1420.

Farkas GA, Roussos C : Diaphragm in emphysematous hamsters : sarcomere adaptability. *J. Appl. Physiol.* 1995 ;71 :55-62.

Ferguson GT : Respiratory muscle function in chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars Resp. Med.* 1993;14,6:430-445.

Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS : Nutritional support for individuals with COPD : a meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-678.

Ferreira EM, Verreschi IT, Nery Le, and al. : The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998;114:19-28.

Fillery G, Beckwitt H, Reeves J, and al. : Chronic obstructive pulmonary disease. Oxygen transport in two clinical types. *Am. J. Med.* 1968;44:26-38.

Fitting JW, Hérítier F, Uldry C : Evaluation de la force musculaire inspiratoire par la pression nasale lors du sniff. *Rev. Mal. Respir.* 1996;13:479-484.

Fitting JW, Frascarolo P, Jequier E, Uenberger P : Energy expenditure and rib-cage abdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1989;2:840-845.

Fitting JW, Grassino A : Techniques d'évaluation fonctionnelle de la cage thoracique. *Rev. Mal. Respir.* 1986 ;4 :173-186.

Fitzerald RS, Garfinfel F, Silberger E, Loscutoff SC : Factors in the interpretation of mouth occlusion pressure during measurements of chemosensitivity. *Chest* 1976;70:145-149.

Fong Y, Moldawer LL, Marano M, and al. : Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am. J. Physiol.* 1989;256:R659-R665.

Frey JG, Pichard C, Dousse N, Janssens JP, Rochat T, Tschopp JM : Patients BPCO sous oxygénothérapie à domicile : étude des paramètres cliniques, de l'état nutritionnel et de la capacité de déambulation. *Rev. Mal. Respir.* 1998;15:69-78.

Fukagawa NK, Baudini LG, Young JB : Effects of age on body composition and resting metabolite rate. *Am. J. Physiol.* 1990;259:E233-E338.

Gacad G, Dickie K, Massaro D : Protein synthesis in the lung : influence of the starvation of aminoacid incorporation into protein. *J. Appl. Physiol.* 1972;33:381-384.

Gayan-Ramirez G, Decramer M : Pertinence clinique de la répartition des isoformes de la myosine dans le muscle diaphragmatique. *Rev. Mal. Respir.* 2000;17:574-584.

Gayan-Ramirez G, Vanderhoydone G, Verhoeven G, Decramer M : Acute treatment with corticosteroid decreases IGF1 et IGF2 expression in the rat diaphragm and gastrocnemius. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159:283-289.

Gayan-Ramirez G, Decramer M : Effets de la corticothérapie sur les muscles respiratoires. *Rev. Mal. Resp.* 1998 ;15 :33-41.

Gayan-Ramirez G, Bisshop A, Decramer M : Repetitive burst methylprednisolone treatment affects rat diaphragm more than continuous dose treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:58:1354-1359.

Goldstein S, Askanazi J, Weissamn C, Thomashow B, Kinney JM : Energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:222-224.

Goldstein SA, Thomashow BM, and al. : Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138:636-644.

Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ : The variation of isometric tension with sarcomères length in vertebrate muscle fibers. *J. Physiol.* 1966;184:170-192.

Gosker HR, Wouters EFM, Van der Vusse GJ, Schols AMWJ : Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure : underlying mechanics and therapy perspectives. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;71:1033-1047.

Grassino A, Bellemare F, Laporte D : Diaphragm fatigue and the strategy of breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984;85:51-54.

Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG : Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996;153:961-966.

Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Martin JG : Effect of nutritional status on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140:1544-1548.

Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, and al. : Endotoxin and cytokines induced expression of leptin, the *ob* gene product, in hamsters. *J. Clin. Invest.* 1992;9:2152-2157.

Hamnegard CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills GH, Bake B, Green M : Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* 1995;50:620-624.

Harver A, Mahler DA, Daubenspeck JA : Targeted Inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1989;111:117-124.

Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW : Sniff nasal inspiratory pressure : a non invasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:1678-1683.

Heunks LMO, Dekhuijzen PNR : Respiratory muscle function and free radicals : from cells to COPD. *Thorax* 2000;55:704-716.

Hofford JM, Milakovski L, Vogel WH, Sacher RS, Savage GJ, Pell S : The nutritional status in emphysema associated with chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990;141:902-908.

Hughes PD, Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Moxham J, Green M : Measurement of sniff nasal pressure in patients. *Thorax* 1998;53:96-1000.

Hugli O, Schutz Y, Fitting JW : The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:294-300.

Hugli O, Frascarelo P, Schutz Y, Jequier E, Leuenberger P, Fitting JW : Diet-induced thermogenesis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;148:1479-1483.

Hunter AMB, Carey MA, Larsh HW : The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981;124:376-381.

Hussain S, Roussos C, Magder S : Autoregulation of diaphragmatic blood flow in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1988;64:329-336.

Ishikawa S and Hayes JA : Functional morphometry of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973;198:135-138.

Jacobsson P, Jorfeldt L : Long-term oxygen therapy may improve skeletal muscle metabolism in advanced chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic hypoxaemia. *Respir. Med.* 1995;89:471-476. A

Jacobsson P, Jorfeldt L, Henrikson J : Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:374-377. B

Janssens JP, Rochat T, Frey JG, Dousse N, Pichard C, Tschopp JM : Health related quality of life in patients under long-term-oxygen therapy : chronic based descriptive study. *Respiratory Medicine* 1997;91:592-602.

Jouniaux V, Mayeux I : Oxygen cost of breathing in patients with emphysema or chronic bronchitis in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152:2181-2184.

Juan G, Calverley P, Talmo C, Shnader J, Roussos C : Effect of carbone dioxide on diaphragm function in human beings. *N. Engl. Med.* 1984;310:874-879.

Kelsen SG, Ference H, Kapoor S : Effects of prolonged undernutrition on structure and function of the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1985;58:1354-1359.

Kerr JS, Riley DJ, Lanza-Jacoby S, and al. : Nutritional emphysema in the rat : influence of protein depletion and impaired lung growth. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985;135:644-650.

Kobayashi A, Yoneda T, Yoshikawa M, and al. : The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2000;178:119-127.

Koulouris N, Vianna LG, Mulvey DA, Green M, Moxham J : Maximal relaxation rates of oesophageal, nose and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;67:1311-1318.

Kutsuzawa T, Shota S, Kurita D, Haida M, Ohta Y, Yamabayashi H : Muscle energy metabolism and nutritional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1995;152:647-652.

Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, Haida MJ, Ohta Y, Yamabayashi : Hemoglobin oxygenation state and muscle energy metabolism during exercise in patients with chronic respiratory impairment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994;A782.

Knowles J, Fairban M, Wiggs B, Chan-Yan C, Pardy C : Dietary supplementation in respiratory muscles performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988;93:977-983.

Laaban JP, Koudchakji B, Dore MF, Orvoën-Feja F, David P, Rochemaure J : Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993;103:1362-1368.

Laaban PP : Nutrition et insuffisance respiratoire chronique. *Age et Nutrition* 1992 ;3 :225-236.

Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, Orvoen-Frija E, Barrault N, Rochemaure J : Mechanisms of malnutrition in COPD patients : inadequate caloric intake or hypermetabolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;143;part 2, 453 (abst).

Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP : Prognostic value of status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160:1856-1861.

Lanigan C, Moxham J, Porte J : Effect of chronic airflow obstruction on resting oxygen consumption. *Thorax* 1990;45:388-390.

Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M : The value of sniff oesophageal pressures in the assessment of global inspiratory muscle strength. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138:598-603.

Leech J, Ghezzi H, Stevens D, Blecklake M : Respiratory pressures and function in young adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983;128:17-23.

Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B : Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1997;337,25:1799-1805.

Lévy P, Wuyam B, Pépin JL, Reutenauer H, Payen JF : Anomalies de muscles squelettiques des BPCO en insuffisance respiratoire : apport de la spectroscopie RMN³¹P. *Rev. Mal. Respir.* 1996;13:183-191.

Lewis H, Belman H, Dorr-Hyemara L : Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987;135:1061-1068.

Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK : Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Dis.* 2000;161:118-123.

Mador MJ, Wendel T, Kufel TJ : Effect of acute hypercapnia on diaphragmatic and limb muscle contractility. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:1590-1595.

Macklem PT, Macklem DM, De Troyer A : A model of Inspiratory muscle mechanics. *J. Appl. Physiol.* 1983;55:547-557.

Maltais F, Simard AA, Simard C, and al. : Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:288-293. A

Maltais F, Leblanc P, Simard C, and al. : Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;154:442-447. B

Mannix ET, Boska M, Galassetti P, Burton G, Manfredi F, Farber MO : Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by ³¹P-MRS. *J. Appl. Physiol.* 1995;78:2218-2227.

Marshall R, Stone RW, Christie RV : The relationship of dyspnea to respiratory effort in normal subjects, mitral stenosis in emphysema. *Clin. Sci.* 1954;13:625-31.

Mercadier JJ, Schwartz K, Schiaffino S, and al. : Myosin heavy chain gene expression changes in the diaphragm of patients with chronic lung hyperinflation. *Am. J. Physiol.* 1998;274:L527-L534.

Metropolitan Life Insurance Company : Metropolitan height and weight tables. *Stat. Bull.* 1983;64:1-9.

Miller J, Moxham J, Green M : The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clin. Sci.* 1985;69:91-95.

Mitchell R, Filley G : Chronic obstructive bronchopulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964;89:360-371.

Moham-Kumar T, Gimenez M : Maximal ventilation at rest and exercise in patients with chronic pulmonary disease. *Respiration* 1984;46:291-302.

Montes de Oca M, Celli BR : Respiratory recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:880-885.

Montes de Oca M, Celli BR : Mouth occlusion pressure, CO₂ response and hypercapnia in severe obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1998;12:666-671.

Muers M, Green J : Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1993 ;6 :729-34.

Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M : Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest* 1995;107:1232-1236.

Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, and al. : Developmental myosin heavy chains in the adult human diaphragms : coexpression patterns and effect of COPD. *J. Appl. Physiol.* 2000;88:1446-1456.

Nguyen LT, Bedu M, Caillaud D, and al. : Increased resting expenditure is related to plasma TNF-alpha concentration in stable COPD patients. *Clin. Nutr.* 1999;18:269-274.

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group : Continuous or nocturnal oxygen in hypoxemic chronic obstructive lung disease : a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980;93:391-398.

Norman D, Elborn JS, Cordon SM, and al. : Plasma tumor necrosis factor alpha in cystic fibrosis. *Thorax* 1991;46:91-95.

Nova S, Gayan-Ramirez G, Rollier H, Bisshop A, Dom R, De Bock V, Decramer M : Effects of acute steroid administration on ventilatory and peripheral muscles in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:1888-1896.

O'Connell JM, Campbell AH : Respiratory mechanics in airways obstruction associated with dyspnea. *Thorax* 1976;31:669-676.

O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webbs KA : General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:1489-1497.

O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA : Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:530-535. A

O'Donnell DE, Berthley JC, Chau LKL, Webb KA : Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation : pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:109-115. B

Openbrier D, Irwin M, Rogers R, and al. : Nutritional status and lung function in patients with emphysema and bronchitis. *Chest* 1983;83:17-22.

Orozco-Levi M, Gea J, Lioreta JL, and al.: Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999;13:371-378.

Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P, Serra P, Carlone S : Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995;107:1206-1212.

Pardy RL, Roussos CH : Endurance of hyperventilation in chronic airflow limitation. *Chest* 1983;83:744-750.

Payen JF, Wuyam B, Levy P, and al. : Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;147:592-598.

Perez T : Exploration clinique de la fonction diaphragmatique : liens avec la biologie du muscle. *Rev. Mal. Respir.* 2000 ;17 :591-596.

Perez T, Stach B, Dernis JM, Mallart A, Wallaert B, Tonnel AB : clinical relevance of inspiratory muscle endurance in patients with stable COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153:A789. A

Perez T, Becquart LA, Stach B, Wallaert B, Tonnel AB : Inspiratory muscle strenght and endurance in steroid dependant asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996 ;153 :610-615. B

Pettiaux N, Cassart M, Paiva M, Estenne M : Three dimensional reconstruction of human diaphragm length and surface area. *J. Appl. Physiol.* 1997;82:998-1002.

Pichard C, Kyle UG, Janssens JP, and al. : Body composition by X-ray absorptiometrie and bioelectrical impedance in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 1997;13:952-958.

Pison C, Leverve X : Mécanismes de la dénutrition au cours de l'insuffisance respiratoire chronique. *Nut. Clin. Met.* 1998;12:261-270.

Pison C, Schwebel C, Pin I, and al. : Nutritional status of patients awaiting for lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 1997;10:367s.

Polkey MI, Moxham J : Terminology and testing of respiratory muscle dysfunction. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999;54,6:514-519.

Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J : Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;154:1310-1317.

Polkey MI, Green M, Moxham J : Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50:1131-1135.

Pouw EM, Ten Velde GP, Croonen BH, Kester AD, Schols AM, Wouters EF : Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease. 2000;19:95-99.

Pouw EM : Elevated inosine monophosphate levels in resting muscle of patients with stable COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:453-457.

Préfaut C : La bronchopneumopathie chronique obstructive est-elle une maladie générale ? Dans : *Euthérapie, l'essentiel de l'American Thoracic Society.* 1999:73-74.

Rahn H, Otis A, Chadwick LE, Fenn WO : The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am. J. Physiol.* 1946;146:161-178.

Reid M, Johnson RL : Efficiency, maximal blood flow and aerobic work capacity of canine diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1983 ;54 :763-772.

Renzetti A, McClement J, Litt B : The Veterans Administration cooperative study of pulmonary function. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1966;41:115-129.

Revue des Maladies Respiratoires : Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev. Mal. Respir.* 1997;14:suppl.2.

Rochester DF : Tests of respiratory muscle function. *Clin. Chest Med.* 1988;9:249-261.

Rochester DF, Braun NMT : Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985;132:42-47.

Rochester DF, Arora NS, Braun NMT, Goldberg SK : The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1979;15:951-975.

Rochester D.F : Respiratory muscles and ventilatory failure : perspective. *Am. J. Med. Sci.* 1993;305:394-402.

Rogers RM, Donahoe M, Costantino J : Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease : a randomised control study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;146:1511-1517.

Ryan CF, Road JD, Buckley PA, Ross C, Whittaker JS : Energy balance in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;103:1038-1044.

Sadoul P : Les cachexies respiratoires. *Bull. Physiopath. Respir.* 1969;5:3-11.

Sahebjami H, Sathianpitayakul E : Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:886-890.

Sahebjami H, Doers JT, Render ML, Bond TL : Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1993;94:469-474.

Sahebjami H : Nutrition and the pulmonary parenchyma. *Clinics in chest medicine.* 1986;7:11-126.

Sahebjami H, Wirman JA: Emphysema-like changes in the lungs of starved rats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981;124:619-624.

Sahebjami H, Vasallo CL : Influence of starvation on enzymes-induced emphysema. *J. Appl. Physiol.* 1980;48:284-288.

Sahebjami H, Vassallo CL ; Effects of starvation and refeeding on lungs mechanics and morphometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979;119:443-451.

Sahebjami H, Vasallo CL, Wirman JA : Lung mechanics and ultrastructure in prolonged starvation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978;117:77-83.

Satta A, Migliori GB, Spanavello A, and al. : Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur. Respir. J.* 1997;10:2853-2860.

Sauleda J, Garcia-Palmer F, Wiesner RJ, and al. : Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:1413-1417.

Scano G, Gorini M, Duranti R, Misuri G, Inadelli I, Gigliotti F : Physiological changes during severe airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999;54:413-416.

Scano G, Spinelli R, Duranti R, and al. : Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with and without hypercapnia. *Eur. Respir. J.* 1995;8:78-85.

Schols AM : Nutrition and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000;6:110-115.

Schols AM : TNF-alpha and hypermetabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutr.* 1999;18:255-257. A

Schols A, Creutzberg E, Buurman W, and al. : Plasma leptin is related to pro-inflammatory status and dietary intake in patients with COPD. *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1999 ;160 :1220-1226. B

Schols A, Wouters E : Prise en charge nutritionnelle et effets respiratoires des apports nutritionnels chez l'insuffisant respiratoire chronique. *Nutr. Clin. Métabol.* 1998;12:271-282. A

Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM : Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:1791-1797. B

Schols AMWJ, Buurman WA, Staal-Van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EFM : Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:819-824.

Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EFM : Physiological effects of nutritional support and anabolic steroids in COPD patients : a placebo controlled randomised trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:1268-1274.

Schols AMJF, Soeters PB, Dingemans AML, and al. : Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;147:1151-1156.

Schols AMJF, Wouters EFM, Soeters PB, and al. : Body composition by bioelectrical impedance analysis compared deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991;53:421-424. A

Schols AMJF, Fredrix EFHM, Soeters PB, Westerkerp KR, Wouters EFM : Resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991;54:983-987. B

Schols AMWJ, Soeters PB, Saris WHM, Wouters EFM : Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;143:1248-1252. C

Schols AMWJ, Mostert R, Soeters P, Creve LH, Wouters FFM : Inventory of nutritional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989;96:247-249. A

Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Greve LH, Wouters EFM : Nutritional state and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1989;44:937-941. B

Semple DAP, Beastall GH, Watson WS, and al. : Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Clin. Sci.* 1980;58:105-106.

Serres I, Varray A, Vallet G, Micalieff JP, Prefaut C : Improved skeletal muscle performance after individualized exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1997;17:232-238.

Schnader JY, Juan G, Hoxell S, Roussos C : Effects of acute changes in PCO₂ on the contractility of the diaphragm in dog (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983;127:232.

Shoup R, Dalsky G, Warner S, and al. : Body composition and health-related quality of life of patients with obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1997;10:1576-1580.

Similowski T, Muir JF, Derenne JP : Les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Ed : Pathologie Science* 1999.

Similowski T, Gauthier AP, Yan S, Macklem PT, Bellemare F : Assessment of diaphragm function using mouth pressure twitches in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;174:850-856.

Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F : Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:917-923.

Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP : Cervical magnetic stimulation : a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J. Appl. Physiol.* 1989;67:1311-1318.

Smith J, Bellemare F : Effects of lung volume *in vivo* contraction characteristics of human diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1997;62:1893-1900.

Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD : Respiratory muscle training in chronic airflow limitation : a meta-analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;145:533-539.

Sridhar MK, Carter R, Lean MEJ, Banham SW : Resting energy expenditure and nutritional state of patients with increased oxygen cost of breathing due to emphysema, scoliosis and thoracoplasty. *Thorax* 1994;49:781-785.

Soskel NT, Watanabe S, Hammoud E : A copper-deficient, zinc-supplemented diet produces emphysema in pigs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982;126:316-325.

Steele RH, Heard BE : Size of the diaphragm in chronic bronchitis. *Thorax* 1973;28:55-60.

Tabak C, Smit HA, Rasanen L, and al. : Dietary factors and pulmonary function : a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax* 1999;54:1021-1026.

Takabakate N, Nakamura H, Abe S, and al. : The relation between hypoxemia activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 ;161,1179-1184.

Takabakate N, Nakamura H, Abe S, and al. : Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999 ;159 :1215-1219.

Teculescu D, Gimenez M : Pressions maximales à la bouche : quelle variabilité des mesures? *Rev. Mal. Resp.* 1992;9:572.

Thurlbeck WH : Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978,33:483-487.

Uldry C, Janssens JP, Muralt B, Fitting JW : Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997 ;10 :1292-1296.

Uldry C, Fitting JW : Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995;50:371-375.

Vaisman N, Hahn T : Tumor necrosis factor –alpha and cachexia : cause or effect? *Metabolism* 1991;40:720-723.

Van Balkhom RHH, Van der Heidjen HFM, Van Moerkerk HTB, and al. : Effects of different treatment regimens of methylprednisolone on rat diaphragm contractility, immunohistochemistry and biochemistry. *Eur. Respir. J.* 1996 ;9 ;1217-1223.

Vanderbergh E, Van de Woestijne KP, Gyselen A : Weights changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease : relation to respiratory function and prognosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966;99:556-565.

Van der Heijden HFM, Dekhuizen 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;85:215-222.

Vaughan L, Fuzlo F, Ravussin E : Aging and energy expenditure. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991;53:821-825.

Vermereen MAS, Schols AMWJ, Wouters EFM : effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997;10:2264-2269.

Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD : The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990;142:283-288.

Whittom F, Jobin J, Simard PM, and al. : Histochemical and morphology characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998;30:1467-1474.

Williams TJ, O'Hehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G : Acute myopathy in severe acute asthma with intravenously administered corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Med.* 1988;137:460-463.

Wilson DO, Donahoe M, Rogers RM, Pennock BE : Metabolic rate and weight loss in chronic obstructive lung disease. *J.P.E.N.* 1990;14:7-11.

Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR : Body weight in chronic obstructive pulmonary disease : the National Institutes of Health Intermittent positive-pressure breathing tidal. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;134:1435-1438.

Wilson D, Rogers R, Sanders M, Pennock B, Reilly J : Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;134:672-677.

Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM : Nutrition and chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985;132:1347-1365.

Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG : predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasien adults and children. *Thorax.* 1984;39:535-538.

Woodcock AA, Geddes DM, Gross ER : Oxygen relieves breathlessness in "Pink Puffers". *Lancet* 1981;1:907-909.

Wouters EFM : Nutrition and metabolism in COPD. *Chest* 2000;117:S274-S280.

Wuyam B, Payen JF, Levy P, and al. : Metabolism and aerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to obstructive pulmonary disease. *Eur. Resp. J.* 1992;5:157-162.

Yoshikawa M, Yoneda T, Kobayashi A, and al. : Body composition analysis by dual energy absorptiométrie and exercise performance in underweight patients with COPD. *Chest* 1999;115:371-375.





VU

NANCY, le **13 JUILLET 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **J.M. POLU**

NANCY, le **27 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **2 OCTOBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE:

Il est depuis longtemps noté que les patients emphysémateux sont plus maigres que les bronchiteux chroniques et que la diminution de la force des muscles respiratoires est associée à une diminution de la masse corporelle. Le but de notre étude est d'établir une corrélation entre la force des muscles respiratoires et la composition corporelle chez les différents groupes de patients BPCO. 24 patients BPCO sont répartis en 3 groupes selon le type de BPCO : bronchite chronique obstructive sans emphysème (BCO), bronchite chronique obstructive compliquée d'emphysème (BCO+E), emphysème (E). La force des muscles respiratoires est évaluée par la pression inspiratoire (PI_{max}) et expiratoire (PE_{max}) maximales et la pression inspiratoire nasale lors du sniff (SNIP). La composition corporelle est estimée par absorptiométrie biénergétique. Nous montrons que la SNIP est significativement plus basse chez les patients BCO+E et E qui sont amaigris. Il existe une corrélation très significative entre la SNIP, l'obstruction bronchique et l'hypoventilation alvéolaire. La force des muscles respiratoires est reliée à la masse corporelle mais inversement corrélée à la masse maigre respiratoire. La dénutrition ne semble pas en cause dans la diminution de la force des muscles respiratoires chez nos patients.

TITRE EN ANGLAIS : RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH IN PATIENTS WITH COPD : RELATION WITH NUTRITIONAL STATE EVALUATED BY BODY COMPOSITION

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2000

MOTS CLEFS : BPCO, bronchite chronique, emphysème, muscles respiratoires, PI_{max}, SNIP, composition corporelle, masse maigre, masse grasse, absorptiométrie biénergétique.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505- VANDOEUVRE LES NANCY cedex