



**HAL**  
open science

# Diaphragm Dysfunction and weaning in patients with Intensive Care Unit Acquired Weakness

Pierre-Henri Moury

► **To cite this version:**

Pierre-Henri Moury. Diaphragm Dysfunction and weaning in patients with Intensive Care Unit Acquired Weakness. Human health and pathology. 2014. dumas-01072379

**HAL Id: dumas-01072379**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072379>**

Submitted on 8 Oct 2014

**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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

**Diaphragm Dysfunction and weaning in patients with  
Intensive Care Unit Acquired Weakness**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

PIERRE-HENRI MOURY

Né le 31 mars 1983, à Meaux

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

Le : 26 septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M., le Professeur Payen Jean-François

Directeur de thèse : M., le Professeur Jaber Samir

Membres : M., le Professeur Albaladejo Pierre

M., le Professeur Chaffanjon Philippe

M., le Docteur Francony Gilles

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



**PU-PH 2013-2014**

<b>Occupation Actuelle</b>	<b>Section.ss° CNU</b>	<b>Discipline Universitaire</b>
<b>ALBALADEJO Pierre Depuis 01/09/2008</b>	48.01	Anesthésiologie-réanimation
<b>ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Depuis de 01/09/2007</b>	53.02	Chirurgie générale
<b>BACONNIER Pierre Depuis 01/10/1993</b>	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>BAGUET Jean-Philippe Depuis 01/09/2006</b>	51.02	Cardiologie
<b>BALOSSO Jacques Depuis 01/09/2003</b>	47.02	Radiothérapie
<b>BARRET Luc Depuis 01/10/1992</b>	46.03	Médecine légale et droit de la santé
<b>BAUDAIN Philippe Depuis 01/05/1990</b>	43.02	Radiologie et imagerie médicale
<b>BEANI Jean-Claude Depuis 01/10/1992</b>	50.03	Dermato-vénérologie
<b>BENHAMOU Pierre Yves Depuis 01/09/2003</b>	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
<b>BERGER François Depuis 01/09/2001</b>	44.03	Biologie cellulaire
<b>BETTEGA Georges Depuis 01/09/2013</b>	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
<b>BONAZ Bruno Depuis 01/09/2001</b>	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
<b>BOSSON Jean-Luc Depuis 01/01/2006</b>	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>BOUGEROL Thierry Depuis 01/09/1998</b>	49.03	Psychiatrie d'adultes
<b>BOUILLET Laurence Depuis 01/09/2012</b>	53.01	Médecine interne
<b>BRAMBILLA CHRISTIAN Depuis 01/10/1989</b>	51.01	Pneumologie
<b>BRAMBILLA Elisabeth Depuis 01/10/1993</b>	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>BRICAULT Ivan Depui 01/09/2011</b>	43.02	Radiologie et imagerie médicale
<b>BRICHON Pierre-Yves Depuis 01/10/1993</b>	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>CAHN Jean-Yves Depuis 01/09/2004</b>	47.01	Hématologie
<b>CARPENTIER Françoise Depuis 01/09/1997</b>	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence

<b>CARPENTIER Patrick</b> Depuis 01/10/1990	51.04	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
<b>CESBRON Jean-Yves</b> Depuis 01/09/1999	47.03	Immunologie
<b>CHABARDES Stephan</b> Depuis 01/09/2010	49.02	Neurochirurgie
<b>CHABRE Olivier</b> Depuis 01/09/2002	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
<b>CHAFFANJON Philippe</b> Depuis 01/09/2005	42.01	Anatomie
<b>CHAVANON Olivier</b> Depuis 01/09/2006	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>CHIQUET Christophe</b> Depuis 01/09/2007	55.02	Ophthalmologie
<b>CHIROSEL Jean-Paul</b> Depuis 01/06/1990	42.01	Anatomie
<b>CINQUIN Philippe</b> Depuis 01/10/1992	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>COHEN Olivier</b> Depuis 01/09/2003	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>COUTURIER Pascal</b> Depuis 01/09/2007	53.01	Gériatrie et biologie du vieillissement
<b>CRACOWSKI Jean-Luc</b> Depuis 01/09/2009	48.03	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
<b>DE GAUDEMARIS Régis</b> Depuis 01/07/1992	46.02	Médecine et santé au travail
<b>DEBILLON Thierry</b> Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie
<b>DEMATTEIS Maurice</b> Depuis 01/09/2010	48.03	Addictologie
<b>DEMONGEOT Jacques</b> Depuis 01/10/1989	(46.04)	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>DESCOTES Jean-Luc</b> Depuis 01/09/1997	52.04	Urologie
<b>ESTEVE François</b> Depuis 01/09/2004	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
<b>FAGRET Daniel</b> Depuis 01/10/1992	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
<b>FAUCHERON Jean-Luc</b> Depuis 01/09/2001	53.02	Chirurgie générale
<b>FERRETTI Gilbert</b> Depuis 01/09/2000	43.02	Radiologie et imagerie médicale
<b>FEUERSTEIN Claude</b> Depuis 01/07/1992	44.02	Physiologie
<b>FONTAINE Eric</b> Depuis 01/01/2006	44.04	Nutrition
<b>FRANCOIS Patrice</b> Depuis 01/09/1998	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

<b>GARBAN Frédéric</b> Depuis 01/09/2011	47.01	Hématologie, transfusion
<b>GAUDIN Philippe</b> Depuis 01/09/2001	50.01	Rhumatologie
<b>GAVAZZI Gaetan</b> Depuis 01/09/2011	53.01	Gériatrie et biologie du vieillissement
<b>GAY Emmanuel</b> Depuis 01/09/2004	49.02	Neurochirurgie
<b>GODFRAIND Catherine</b> Depuis 01/09/2013	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>GRIFFET Jacques</b> Depuis 01/03/2010	54.02	Chirurgie infantile
<b>HALIMI Serge</b> Depuis 01/10/1990	44/04	Nutrition
<b>HENNEBICQ Sylviane</b> Depuis 01/09/2012	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
<b>HOFFMANN Pascale</b> Depuis 01/09/2012	54.03	Gynécologie-obstétrique
<b>HOMMEL Marc</b> Depuis 01/09/1995	49.01	Neurologie
<b>JOUK Pierre-Simon</b> Depuis 01/09/1997	54.05	Génétique
<b>JUVIN Robert</b> Depuis 01/10/1993	50.01	Rhumatologie
<b>KAHANE Philippe</b> Depuis 01/09/2007	44.02	Physiologie
<b>KRACK Paul</b> Depuis 01/09/2003	49.01	Neurologie
<b>KRAINIK Alexandre</b> Depuis 01/09/2009	43.02	Radiologie et imagerie médicale
<b>LABARERE José</b> Depuis 01/09/2012	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>LANTUEJOL Sylvie</b> Depuis 01/09/2008	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>LECCIA Marie-Thérèse</b> Depuis 01/09/2002	50.03	Dermato-vénérologie
<b>LEROUX Dominique</b> Depuis 01/09/1996	47.04	Génétique
<b>LEROY Vincent</b> Depuis 01/09/2007	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
<b>LETOUBLON Christian</b> Depuis 01/05/1992	53.02	Chirurgie générale
<b>LEVY Patrick</b> Depuis 01/09/1997	44.02	Physiologie
<b>MACHECOURT Jacques</b> Depuis 01/10/1989	51.02	Cardiologie
<b>MAGNE Jean-Luc</b> Depuis 01/07/1990	51.04	Chirurgie vasculaire

<b>MAITRE Anne</b> Depuis 01/09/2007	46.02	Médecine et santé au travail
<b>MAURIN Max</b> Depuis 01/09/2002	45/01	Bactériologie-virologie
<b>MERLOZ Philippe</b> Depuis 01/10/1991	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
<b>MORAND Patrice</b> Depuis 01/09/2007	45.01	Bactériologie-virologie
<b>MOREAU-GAUDRY</b> <b>Alexandre</b> Depuis 01/09/2013	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>MORO Elena</b> Depuis 01/09/2012	49.01	Neurologie
<b>MORO-SIBILOT Denis</b> Depuis 01/09/2005	51.01	Pneumologie
<b>MOUSSEAU Mireille</b> Depuis 01/09/1994	47.02	Cancérologie
<b>MOUTET François</b> Depuis 01/10/1990	50.04	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique, brûlologie
<b>PALOMBI Olivier</b> Depuis 01/09/2011	42.01	Anatomie
<b>PARK Sophie</b> Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
<b>PASSAGIA Jean-Guy</b> Depuis 01/09/1994	49.02	Neurochirurgie
<b>PAYEN DE LA</b> <b>GARANDERIE Jean-François</b> Depuis 01/09/1996	48.01	Anesthésiologie-réanimation
<b>PELLOUX Hervé</b> Depuis 01/09/2001	45.02	Parasitologie et mycologie
<b>PEPIN Jean-Louis</b> Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie
<b>PERENNOU Dominique</b> Depuis 01/04/2008	49.05	Médecine physique et de réadaptation
<b>PERNOD Gilles</b> Depuis 01/09/2007	51.04	Médecine vasculaire
<b>PIOLAT Christian</b> Depuis 01/09/2009	54.02	Chirurgie infantile
<b>PISON Christophe</b> Depuis 01/09/1994	51.01	Pneumologie
<b>PLANTAZ Dominique</b> Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie
<b>POLACK Benoît</b> Depuis 01/09/1998	47.01	Hématologie
<b>POLOSAN Mircea</b> Depuis 01/09/2013	49.03	Psychiatrie d'adultes
<b>PONS Jean-Claude</b> Depuis 01/09/1998	54.03	Gynécologie-obstétrique



<b>RAMBEAUD Jean-Jacques</b> Depuis 01/07/1991	52.04	Urologie
<b>REYT Emile</b> Depuis 01/10/1992	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
<b>RIGHINI Christian</b> Depuis 01/09/2010	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
<b>ROMANET J. Paul</b> Depuis 01/10/1991	55.02	Ophtalmologie
<b>SARAGAGLIA Dominique</b> Depuis 01/07/1992	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
<b>SCHMERBER Sébastien</b> Depuis 01/09/2005	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
<b>SCHWEBEL Carole</b> Depuis 01/09/2012	48.02	Réanimation, médecine d'urgence
<b>SCOLAN Virginie</b> Depuis 01/09/2013	46.03	Médecine légale et droit de la santé
<b>SERGENT Fabrice</b> Depui 01/09/2011	54.03	Gynécologie-obstétrique
<b>SESSA Carmine</b> Depuis 01/09/2005	51.04	Chirurgie vasculaire
<b>STAHL Jean-Paul</b> Depuis 01/10/1992	45.03	Maladies infectieuses, maladies tropicales
<b>STANKE Françoise</b> Depuis 01/09/2011	48.03	Pharmacologie fondamentale
<b>TAMISIER Renaud</b> Depuis 01/09/2013	44.02	Physiologie
<b>TIMSIT Jean-François</b>	48.02	Réanimation
<b>TONETTI Jérôme</b> 01/09/2007 au 31/12/2010	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
<b>TOUSSAINT Bertrand</b> Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
<b>VANZETTO Gérald</b> Depuis 01/09/1999	51.02	Cardiologie
<b>VUILLEZ Jean-Philippe</b> Depuis 01/09/1999	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
<b>WEIL Georges</b> Depui 01/09/2011	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>ZAOUI Philippe</b> Depuis 01/09/2002	52.03	Néphrologie
<b>ZARSKI Jean-Pierre</b> Depuis 01/09/1994	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

## MCU-PH 2013-2014

<b>Occupation Actuelle</b>	<b>Section/ss° CNU</b>	<b>Discipline universitaire</b>
<b>APTEL Florent</b> Depuis 01/09/2012	55.02	Ophthalmologie
<b>BOISSET Sandrine</b> Depuis 01/09/2012	45.01	Bactériologie, virologie
<b>BONNETERRE Vincent</b> Depuis 01/09/2011	46.02	Médecine et santé au travail
<b>BOTTARI Serge</b> Depuis 01/10/1993	44.03	Biologie cellulaire
<b>BOUZAT Pierre</b> Depuis 01/09/2012	48.01	Anesthésiologie-réanimation
<b>BRENIER-PINCHART M.Pierre</b> Depuis 01/11/2001	45.02	Parasitologie et mycologie
<b>BRIOT Raphaël</b> Depuis 01/09/2009	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence
<b>CALLANAN-WILSON Mary</b> Depuis 01/09/2002	47.01	Hématologie, transfusion
<b>DECAENS Thomas</b> Depuis 01/09/2013		
<b>DERANSART Colin</b> Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie
<b>DETANTE Olivier</b> Depuis 01/09/2009	49.01	Neurologie
<b>DIETERICH Klaus</b> Depuis 01/09/2012	47.04	Génétique
<b>DUMESTRE-PERARD Chantal</b> Depuis 01/09/2004	47.03	Immunologie
<b>EYSSERIC Hélène</b> Depuis 01/10/2009	46.03	Médecine légale et droit de la santé
<b>FAURE Julien</b> Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
<b>GILLOIS Pierre</b> Depuis 01/09/2010	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>GRAND Sylvie</b> Depuis 01/09/1995	43.02	Radiologie et imagerie médicale
<b>GUZUN Rita</b> Depuis 01/09/2012	44.04	Nutrition
<b>LAPORTE François</b> Depuis 01/10/1991	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
<b>LARDY Bernard</b> Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

<b>LARRAT Sylvie</b> Depuis 01/09/2009	45.01	Bactériologie, virologie
<b>LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine</b> Depuis 01/09/2001	44.02	Physiologie
<b>LONG Jean-Alexandre</b> Depuis 01/09/1999	52.04	Urologie
<b>MAIGNAN Maxime</b> Depuis 01/09/2013	48.04	Médecine d'urgence
<b>MALLARET Marie-Reine</b> Depuis 01/08/1992	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>MARLU Raphaël</b> Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
<b>MAUBON Danièle</b> Depuis 01/09/2010	45.02	Parasitologie et mycologie
<b>MC LEER (FLORIN) Anne</b> Depuis 01/09/2011	42.02	Cytologie et histologie
<b>MOUCHET Patrick</b> Depuis 01/10/1992	44.02	Physiologie
<b>PACLET Marie-Hélène</b> Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
<b>PAYSANT François</b> Depuis 01/02/2008	46.03	Médecine légale et droit de la santé
<b>PELLETIER Laurent</b> Depuis 01/01/2006	44.03	Biologie cellulaire
<b>RAY Pierre</b> Depuis 01/09/2003	47.04	Génétique
<b>RIALLE Vincent</b> Depuis 01/09/2001	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
<b>ROUSTIT Matthieu</b> Depuis 01/08/1990	48.03	Pharmacologie clinique
<b>ROUX-BUISSON Nathalie</b> Depuis 01/09/2012	44.01	Biochimie et génétique moléculaire
<b>SATRE Véronique</b> Depuis 01/09/2005	47.04	Génétique
<b>SEIGNEURIN Arnaud</b> Depuis 01/09/2013	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>STASIA Marie-Josée</b> Depuis 01/08/1992	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

## **Remerciements :**

*A nos maitres et membres du jury*

**Monsieur le Professeur Jean-François Payen, président du jury :** Vous m'avez transmis durant mes années d'interne en anesthésie-réanimation une vocation pour un métier et une pratique de la médecine à la fois tournée vers la clinique et les patients ainsi que la recherche et l'innovation. Je vous prie de recevoir avec ce travail mon fidèle attachement et un témoignage de ma profonde reconnaissance ainsi que ma gratitude pour cet enseignement riche à vos côtés.

*A nos maitres et membre du jury*

**Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo :** Vous m'avez démontré que la médecine était affaire de communication, non seulement à réaliser avec rigueur, mais également avec plaisir. Je vous assure de mon profond respect et de ma considération pour votre engagement total dans notre formation.

**Monsieur le Professeur Samir Jaber, directeur de thèse :** Vous m'avez accueillis à Montpellier pour un projet personnel et professionnel d'une richesse inattendue à la fois sur le plan humain et médical. Merci, pour l'encadrement et la passion qui a été communicative. La motivation a toujours été renouvelée à chaque étape des projets initiés. Je vous assure avec sincérité ma gratitude et ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Philippe Chaffanjon :** Merci pour la curiosité communicative pour l'anatomie à la fois en tant que science et art. Vous avez accompagné mon apprentissage de la médecine à chaque étape. Je vous fais part de ma plus grande reconnaissance pour le semestre passé chez vous et l'expérience humaine apportée. C'est un honneur et réel plaisir de vous compter parmi mon jury.

**Monsieur le Docteur Gilles Francony :** Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Nous avons eu le plaisir de travailler et apprendre à tes côtés. Outre la curiosité et la richesse médicale de ton enseignement, c'est la patience, et la simplicité que je retiendrais. Je te souhaite de poursuivre ta carrière avec autant de plaisir que nous avons pu en avoir à travailler avec toi.

*A nos maîtres en anesthésie-réanimation de Montpellier:*

**Au Docteur Boris Jung :** Pour ton encadrement, ta patience et la passion. Une année d'apprentissage à tes côtés est un challenge à ton école de rigueur, de curiosité et d'inventivité toujours renouvelées. Le plaisir est non dissimulé d'avoir profité de l'opportunité d'être ton élève. Je te souhaite de poursuivre ce parcours professionnel d'exception avec toute la réussite que tu mérites.

**Au Docteur Gérald Chanques :** Je te remercie de nous avoir fait partager ta vision de la médecine en réanimation avec « l'EVA comme stéthoscope » et l'intérêt que tu as pu susciter en nous pour tes sujets de recherches.

**Au Docteur Matthieu Conseil :** Pour le plaisir d'avoir travaillé avec toi. Merci pour m'avoir incorporé à un de tes projets de recherche et l'apprentissage apporté.

**Au Docteur Noémie Clavieras :** Pour ta motivation, ton obstination, ta rigueur et tes conseils. Sans oublier le soutien moral devant un tableur nébuleux.

**Au Docteur Jean-Marc Delay :** Pour les bons moments partagés autour des matchs de hand. N'oublies pas que Chambéry attend son heure.

**Au Docteur Fouad Belafia :** Merci pour l'expérience, et la gentillesse communiquée au jour le jour.

**Au Docteur Moussa Cissé :** Pour le bon sens et l'expérience incarnés dans un service de réanimation.

**Au Docteur Julie Carr :** pour les gardes folles, ton calme et le plaisir d'avoir travaillé avec toi.

**Au Docteur Martin Mahul :** merci pour ton aide apportée à ce travail et les bons moments partagés dans l'Ecusson.

**Au Docteur Yannaël Coisel :** pour avoir appris de toi la rigueur et le respect du code de l'internat de Montpellier ainsi que la motivation pour ouvrir une bouteille de vin avec un couteau de cantine.

*A nos maîtres en anesthésie-réanimation de Grenoble:*

**Aux Docteurs Pierre Lavagne, Dominique Falcon, Marie-Christine Herault, Philippe Declety, Jérôme Hanna, Julien Picard :** pour le plaisir de venir en réanimation polyvalente chirurgicale pour les gardes, et l'enseignement apporté depuis le premier semestre.

**Aux Docteurs François Coppo, Marc Vinclair, Bashar Oummahan :** pour l'accompagnement pendant le stage de réanimation neurochirurgicale, les premières gardes de chefs et le plaisir de vous retrouver au PU.

**Aux Docteurs Hervé Margonari, Marine Tasle, Michel Poret, et toutes l'équipe médicale de Thonon**

**Aux Docteurs Michel Sirodot, Didier Dorez, Albrice Levrat, Michel Muller, Pierre-Alain Charretier, David Bougon, Serge Hautefeuille, Renaud Chouquer :** pour votre

enseignement dans votre équipe annecienne et la bonne humeur partagée au quotidien au sein de votre équipe.

**Au Docteur Pierre Bouzat:** sincère remerciement pour l'exemple à la fois au déchoquage en garde dans l'apprentissage clinique et la passion pour la recherche médicale transmise.

**Aux Docteurs Michel Durand, Damien Bédague, Géraldine Dessertaine, Sylvaine Robin, Myriam Casez-Brasseur, Marine Rossi, Amélie Hébrard, Amélie Bataillard, Lucie Gaide-Chevronnay et Daniel Protard :** pour l'accueil au bloc cardiaque comme en réanimation au 9<sup>o</sup> et le plaisir de venir chez vous au quotidien.

*Aux maîtres de chirurgie thoracique et vasculaire :*

**Au Professeur Pierre-Yves Brichon :** le semestre passé en votre compagnie a été un apprentissage de la médecine en plus d'être une initiation à la chirurgie. Merci pour l'exemple au quotidien de rigueur et d'organisation.

**Aux Docteurs Hélène Blaise, Caroline Ducos, Emmanuel Cochet, Augustin Pirvu et Sébastien Guigard :** pour avoir fait partie de votre équipe exemplaire.

*A mes collègues internes:*

**A Adrien, Myriam, Thomas :** pour les premières armes en RPC et le plaisir à vous suivre depuis le début.

**A Benjamin, Mehdi, Michaela et Jean-Baptiste :** pour votre solidarité et votre bonne humeur au DAR-B.

**A Benjamin, Sylvain et Delphine :** pour les bons moments à Annecy.

**A Perrine et Clotilde :** pour les longues journées de master agrémentées des repas pizza à Lyon

**A Fanny, Marion, Jules et Julia**

**A Yvonnick, Romain et Lara :** la meilleure équipe d'interne DESAR de pédiatre qui puisse être.

**A Aurélie Vigneron :** pour ta bonne humeur et les bons moments partagés avec l'équipe du 10°, avec le bon Dr **Aurélien Roudet**.

**A Audrey, Pierluigi et Corinne :** pour votre solidarité et le plaisir de partager ces quelques mois avec vous

*Aux équipes hospitalières (cadres, secrétaires, infirmières, aides-soignantes, ASH et brancardiers):*

A tout le personnel du service du DAR B st-Eloi de Montpellier

A tout le personnel du Pôle Anesthésie-Réanimation de Grenoble

A tout le personnel du service de réanimation d'Annecy

A tout le personnel du service de Chirurgie Thoracique-Vasculaire et Endocrinienne du CHU de Grenoble

A tout le personnel du service de réanimation cardio-vasculaire et thoracique de Grenoble.

*Et tout particulièrement :*

**A Fabrice Galia :** pour m'avoir permis d'approcher les mystères de la ventilation mécanique de l'intérieur et ton aide précieuse pour ce travail. Ta disponibilité a été un atout pour la réalisation de cette étude.

**A Albert Prades :** pour ton aide, tes conseils, ton sens de l'humour et l'aide précieuse pour cette thèse.



**A Guillermo Sosa** : kinésithérapeute du DAR B St Eloi, merci pour l'apprentissage de ton approche de kiné des atteintes neuromusculaires en réanimation et pour l'investissement que tu as eu dans ce travail.

*A mes amis :*

**A Elise, Anne-Sophie et Alexandre** : pour être encore là et votre amitié témoignée depuis les quatre coins de France, et maintenant de Catalogne.

**A Aline et Jérôme** : toujours partant, toujours présent et le sourire en plus. **Amélie et Christophe**, content de vous avoir tous les deux maintenant sur Grenoble **Anaïs** : pour ta générosité, ton amitié **et Guillaume, Benjamin et Aurélie** : pour être capable d'accepter les intrusions en masse chez vous, **Camille et David** : Toulouse c'était trop loin !, **Coline et Pierre**, pour vos soirées bordelaises et la découverte de la voile, **Domitille et Nabil** : revenez des îles !, **Elodie et Iberic** : on recherche toujours une colocation au Sappey..., **Emilie** : pour ta créativité en toute circonstance, **Mathilde** : pour la gentillesse, **Mammar** : pour ton accent belge à Genève, **Maylis** : parce qu'il faut que tu t'entende à nous voir souvent à Paris ou ailleurs, **Henry, Jérôme et Lise**, pour vos soirées orange, **Jérôme et Julie** : pour les fêtes de la musique au Milan et autre créativité, **Sarah et Tom, Mélanie, Ségo, Aurélie et Alexis, Thibaut et Justine, Xavier et Tom.**

**A Adrien et Anna, Julien et Faustine, Gentiane et Thibaud** : Mon groupe de sous-conf de fous et vos moitiés, continuez à vous multiplier, mais gardez vos folies respectives.

**A Daoud et Hermano** : pour les moments partagés en terres afars, et dans la Corne de l'Afrique en attendant de pouvoir de nouveau s'asseoir autour d'une injera.

**A Nicolas et Karim** : Pour la joie de vivre un Erasmus avec vous.

*A ma famille :*

**A Eléa :** ma complice de voyage, de montagne, de bateaux, du matin et du soir. Il n'y a rien eu d'impossible avec toi, rien de trop loin, rien de trop difficile. L'avenir est forcément simple. Tu es là pour les petits bonheurs et les grands qui se répètent et se réinventent toujours en ta présence. La prochaine aventure, c'est demain ? Merci pour tout

**A mes parents :** Pour le soutien, l'amour, et les encouragements. Pour m'avoir permis de grandir et la liberté acquise.

**A Emilie, Julien:** Ma sœur et mon frère. Je vous aime.

**A Majid et Hani :** Mon beau-frère et mon neveu. Votre présence est un plaisir toujours renouvelé.

**A Lucille et Simon :** pour le bon temps passé et à venir

**A ma grand-mère :** parce que tu m'as supporté pendant mes révisions de première année de médecine. Pour ton caractère et ta détermination.

**A Thierry et Sylvie, Pierre-Eliott et Héloïse :** pour votre accueil chaleureux et affectueux dans votre famille

**A la mémoire de ma grand-mère et de Christine**

**A tous ceux qui ont contribué à ce travail et qui n'ont pas été cité.**

## Table des matières

1. PREAMBULE.....	20
2. INTRODUCTION.....	22
3. METHODS.....	23
3.1. Design.....	23
3.2. Patients .....	23
3.3. ICU-acquired weakness assessment .....	24
3.4. Diaphragm assessment .....	24
3.5. Endpoints.....	25
3.6. Statistical analysis .....	25
4. RESULTS.....	27
4.1. Study population.....	27
4.2. Diaphragm assessment .....	27
4.3. Outcome .....	28
5. DISCUSSION .....	30
6. SYNTHÈSE.....	34
7. CONCLUSION .....	38

## Résumé

**Introduction :** La neuromyopathie acquise de réanimation (NMR) secondaire au sepsis est fréquente. Elle contribue à la morbi-mortalité et à une réhabilitation difficile. La NMR est explorable chez le patient éveillé et coopérant par le Medical Research Council score (MRC) en évaluant la motricité périphérique. Il n'explore pas pour autant la fonction diaphragmatique. **Objectif :** Déterminer l'incidence de la dysfonction diaphragmatique (DD) chez les patients ayant une NMR (MRC<48/60), leurs liens statistiques et les valeurs de force diaphragmatique explorées de façon multimodale chez les patients extubés avec succès. **Méthodes:** Etude monocentrique prospective observationnelle physiologique incluant consécutivement tous les patients intubés présentant une NMR le jour de l'épreuve de ventilation spontanée (EVS). La contraction diaphragmatique était mesurée par la pression trachéale après stimulation phrénique magnétique bilatérale (Ptr,stim : une Ptr,stim < 11cmH20 définissant la DD), la pression inspiratoire maximale (PIM) et l'échographie diaphragmatique. Ont été recueillis : données démographiques, échec ou succès de l'extubation. En échographie diaphragmatique pendant une EVS ont été mesurés la course du diaphragme, la taille du diaphragme en fin d'expiration (Tee), d'inspiration (Tei) et le calcul de la fraction d'épaississement :  $FE=(Tei - Tee)/Tee \times 100$ . **Résultats :** Quarante patients ont été inclus en 6 mois (IGS II : 51 [42-60], durée de séjour de 25j [15-35]) avec une Ptr,stim à 6.5cmH20 [3-10] et un MRC de 31 [20-36]. Trente-deux patients (80%) avaient une Ptr,stim < 11cmH20. Le coefficient de corrélation était de  $R=-0.01;p=0.9$ . la PIM était corrélée avec le MRC score ( $r=0.34; p=0.02$ ) et la Ptr,stim ( $r=0.43;p=0.005$ ). La course du diaphragme était de 0.85cm [0.8-1.3] (82% < 1cm); l'épaisseur(Tee) était de 2.2 [2-3] et la FE était de 15.9% [12-24] (70% des patients <20%). Vingt patients ont été extubés avec succès (50%). **Conclusion :** Quatre-vingt pour cent des patients atteints d'une NMR ont une dysfonction diaphragmatique parmi lesquels 50% ont été extubés avec succès. Le lien entre l'intensité de l'atteinte diaphragmatique et l'intensité de la NMR n'est statistiquement pas avéré. DD et NMR peuvent être dépistées mais ne doivent pas systématiquement retarder l'extubation du patient critique.

**Introduction:** Intensive Care Unit acquired Weakness (ICUAW) following sepsis is frequent and contribute to impaired outcome. Medical Research Council score (MRC) provides information on peripheral muscle weakness but does not explore diaphragm strength. **Objective:** To assess whether ICUAW patients (MRC<48/60) following sepsis also present a diaphragmatic dysfunction (DD) using a multimodal evaluation and describing whether these patients will be difficult to wean from the ventilator **Methods:** All patient consecutively diagnosed for ICUAW on the day of their spontaneous breathing trial (SBT) were included in this prospective monocentric observational study. Diaphragm strength was assessed by phrenic nerve stimulation (Ptr,stim), Maximal Inspiratory Pressure (MIP) and ultrasonographically. A Ptr,stim < 11cmH<sub>2</sub>O defined DD. Demographical data and patient outcome (extubation success or no) were collected. During the SBT, were collected: diaphragm excursion, thickness during expiration and inspiration (T<sub>ee</sub> and T<sub>ei</sub>), MIP and Thickening Fraction (TF=(T<sub>ei</sub>-T<sub>ee</sub>)/T<sub>ee</sub> X 100). **Results:** Forty patients were include in 6 months (IGS II: 51 [42-60], length of stay 25d [15-35]) with Ptr,stim at 6.5cmH<sub>2</sub>O [3-10] and MRC 31 [20-36]. 32 patients (80%) had a Ptr,stim < 11cmH<sub>2</sub>O (R=-0.01;p=0.9). MIP was correlated with MRC score (r=0.34; p=0.02) and Ptr,stim (r=0.43;p=0.005). Diaphragm excursion was 0.85cm [0.8-1.3]; T<sub>ee</sub> was 2.2mm [2-3] and FE was 15.9% [12-24]. Twenty patients were successfully extubated (50%).**Conclusion:** 80% of the ICUAW patient had a DD but 50% were successfully extubated. No statistical links were found between ICUAW and DD. Extubation in ICUAW patient shouldn't be withhold without multimodal strength assessment.

## 1. PREAMBULE

La neuromyopathie acquise en réanimation (NMR) est une complication observée chez les patients en état critique qui combine une atteinte neuropathique et myogénique (1). Elle est identifiable au réveil du patient touchant les 4 membres de façon homogène et elle prédomine sur les segments proximaux aboutissant dans les cas extrêmes à une tétraplégie complète épargnant les muscles de la face. Son incidence est variable mais au cours du sepsis, la NMR est présente chez 70% (2) et peut atteindre 100% des patients présentant une défaillance multiviscérale (3). De fait, la NMR est considérée comme une défaillance d'organe supplémentaire au cours du choc septique car elle est associée à un séjour prolongé en réanimation, une réhabilitation difficile et un pronostic péjoratif (4).

A la phase initiale du séjour en réanimation, la prise en charge des patients est nécessaire quand certains organes sont défaillants. La défaillance respiratoire se manifeste entre autre par l'incapacité des muscles respiratoires à produire les efforts nécessaires pour assurer l'oxygénation et la ventilation du patient. Pour faire face à cette perte d'autonomie respiratoire, une assistance respiratoire est souvent nécessaire. Celle-ci est réalisée par l'intermédiaire d'une machine. Le ventilateur permet une respiration artificielle dont l'objectif est de remplacer le travail musculaire respiratoire, compensant ainsi la dysfonction respiratoire initiale des patients. L'objectif du couple "patient-ventilateur" est d'assurer l'intégralité du travail respiratoire favorisé par la mise au repos de l'ensemble de l'appareil neuromusculaire par une anesthésie générale. Le réveil du patient est envisagé après résolution de la phase aiguë.

Le diaphragme est le muscle principal de la respiration et il est également victime du sepsis chez les patients les plus graves. Il est pris dans le tir croisé du sepsis et de la ventilation mécanique (5,6) qui sont tous les deux associés à une dysfonction diaphragmatique (DD) en réanimation (7,8). Au cours de la phase aiguë, le ventilateur exerce la totalité du travail

respiratoire du couple « patient-ventilateur ». La mise au repos des muscles respiratoires et du diaphragme en particulier est associée à une altération de la contractilité diaphragmatique appelée dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation (DDVM). C'est une cause sous-diagnostiquée de dyspnée et de sevrage difficile (9). La dysfonction du muscle diaphragme peut provoquer une diminution des capacités à générer une pression jusqu'à une perte complète de la fonction diaphragmatique. Sur les modèles animaux, la perte de force du diaphragme induite par la ventilation mécanique est de 40% sans atteinte des muscles périphériques (10). Plusieurs auteurs ont confirmé chez l'humain la présence d'une atrophie musculaire touchant le diaphragme mais épargnant les muscles périphériques (8).

Etant donné le rôle controversé du diaphragme dans le processus de sevrage de la ventilation mécanique (11,12) et les résultats contradictoires concernant une atteinte préférentielle des muscles striés au cours du sepsis (13–15), il est intéressant d'évaluer si la NMR liée au sepsis est associée à une dysfonction diaphragmatique. Cependant, l'exploration de la fonction diaphragmatique au lit du patient peut être difficile et nécessiter des outils sophistiqués tels que la stimulation magnétique des nerfs phréniques (7,16), un examen échographique (17) ou des tests de la fonction respiratoire dont certains sont controversés (18–20). A l'heure actuelle, deux études ont exploré la relation entre NMR et DD par l'utilisation de test de la fonction respiratoire au lit du patient ( la pression inspiratoire maximale ou PIM) (19,20) ou par méthode électromyographique (21) et ont rapporté des résultats conflictuels possiblement liés à la technique elle-même (18). C'est pourquoi nous avons conçu cette étude dans le but d'évaluer si la NMR au décours d'un sepsis était associée à une DD et de décrire si ces patients présentaient un sevrage de la ventilation mécanique compliqué. Nous avons formulé l'hypothèse que NMR et DD étaient corrélées et également associées à un échec du sevrage de la ventilation mécanique.

## 2. INTRODUCTION

Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW) is a complication observed in critically ill patients that combines myopathy and neuropathy(1). Its incidence varies but in sepsis, ICUAW occurs as frequent as 70% (2) and may rise up to 100% in patients with multiorgan failure (3). Considered as another organ failure during septic shock, ICUAW is associated with longer ICU stay, poor rehabilitation and outcome(4). Diaphragm, the main respiratory muscle is also a victim of sepsis and in the most critically ill patients, it is caught in the cross fire between sepsis and mechanical ventilation (5,6) which both have been associated with diaphragm dysfunction (DD) in the ICU (7,8). Given the controversial impact of diaphragm dysfunction on the weaning process (11,12)and given the conflicted results about the preferential striated muscle target during sepsis(13–15), it is of interest to assess whether sepsis related ICUAW is associated with DD. However, DD exploration at the bedside can be difficult and may need sophisticated device such as magnetic stimulation of the phrenic nerves (7,16)), ultrasound expertise (17) or the use of surrogate but controversial pulmonary function tests (18–20). To date, two studies explored the relation between ICUAW and DD using pulmonary function test at the bedside (maximal inspiratory pressure (MIP)) (19,20) or electromyography (21) and reported conflicted results possibly because of the technique itself(18). Therefore, we designed this physiological study with the aim of assessing whether ICUAW patients following sepsis also present a DD using a multimodal evaluation and describing whether these patients will be difficult to wean from the ventilator. We hypothesized that ICUAW and DD would be correlated and also associated with weaning failure.



### 3. METHODS

#### 3.1. Design

The physiological prospective study, approved by the Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée, Nîmes, France (2013-AA00487-38) and registered on clinical trial.gov (NCT01968889), was conducted over a 6 month period from May to November 2013 in a 16-bed medical and surgical ICU. Given that this study did not modify current diagnostic or therapeutic strategies, the need for written consent was waived according to the French Law (Law 88–1138 relative to Biomedical Research of December 20, 1988, modified on August 9, 2004).

#### 3.2. Patients

Patients were eligible for inclusion in the study if they were diagnosed for ICU-acquired paresis (defined by a Medical Research Council (MRC) score <48) (1,20,21), were mechanically ventilated for at least 48h and were undergoing a spontaneous breathing trial (SBT) by the physician in charge according to international guidelines (24). Non inclusion criteria were a contraindication to magnetic stimulation of the phrenic nerves (cardiac pacemaker or implanted defibrillator, cervical implants) (7); preexisting neuromuscular disorders; cervical spine injury; bihemispheric or brain stem lesions; impossibility to assess muscular strength in a limb because amputation or immobilization (23,25).

Demographic data, severity scores, comorbidities, reasons for admission to the ICU and for initiating mechanical ventilation, were prospectively recorded. The duration of mechanical ventilation, decision to perform a tracheostomy, duration of ICU stay and ICU mortality were also collected.

### 3.3. ICU-acquired weakness assessment

Muscle peripheral strength was assessed in every patient mechanically ventilated for more than 48h using MRC score as a part of routine practice by the physiotherapist of the unit. MRC score grades from 0 (paralysis) to 5 (normal strength) the strength of 3 muscle groups (distal, medium, and proximal) in each of lower and upper limb. The overall score ranges from 0 to 60 and a total equal or below 48 permits to diagnose ICUAW (23).

### 3.4. Diaphragm assessment

Respiratory muscle strength was assessed during a SBT in T-tube and with a pressure support ventilation (PSV) of 7cm H<sub>2</sub>O and a PEEP level of 0 cm H<sub>2</sub>O in 20-30° upright position (17,26,27) by three methods: magnetic stimulation of the phrenic nerves (7,13,16), pulmonary function test (Maximal Inspiratory Pressure: MIP) (18) and ultrasonographically (diaphragm excursion and thickening fraction) (17) (fig 1). When assessed bilateral magnetic nerve stimulation, diaphragm strength was assessed in terms of the changes in endotracheal tube pressure (Ptr,Stim) induced by during airway occlusion and supramaximal stimulation (7,16). Diaphragm dysfunction was defined by a Ptr,Stim < 11cmH<sub>2</sub>O (16,18,28). The diaphragm evaluation was performed by the investigator (PHM) who was not implicated in the patient's clinical management.

Ultrasound evaluation allowed the evaluation of both strength and thickness of the diaphragm. after careful observation of end of inspiration and expiration on real-time graphics of airflow and airway pressure. Measurements were averaged on at least 3 respiratory cycles. Strength was evaluated using M-mode through the liver window in the right anterior axillary line and through the spleen window in the left midaxillary line with a 3.5 MHz probe as described elsewhere (29,30). The amplitude of excursion was then measured from the baseline to the

point of maximum height of inspiration on the trace and considered as dysfunctional when < 1cm (29,30). Diaphragm thickness was assessed in the zone of apposition of the diaphragm to the rib cage between the 8th-10th intercostal spaces using a 7.5-10 MHz probe (17,31). Briefly, thickness at end-expiration ( $T_{EE}$ , mm) and at the end-inspiration ( $T_{EI}$ , mm) were measured on at least 3 breaths to calculate the diaphragm thickening fraction (TF, %) as  $(T_{EI} - T_{EE})/T_{EE}$  and expressed as percentage. A TF below 20% was considered as DD (17,32).

### 3.5. Endpoints

The primary endpoint was to assess whether ICUAW evaluated by clinically the day of SBT was associated with diaphragm weakness evaluated by magnetic stimulation of the phrenic nerves, pulmonary function test and ultrasounds. Secondary endpoints were to assess whether ICUAW and DD are associated with failure of extubation, defined as a need to reintubation within 72h after extubation (33).

### 3.6. Statistical analysis

Statistical analysis was performed with MedCalc® software (Ostend, Belgium; version 11.1). The number of subjects needed was calculated to detect at least a 0.4 Spearman correlation coefficient between the primary outcomes MRC score and Ptr,Stim. Forty subjects were needed to test our hypothesis with a power of 0.8. Quantitative variables were expressed as mean (and standard deviation) or median (and interquartile 25%-75%) and compared using the student t test or the Wilcoxon test as appropriate (Gaussian or non-Gaussian variables). Qualitative variables were expressed as numbers (%) and compared using the chi 2 test or the Fisher test as appropriate. Spearman correlation coefficient was used to study the correlation

between ordinal and quantitative values and Pearson correlation coefficient was used between quantitative values. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were used to compare ultrasonic threshold to  $P_{tr,stim}$ . A p value of 0.05 was considered to be significant.

## 4. RESULTS

### 4.1. Study population

During the study period, 185 were ventilated for more than 48h of whom 40 were enrolled in the study. Evaluation and SBT took place 9 days [6-15] after the initiation of MV. Pulmonary function tests performed the day of SBT showed a ratio of respiratory rate over tidal volume compatible with the extubation leading to subsequent 38 extubations. Two patients could never be extubated and were categorized as weaning failure.

### 4.2. Diaphragm assessment

Among the 40 patients with ICUAW included in the present study, 32 (80%) showed signs of diaphragm dysfunction evaluated by magnetic stimulation of the phrenic nerves the day of SBT (table 1, fig 3). However, correlation between Ptr,stim and MRC scores was weak (fig 3).

The day of SBT, MIP was obtained for 40 patients (table 2) and was below the values of healthy subjects (18). MIP was statistically correlated with both MRC score ( $r=0.34$ ;  $p=0.02$ ) and Ptr,stim ( $r=0.43$ ;  $p=0.005$ ).

Ultrasound evaluation of the diaphragm during SBT is shown in table 2. No statistical differences were found between ultrasonic measurement during PSV and T-Tube spontaneous breathing trial and all the ultrasonic results presented in figures were performed with T-Tube.

Twenty-eight patients among the 40 (70%) included fulfilled the criteria allowing the measurement of diaphragm excursions (table 2). Reasons for not measuring excursions were: poor acoustic windows ( $n=6$ ), post-operative abdominal conditions when performing the evaluation ( $n=4$ ), hepatomegaly limiting diaphragm visualization ( $n=1$ ) and technical difficulties ( $n=1$ ). In the present study that included ICUAW patients following a sepsis

episode, diaphragm excursion was found to be below the cut-off of 1 cm in 18 patients among the 28 evaluated (64%), the value considered to be normal in SBT conditions (29,30). This is in accordance with a high prevalence of DD in septic patients with ICUAW. However, no correlation was found between diaphragmatic excursion and MRC score (fig 4a).

Diaphragm thickness and thickening fraction measurement were possible for 33 patients (83%). Reason for not measuring was poor acoustic window (n=7). No statistical difference was found when measurements were performed in PSV or in T-tube (table 2). Thickening fraction was measured below the threshold of 20% (31,32) for 23 patients (70%). Thickening fraction was statistically correlated with Ptr.Stim ( $r=0.4$ ;  $p=0.02$ ) (appendix 1) but not with MRC score. To test further whether thickening fraction did reflect a DD defined by a Ptr.Stim below 11 cmH<sub>2</sub>O, we performed a ROC curve analysis, which showed a threshold of 19% with an area under curve of 0.813, a Youden index of 0.64, a sensitivity of 77% (56-91%) and a specificity of 86 % (42-98%) (Appendix 2). Positive predictive value was 95% (76-99%) and negative predictive value was 50% (21-79%).

#### 4.3. Outcome

The main endpoint of the present study was to assess whether patients showing an ICUAW during sepsis may present a DD. Although study was not designed to compare outcome between patients with or without DD, we provide results about weaning success. Among the 38 patients included and subsequently extubated, 18 (47%) needed reintubation for weaning failure (figs 3 and 4). Neither MIP, nor Ptr.Stim could predict the weaning success or failure but MRC and thickening fraction were higher in the success group (figs 3 and 4). Indeed, for patients who respectively succeeded vs failed to be weaned off from the ventilator, Ptr.Stim

was 6.8 cmH<sub>2</sub>O [4-13] vs 4.3 cmH<sub>2</sub>O [3-9], p=0.08; MIP was 20.5 cmH<sub>2</sub>O [14-27] vs 16 cmH<sub>2</sub>O [12-23], p=0.3, diaphragm excursion was 0.83cm [0.8-1.2] vs 0.85cm [0.8-1.3], p=0.58; thickening fraction was 20% [14-35%] vs. 12% [6-15%], p=0.008 and MRC was 35 [30-38] vs 26 [18-33], p =0.03.

## 5. DISCUSSION

The present study shows the association between diaphragm dysfunction and ICUAW following sepsis in critically ill patients. In a prospective cohort of 40 septic patients presenting signs of ICUAW defined by a MRC score of 48 or below, symptoms of diaphragm dysfunction, evaluated using pulmonary function test, ultrasound and magnetic stimulation of the phrenic nerves were present in 80% of the patients (figs 3, 4). However, despite the presence of ICUAW and DD, half of the patients could be weaned off from the ventilator without being reintubated within 72h. The present study highlights the need of further studies to better identify the risk factors associated with weaning failure in patients presenting an ICUAW and DD.

Our study presents some limitations. First, we studied a group of septic patients presenting ICUAW and we do not provide groups of non-septic patients with ICUAW or septic patients without ICUAW. However the aim of the study was to seek whether a DD was accompanying ICUAW in septic patients and whether this could impair weaning from the ventilator. Second, we performed the diaphragm multimodal evaluation the day of the SBT in patients detected as presenting an ICUAW and we present no kinetic evolution of the diaphragm assessment. Third, to increase the accuracy, in our unit, of MRC measurement which has been questioned by some authors (34) but has also been reported to be reproducible (35,36), patients are routinely screened by the trained physiotherapists. Moreover, one of the investigators (PHM), not involved in clinical care, measured again the MRC at the time of inclusion.



In the present study of 40 patients presenting an ICUAW following sepsis, we report that 32 over 40 (80%) experienced a diaphragm dysfunction the day of SBT using the Ptr,Stim threshold of 11 cmH<sub>2</sub>O after magnetic stimulation of the phrenic nerves. This method is currently the gold standard to evaluate the diaphragm force at the bedside because it does not need the patient's participation but has never been used to evaluate the diaphragm in ICUAW patients (fig 3) (7,16,18). Our results in ICUAW patients are consistent with a previous study using the same technique where we reported an incidence of DD upon ICU admission of 64% (16), sepsis being an independent risk factor of DD(16). Along with others, our team demonstrated that diaphragm rest and passive strain during mechanical ventilation impairs contractility and promotes diaphragm atrophy (7,8,37). From the bench to the bedside, sepsis is however one of the leading cause of diaphragmatic dysfunction in both animal models and in the critically ill (1,6,13). It involves a combination of cytokines release (38), reactive oxygen species burst (39), sarcolemmal injuries (40), autophagy (41), ryanodine receptor dysfunction (6) leading to atrophy and contractile dysfunction. Sepsis has also been associated with ICUAW implicating the same pathways (1,42,43). Despite similar pathways, the association of ICUAW and DD is controversial. Some authors have reported a preferential diaphragm over limb weakness in sepsis models (14) and in Humans (13) while others have described a relative protection of the diaphragm in sepsis (15,44). In the present study, the diaphragm evaluation was multimodal by using pulmonary function tests, ultrasound and magnetic stimulation of the phrenic nerves. Neither of these tests but MIP showed a statistically significant correlation ( $r=0.34$ ;  $p=0.02$ ) with MRC score (figs 3 and 4). The weak correlation between MIP and MRC is consistent with the findings of De Jonghe et al who reported using the same technique a correlation of  $r=0.35$ ;  $p<0.001$  (19) but is weaker than Tzanis et al (20) who reported a stronger correlation ( $r=0.68$ ;  $p<0.01$ ) using an unidirectional

valve technique (19,20). However, MIP is not a specific evaluation of the diaphragm but rather a global respiratory muscles assessment involving also the accessory muscles (18).

Using ultrasound, mean diaphragm excursion during SBT was below 1 cm, in line with the diagnosis of DD (table 2) (17,29,30). Diaphragm excursion assessment is thought to be accurate and reproducible (17,29) but may be completed by the measurement of the thickening fraction. As in heart ultrasound evaluation, thickening fraction of the diaphragm has indeed been reported as a surrogate of work of breathing (26), severity of air trapping and lung distension in chronic obstructive pulmonary disease patients (43) and evaluated as a predictor of weaning success (27). In the present study, we report that 27 patients over 33 (82%) with criteria of ICUAW also present a thickening fraction below 30% (table 2) which is the cut-off that has been associated with weaning failure in another study (27). In the present study, we report a cut-off of 19% for the diagnosis of DD consistent with Gottesman and McCool using a (20%). However, fifty percent of the patients included in the present study could be successfully weaned from the ventilator despite showing signs of ICUAW and DD (figures 2, 3, 4). Both ICUAW and DD have been associated with difficulty to wean from the ventilator (1,23,42,45) but recent reports suggested that DD evaluated upon admission using magnetic stimulation was not an independent risk factor of prolonged mechanical ventilation (16). In the present study, 32 patients among 40 (80%) with ICUAW also presented a DD evaluated by magnetic stimulation of the phrenic nerves (fig 3). However, 14 (42%) could surprisingly be weaned off from the ventilator without being reintubated within 72h. The study was not designed to assess the independent risk factors of weaning failure but suggests that almost half of the patients that present both ICUAW and DD the day of SBT may be eventually successfully extubated.

In conclusion, the present study reports, in a prospective cohort of 40 critically ill septic patients presenting an ICUAW with a MRC score below 48 the day of the trial to evaluation the separation from the ventilator, that 80% of these patients also present a DD using multimodal evaluation of the diaphragm (combination of pulmonary function tests, ultrasound and magnetic stimulation of the phrenic nerves). Interestingly, there was no correlation between the severity of the peripheral weakness and the severity of the DD. Furthermore, although 32 patients among the 40 included did present both ICUAW and DD, 14 (42%) could be successfully weaned from the ventilator after a SBT, suggesting that a larger study is necessary to identify the risk factors for weaning failure in this particular population of septic patients with ICUAW.

## 6. SYNTHÈSE

L'intérêt de notre étude est d'abord physiologique puisque notre étude explore l'association entre la dysfonction diaphragmatique (DD) et la neuromyopathie acquise en réanimation (NMR) consécutive à un sepsis. Dans une cohorte prospective de 40 patients septiques présentant des signes de NMR défini par un score de MRC inférieur ou égal à 48, les symptômes de dysfonction diaphragmatique évalués par les tests fonctionnels respiratoires, l'échographie et la stimulation magnétique des nerfs phréniques étaient présents chez 80% des patients (figures 3, 4). L'évaluation multimodale a permis de confirmer nos résultats par différentes méthodes de mesure et de déterminer l'intérêt diagnostique de ces différents outils. Le troisième intérêt de l'étude concerne le devenir des patients atteints de NMR. Malgré la présence de NMR et de DD, la moitié des patients ont été extubés avec succès sans être intubé à nouveau dans les 72h.

Dans notre étude, nous avons rapporté 32 cas de DD chez 40 patients atteints de NMR faisant suite à un sepsis (80%) le jour de l'épreuve de ventilation spontanée en utilisant un seuil de 11cmH<sub>2</sub>O mesuré après stimulation magnétique des nerfs phréniques. Si cette méthode est à l'heure actuelle le Gold Standard pour l'évaluation de la force du diaphragme au lit du patient car elle est indépendante de la participation du patient, elle n'a pour autant pas été utilisée pour l'évaluation de la DD chez les patients atteints de NMR (figure 3) (7,16,18). Nos résultats chez le patient atteint de NMR sont cohérents avec une étude précédemment publiée par l'équipe utilisant la même technique où nous avons rapporté une incidence de 64% de DD à l'admission en réanimation (16), permettant d'établir le sepsis comme facteur indépendant de dysfonction diaphragmatique (16). Notre équipe, comme d'autres auteurs, a pu démontrer que la contrainte exercée par la ventilation mécanique sur un diaphragme passif et

au repos pénalisait la contractilité et favorisait l'atrophie du muscle diaphragme (7,8,37). Que ce soit lors de l'étude de modèles expérimentaux animaux ou au lit du patient de réanimation, le sepsis est de loin l'une des causes les plus invalidantes pour la fonction diaphragmatique (1,6,13). Sa survenue combine à la fois un orage inflammatoire (38,39) une destruction des structures musculaires (40), provoquant atrophie et baisse de la contractilité musculaire. Le sepsis est également associé à la NMR par les mêmes voies intra et extracellulaires (1,42,43).

Malgré les mêmes origines, l'association entre NMR et DD est controversée. Certains auteurs ont rapporté une atteinte préférentielle du diaphragme par rapport à une atteinte musculaire des membres lors de l'étude de modèles de sepsis (14) et également chez l'homme (13) alors que d'autres ont décrit une protection relative du diaphragme lors d'épisodes septiques (15,44). Dans notre étude, l'évaluation du diaphragme a été multimodale en utilisant les tests fonctionnels respiratoires (Pression Inspiratoire Maximale ou PIM), les ultrasons et la stimulation magnétique des nerfs phréniques. Aucun de ces tests à l'exception de la PIM n'a pu montrer de corrélation statistiquement significative ( $r=0.34$ ;  $p=0.02$ ) avec le score de MRC (figures 3 and 4). La faible corrélation rapportée est en accord avec les résultats fournis par De Jonghe et al qui rapporte avec la même technique une corrélation de  $r=0.35$ ;  $p<0.001$  (19). En outre, nos résultats confirment que la PIM n'est pas une évaluation spécifique du diaphragme mais plutôt une mesure de la force globale musculaire respiratoire comprenant également les muscles accessoires (18).

Ces mesures multimodales de la force du diaphragme permettent également de comprendre l'intérêt diagnostique de ces méthodes. En ce qui concerne l'utilisation de l'échographie, la course du diaphragme pendant l'épreuve de ventilation spontanée (EVS) était inférieure en médiane à 1cm, seuil définissant la DD (tableau 2) (17,29,30). La mesure de la course du diaphragme est décrite pour être efficace et reproductible (17,29) mais elle peut être

complétée par le calcul de la fraction d'épaississement (FE). La course du diaphragme est en effet dépendante de la compliance thoraco-abdominale (17). La FE a été décrite pour être un substitut à la mesure du travail respiratoire (26), ou de la sévérité du trapping aérien chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (43) et est également évaluée comme facteur prédictif de succès du sevrage de la ventilation mécanique (27). Dans notre étude, nous rapportons que 27 patients présentant des critères de NMR sur les 33 (82%) avaient également une FE inférieure à 30% (table 2) qui est le seuil reconnu pour être associé à un échec de sevrage (27). Toujours selon nos résultats, nous retrouvons un seuil de 19% pour le diagnostic de DD ce qui est concordant avec le seuil de 20% retrouvé par Gottessman et McCool. La corrélation entre FE et mesure de la force du diaphragme ( $r=0.4$ ;  $p=0.02$ ) (appendice 1) est un élément de plus en faveur de l'utilisation de cette méthode échographique dans l'évaluation de la fonction diaphragmatique.

Concernant le devenir de nos patients, nous avons principalement étudié le sevrage de la ventilation mécanique. Ainsi, 50 % des patients inclus dans notre étude ont pu être extubés avec succès malgré la NMR et la DD (figures 2, 3, 4). La NMR et la DD ont chacune été associées à des difficultés de sevrage de la ventilation mécanique (1,23,42,45) mais des données récentes suggèrent que la DD mesurée par la stimulation magnétique à l'admission en réanimation n'est pas un facteur de risque indépendant de ventilation mécanique prolongée (16). Dans notre étude, 32 patients parmi les 40 (80%) inclus avec une NMR avaient également une DD évaluée par la stimulation magnétique des nerfs phréniques (figure 3). Par contre, 14 (42%) d'entre eux ont été extubés avec succès sans avoir recours à une ventilation invasive dans les 72h. Notre étude confirme l'impact de la NMR sur le sevrage de la ventilation mécanique (19,35). Nous avons en effet trouvé qu'un MRC score plus haut était retrouvé en cas de succès d'extubation (le MRC était de 35 [30-38] vs 26 [18-33],  $p=0.03$ ).

Le rôle du diaphragme dans l'échec de sevrage reste controversé. Comme d'autres auteurs, nous n'avons pas identifié de différence significative de mesure de force du diaphragme par stimulation magnétique dans les groupes échecs versus succès de l'extubation (11). D'après nos résultats, nous pouvons supposer que ces données sont indépendantes de la force musculaire périphérique puisque nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le score MRC et la mesure de la force du diaphragme. Cependant, la contraction du diaphragme estimée par le calcul de la FE était significativement supérieure en cas de succès confirmant les résultats de DiNino et al (27). Les résultats que nous rapportons sur le devenir des patients sont à modérer puisque cette étude n'a pas été conçue pour évaluer les facteurs indépendants d'échec d'extubation mais suggère que près de la moitié des patients présentant une NMR et une DD le jour de l'EVS peuvent être extubés avec succès.

Les perspectives de cette étude sont à l'heure actuelle centrées sur l'étude du devenir des patients. La fréquence de la NMR et son impact sur le pronostic en réanimation sont des éléments motivants la réalisation d'études explorant les facteurs de risques indépendants d'échec de sevrage de la ventilation mécanique. Un plus grand nombre de patient inclus permettrait une analyse statistique plus puissante.

## 7. CONCLUSION

**THESE SOUTENUE PAR :** Pierre-Henri Moury

**Titre :** *Diaphragm Dysfunction and weaning in patients with Intensive Care Unit Acquired Weakness*

### CONCLUSION

Cette étude prospective observationnelle chez quarante patients septiques atteints de neuromyopathie acquise en réanimation (NMR) a permis d'estimer l'incidence de la dysfonction diaphragmatique (DD), le lien entre atteintes périphérique et diaphragmatique après évaluation multimodale ainsi que l'impact sur le sevrage de la ventilation mécanique.

Nos résultats montrent une incidence de 80 % (32/40 patients) de DD lorsque le MRC score (Medical Research Council score) était inférieur à 48. Ce score permet le diagnostic et la cotation de la sévérité de la NMR. La force du diaphragme ( $P_{tr,stim}$ ) est mesurée lors la stimulation magnétique bilatérale des nerfs phréniques et une  $P_{tr,stim}$  inférieure à 11cmH<sub>2</sub>O définit une DD. Aucun lien statistique n'a été identifié avec la mesure de la force diaphragmatique et le MRC score ( $R=-0.01;p=0.9$ ), confirmant l'hypothèse d'une atteinte individualisable du diaphragme au cours du sepsis.

Nous avons pratiqué une évaluation multimodale de la fonction diaphragmatique. Comprenant la force du diaphragme mesurée lors de stimulation des nerfs phréniques, l'échographie du diaphragme et les tests fonctionnels respiratoires (Pression inspiratoire maximale) Les mesures échographiques de la fonction diaphragmatique confirment l'incidence de la dysfonction diaphragmatique et l'absence de lien statistique entre force musculaire périphérique et diaphragmatique. Nous retrouvons également une corrélation entre la faiblesse musculaire respiratoire (par la mesure de la pression inspiratoire maximale ou PIM) avec la force musculaire périphérique mesurée par le MRC score ( $r=0.34; p=0.02$ ). La PIM n'est pas une évaluation spécifique du diaphragme mais une mesure de la force globale musculaire respiratoire comprenant également les muscles accessoires. La force du diaphragme n'est pas simple à évaluer au lit du patient. Cependant notre étude retrouve une corrélation entre la



fraction d'épaississement du diaphragme et la Ptr,stim ( $r=0,39$  ;  $p<0,05$ ) montrant son intérêt en tant qu'alternative pour estimer la force diaphragmatique.

Avec 50 % des patients extubés avec succès dont 14 (42%) présentant une dysfonction diaphragmatique, la présente étude rend compte des difficultés de sevrage ventilatoire de cette population. Bien que non conçus pour évaluer les facteurs indépendants d'échec d'extubations, nous retrouvons que le MRC score et la fraction d'épaississement étaient significativement plus haut dans le groupe des patients qui ont été extubés avec succès (35 [30-38] vs 26 [18-33] et 20% [14-36%] vs. 12% [6-15%],  $p<0.05$ ).

En conclusion, l'atteinte diaphragmatique chez les patients septiques atteints de neuromyopathie acquise en réanimation est fréquente et individualisable de l'atteinte périphérique. Nos données suggèrent l'importance de la réalisation d'études dont les effectifs seraient plus conséquents pour évaluer les facteurs de risques associés à l'échec de sevrage dans cette population à risque.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 4/9/2017

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

J.P. ROMANET



PROFESSEUR J.F. PAYEN



## REFERENCES

1. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1626–35.
2. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*. 1991;99(1):176–84.
3. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1360–3.
4. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute Outcomes and 1-Year Mortality of Intensive Care Unit-acquired Weakness. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 15;190(4):410–20.
5. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):336–41.
6. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy: *Crit Care Med*. 2009 Oct;37:S354–S367.
7. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J-P, Rabuel C, et al. Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 2;183(3):364–71.
8. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1327–35.
9. Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof B. Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction-human studies confirm animal model findings! *Crit Care*. 2011;15(2):206.
10. Mrozek S, Jung B, Petrof B, molinari N, Futier E, Constantin JM, et al. Rapid Onset of Specific Diaphragm Weakness in a Healthy Murine Model of Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):560–7.
11. Laghi F. Is Weaning Failure Caused by Low-Frequency Fatigue of the Diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Oct 31;167(2):120–7.
12. Dres M, Schmidt M, Ferre A, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med*. 2012 Sep 26;38(12):2017–25.
13. Jung B, Nougaret S, Conseil M, Coisel Y, Futier E, Chanques G, et al. Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy. *Anesthesiology*. 2014;120(5).
14. Divangahi M, Matecki S, Dudley RWR, Tuck SA, Bao W, Radzioch D, et al. Preferential Diaphragmatic Weakness during Sustained *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar 15;169(6):679–86.

15. Baldwin CE, Bersten AD. Alterations in Respiratory and Limb Muscle Strength and Size in Patients With Sepsis Who Are Mechanically Ventilated. *Phys Ther.* 2013 Sep 5;94(1):68–82.
16. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm Dysfunction on Admission to the Intensive Care Unit. Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Impact—A Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jul 15;188(2):213–9.
17. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Jan 24 [cited 2013 Mar 5]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-013-2823-1>
18. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 15;166(4):518–624.
19. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand M-C, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness\*. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9):2007–15.
20. Tzani G, Vasileiadis I, Zervakis D, Karatzanos E, Dimopoulos S, Pitsolis T, et al. Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of ICU-acquired weakness. *BMC Anesthesiol.* 2011;11(1):14.
21. Santos P dos, Teixeira C, Savi A, Maccari JG, Neres FS, Machado AS, et al. The Critical Illness Polyneuropathy in Septic Patients With Prolonged Weaning From Mechanical Ventilation: Is the Diaphragm Also Affected? A Pilot Study. *Respir Care.* 2012 Oct 1;57(10):1594–601.
22. Kleyweg RP, Van Der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1991;14(11):1103–9.
23. De Jonghe B, Sharshar T, Iefaucheur J-P, Outin H, Bastuji-Garin S. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit A Prospective Multicenter Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 2002 Dec 11;288(22):2859–67.
24. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007 May 1;29(5):1033–56.
25. Schweickert W, Pohlman M, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1874–82.
26. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2012 Apr 5;38(5):796–803.
27. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* [Internet]. 2013 Dec 23 [cited

2013 Dec 29]; Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thoraxjnl-2013-204111>

28. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C, Rafferty G, Man W, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007 May 25;62(11):975–80.
29. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic Motion Studied by M-Mode Ultrasonography Methods, Reproducibility, and Normal Values. *CHEST J*. 2009;135(2):391–400.
30. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation\*. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2627.
31. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1570–4.
32. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the Diaphragm. *N Engl J Med*. 2012;366(10):932–42.
33. Thille AW, Richard J-CM, Brochard L. The Decision to Extubate in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 3;130503141022002.
34. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2013;17(5):R229.
35. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261–8.
36. Hermans G, Clerckx B, Vanhullebusch T, Segers J, Vanpee G, Robbeets C, et al. Interobserver agreement of medical research council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2012;45(1):18–25.
37. Jung B, Constantin JM, Rossel N, Le Goff C, Sebbane M, Coisel Y, et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an in vivo and in vitro study. *Anesthesiology*. 2010;112(6):1435.
38. Okazaki T, Liang F, Li T, Lemaire C, Danialou G, Shoelson SE, et al. Muscle-Specific Inhibition of the Classical Nuclear Factor- $\kappa$ B Pathway Is Protective Against Diaphragmatic Weakness in Murine Endotoxemia. *Crit Care Med*. 2014 Jul;42(7):e501–e509.
39. Demoule A, Divangahi M, Yahiaoui L, Danialou G, Gvozdic D, Labbe K, et al. Endotoxin triggers nuclear factor- $\kappa$ B-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):646–53.
40. Lin M-C, Ebihara S, Dwairi QE, Hussain SN, Yang L, Gottfried SB, et al. Diaphragm sarcolemmal injury is induced by sepsis and alleviated by nitric oxide synthase inhibition. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5):1656–63.

41. Hussain SN, Mofarrahi M, Sigala I, Kim HC, Vassilakopoulos T, Maltais F, et al. Mechanical ventilation–induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1377–86.
42. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. In: *The Cochrane Collaboration, Van den Berghe G, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2013 Mar 12]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006832.pub2>*
43. Batt J, Dos Santos CC, Herridge MS. Muscle injury during critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1569–70.
44. Mofarrahi M, Sigala I, Guo Y, Godin R, Davis EC, Petrof B, et al. Autophagy and skeletal muscles in sepsis. *PloS One*. 2012;7(10):e47265.
45. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(3):R120.

Table 1: Characteristics of the 40 studied patients upon ICU admission

	All (n=40)	No diaphragm dysfunction (n=8)	Diaphragm dysfunction (n=32)	p
Age (yrs)	58 [51-67]	50 [40-66]	60 [52-68]	0.1
Male sex	25 (63)	5 (63)	20 (63)	1
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25 [22-28]	26 [24-27]	25 [22-29]	0.5
SAPS II	51 [42-60]	48 [41-71]	52 [43-58]	0.9
SOFA	10 [7-14]	8 [7-10]	11 [7-15]	0.1
Comorbidities				
Arterial hypertension	10 (25)	1 (13)	9 (28)	0.6
Coronaropathy	2 (5)	1 (13)	2 (2)	1
Myocardial insufficiency	4 (10)	1 (13)	3 (9)	1
COPD	5 (13)	0	5 (16)	0.6
Cancer	12 (30)	2 (25)	10 (31)	1
Liver cirrhosis	16 (40)	4 (50)	12 (38)	0.7
Upon ICU admission				
Recent surgery	29 (73)	4 (50)	25 (78)	0.2
Septic Shock	39 (98)	7 (88)	32 (100)	0.2
Reason for mechanical ventilation				
Acute respiratory failure	26 (65)	6 (74)	20 (63)	0.7
Coma	4 (10)	1 (13)	3 (9)	1
Other	10 (25)	1 (13)	9 (28)	

Data are median and first and third quartile or number and percentages.

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment score.

**Table 2:** Characteristics of the 40 studied patients the day of the spontaneous breathing trial

	All (n=40)	No diaphragm dysfunction (n=8)	Diaphragm dysfunction (n=32)	p
Ptr, stim (cmH <sub>2</sub> O), (n=40)	6.5 [3.5-10.0]	14.2 [13.2-17.5]	4.7 [3.2-7.2]	<0.0001
MRC, (n=40)	31 [20-36]	31 [18-36]	31 [23-36]	0.7
Pulmonary functional tests, (n=40)				
TV (ml)	440 [360-604]	515 [395-665]	440 [358-581]	0.2
RR (c/min)	23 [17-27]	24 [17-30]	23 [17-26]	0.9
RR/TV (c/min/ml)	50 [33-69]	49 [26-69]	50 [34-69]	0.7
MIP (cmH <sub>2</sub> O)	18 [13-25]	27 [24-29]	16 [12-23]	0.004
Ultrasound diaphragm assessment				
Diaphragm excursion (cm), (n=27)				0.3
in PSV	0.8 [0.7-1.2]	1.4 [0.7-1.6]	0.8 [0.7-1.1]	
in T-tube	0.8[0.8-1.2]	0.9 [0.8-1.3]	0.8[0.7-1.1]	0.6
End-expiration thickness (n=32)				
Thickness (mm)	2.2 [1.9-2.9]	2.1 [1.9-2.4]	2.2 [2.0-2.9]	0.5
Thickening fraction in PSV (%)	15 [10-22]	20 [14-32]	11 [5-17]	0.02
Thickening fraction in T-tube (%)	16 [12-23]	21[15-36]	13 [9-17]	0.004

Data are median and first and third quartile or number and percentages.

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; RR = Respiratory Rate; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment score; TV = Tidal Volume.

## **LEGENDS FOR FIGURE**

### **Figure 1: Study protocol**

Patient requiring mechanical ventilation for at least 48 hours and presenting ICUAW defined by a MRC score <48 during peripheral muscle assessment were included. Diaphragmatic force was evaluated by bilateral phrenic nerve stimulation. Each patient underwent a spontaneous breathing trial (ventilator settings were freely decided by the therapists in charge). During this time, ultrasonic assessment of the diaphragm was made by measuring the diaphragmatic excursion and diaphragmatic thickness. Diaphragm thickening fraction was then calculated. Ultrasonic assessments were made during two settings: T-tube (PSV 0 cmH<sub>2</sub>O and, PEEP 0cmH<sub>2</sub>O) and PSV (PSV 7 cmH<sub>2</sub>O and, PEEP 0cmH<sub>2</sub>O).

*Definition of abbreviations:* MRC score: Medical Research Council score; ICUAW: Intensive Care Unit Acquired Weakness; PSV: Pressure Support Ventilation; PEEP: Positive End Expiratory Pressure; MV: Mechanical ventilation.

### **Figure 2: Study flow chart**

Technical reasons: admissions on week end, failure of phrenic nerve stimulation

*Definition of abbreviations:* MOF: Multiple Organe Failure; MRC score: Medical Research Council score, ICUAW: Intensive care unit acquired weakness.

**Figure 3: individual values of endotracheal tube pressure induced by bilateral phrenic nerve stimulation (Ptr,stim) according to the level of ICUAW (MRC score) in the study population**



Ptr,stim is represent on the y and MRC score on the x. No correlation were found ( $p < 0,05$ ). The horizontal dash line represents the 11cmH<sub>2</sub>O threshold which defines diaphragmatic dysfunction(16). Patients who succeeded the extubation are represented by white dots whereas those who needed reintubation within 72h following extubation are represented as black dots. Correlation coefficient was  $r = 0.04$  (-0.41 to 0.47),  $p = 0.87$  and  $r = -0.27$  (-0.63 to 0.20),  $p = 0.25$  for patients who patients who needed reintubation within 72h following extubation and those who succeeded the extubation.

*Definition of abbreviations:* MRC score: Medical Research Council score; ICUAW: Intensive Care Unit Acquired Weakness

**Figure 4a: individual values of maximal inspiratory pressure (MIP) according to the level of ICUAW (MRC score) in the study the study population.**

MIP is represented on the y and MRC score on the x. MIP was statistically correlated with both MRC score ( $r=0.34$ ;  $p=0.02$ ).

Patients who succeeded for extubation are represented by white dots whereas those who needed reintubation within 72h following extubation are represented as black dots. Correlation coefficient was  $r = 0.33$  (-0.13 to 0.67),  $p = 0.15$  and  $r = 0.28$  (-0.19 to 0.64),  $p = 0.28$  for patients who patients who needed reintubation within 72h following extubation and those who succeeded the extubation.

MIP: Maximal Inspiratory Pressure; MRC score: Medical Research Council score.

*Definition of abbreviations:* MIP: Maximal Inspiratory Pressure; MRC score: Medical Research Council score; ICUAW: Intensive Care Unit Acquired Weakness

**Figure 4b: Individual diaphragmatic excursion assessed by ultrasound during T-Tube according to the level of ICUAW (MRC score) in the population of patient for whom it could be measured (n=27).**

Diaphragm excursion is represented on the y and MRC score on the x. No correlation were found ( $p < 0,05$ ). The horizontal dash line represents the 1cm threshold which defines diaphragmatic dysfunction. The reasons for not measuring excursion were: poor acoustic windows (n=7), post-operative abdominal conditions when performing the evaluation (n=4), hepatomegaly limiting diaphragm visualization (n=1) and technical difficulties (n=1). Data's are given during T-tube in absence of statistically significant difference with PSV spontaneous breathing trial results. The horizontal dash line represents the 1cm threshold which defines diaphragmatic dysfunction. Patients who succeeded for extubation are represented by white dots whereas those who needed reintubation within 72h following extubation are represented as black dots. Correlation coefficient was  $r = 0.14$  (-0.16 to 0.33),  $p = 0.40$  and  $r = 0.05$  (-0.44 to 0.52),  $p = 0.85$  for patients who patients who needed reintubation within 72h following extubation and those who succeeded the extubation.

*Definition of abbreviations:* MRC score: Medical Research Council score; ICUAW: Intensive Care Unit Acquired Weakness

**Figure 4c: Individual diaphragmatic TF assessed by ultrasound during T-Tube according to the level of ICUAW (MRC score) in the population of patient for whom it could be measured (n=32).**

Diaphragm TF is represented on the y and MRC score on the x. No correlation were found ( $p < 0,05$ ). The horizontal dash line represents the 20% threshold which defines diaphragmatic

dysfunction. The reasons for not calculating the TF were: poor acoustic window (n=7), measurement was not possible in 1 patient because of post-operative conditions. Data's are given during T-tube in absence of statistically significant difference with PSV spontaneous breathing trial results and because of the confirmation of the 20% TF after ROC curve analysis (see appendix 2). Patients who succeeded for extubation are represented by white dots whereas those who needed reintubation within 72h following extubation are represented as black dots. Correlation coefficient was  $r = 0.05$  (-0.44 to 0.52),  $p = 0.85$  and  $r = -0.16$  (-0.62 to 0.39),  $p = 0.58$  for patients who patients who needed reintubation within 72h following extubation and those who succeeded the extubation.

*Definition of abbreviations:* TF: thickening fraction (%); MRC score: Medical Research Council score; ICUAW: Intensive Care Unit Acquired Weakness

### **Appendix 1: Relationship of diaphragm strength assessed by endotracheal tube pressure induced by bilateral phrenic nerve stimulation (Ptr,stim) and by diaphragmatic thickening fraction.**

The regression line shows a direct relationship ( $r=0.39$  ;  $p<0.05$ ) of diaphragmatic force and the ability of diaphragm to thicken during inspiration measured during a spontaneous breathing trial.

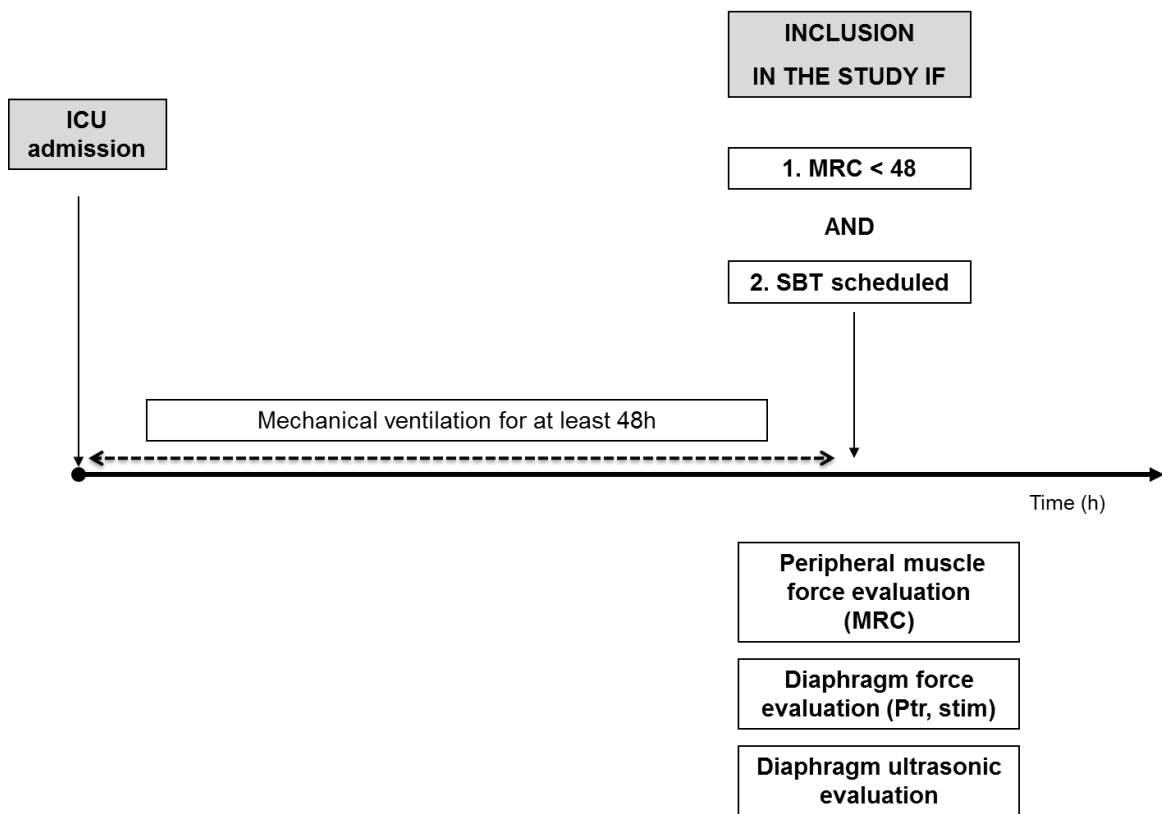
### **Appendix 2: ROC curve analysis of diaphragmatic ultrasonic assessment to determine diaphragmatic dysfunction.**

Receiver operating characteristic (ROC) curve between diaphragm thickening fraction and Ptr.Stim. Best cut-off value was 19% and was associated with an area under curve of 0.813, a Youden index of 0.64, a sensivity of 77% (56-91%) and a specificity of 86 % (42-98%).

Positive predictive value was 95% (76-99%) and negative predictive value was 50% (21-79%).

*Definition of abbreviations:* ROC: receiver operating characteristics; PSV: pressure support ventilation; TF: thickening fraction; AUC: area under curve. PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Figure 1



**Figure 2**

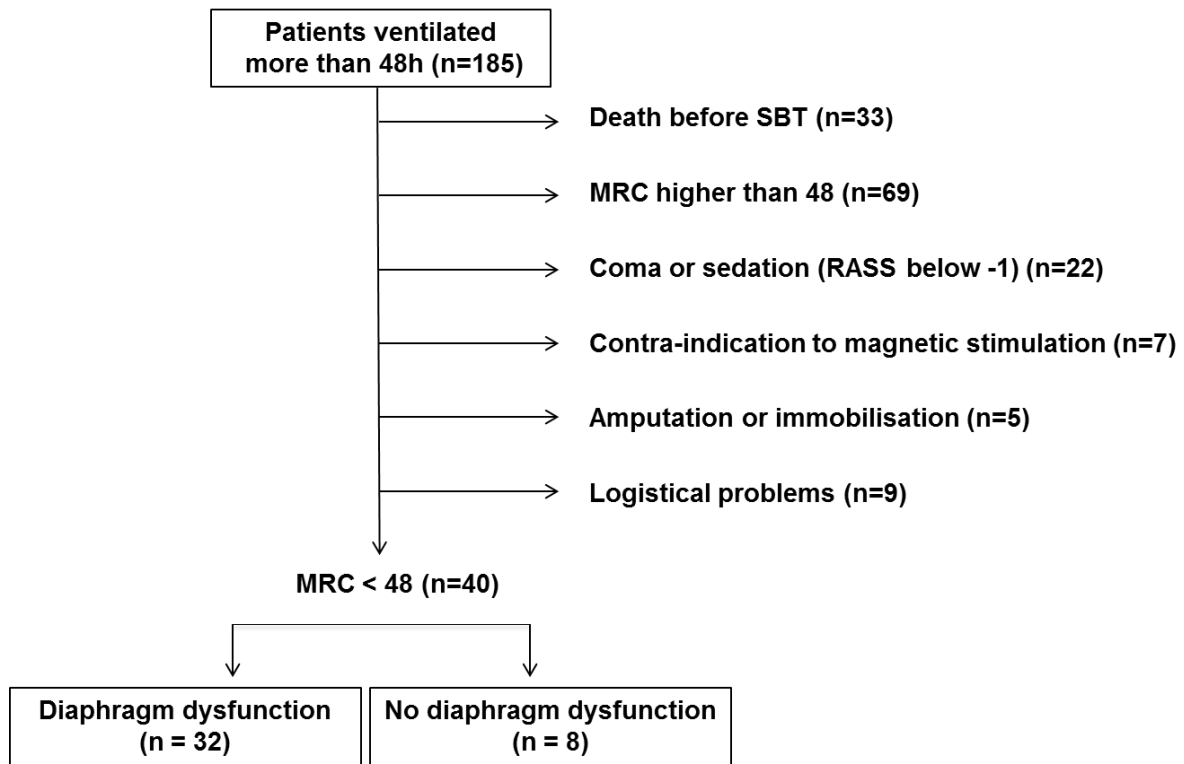


Figure 3

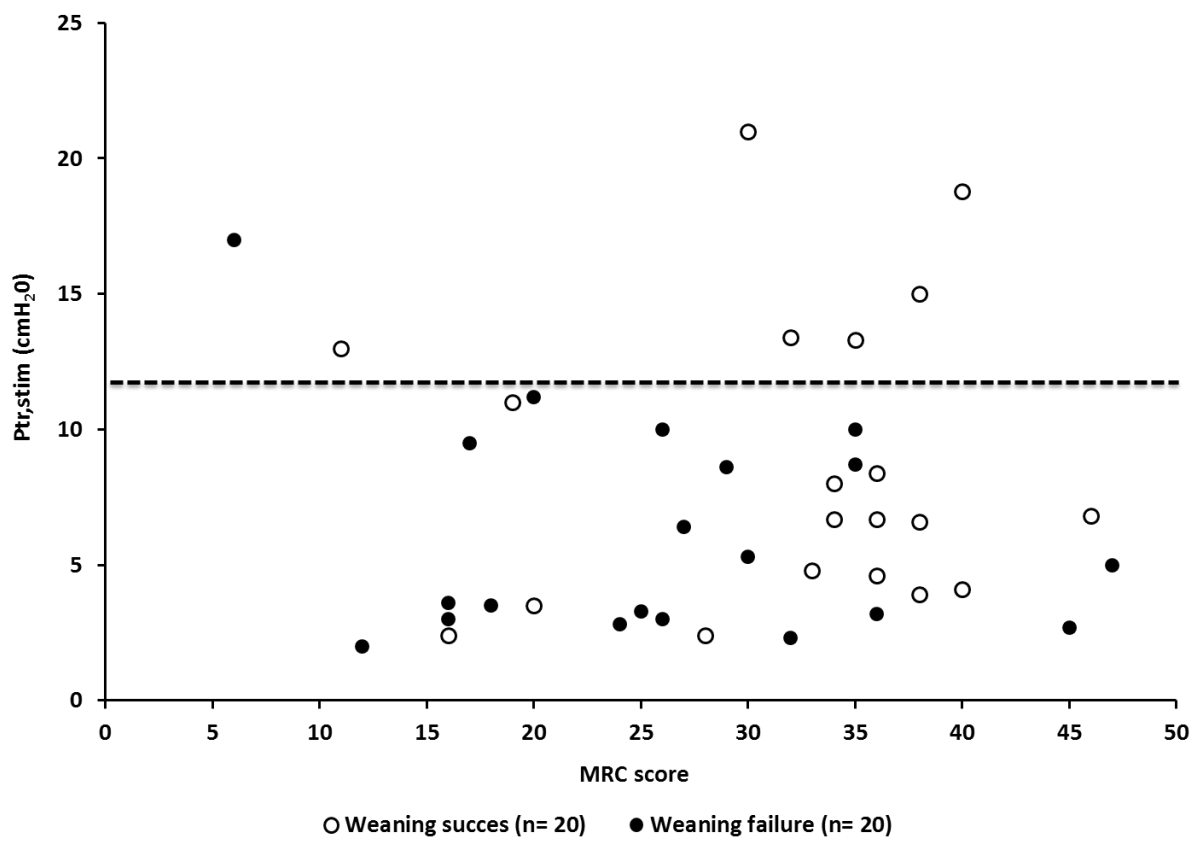
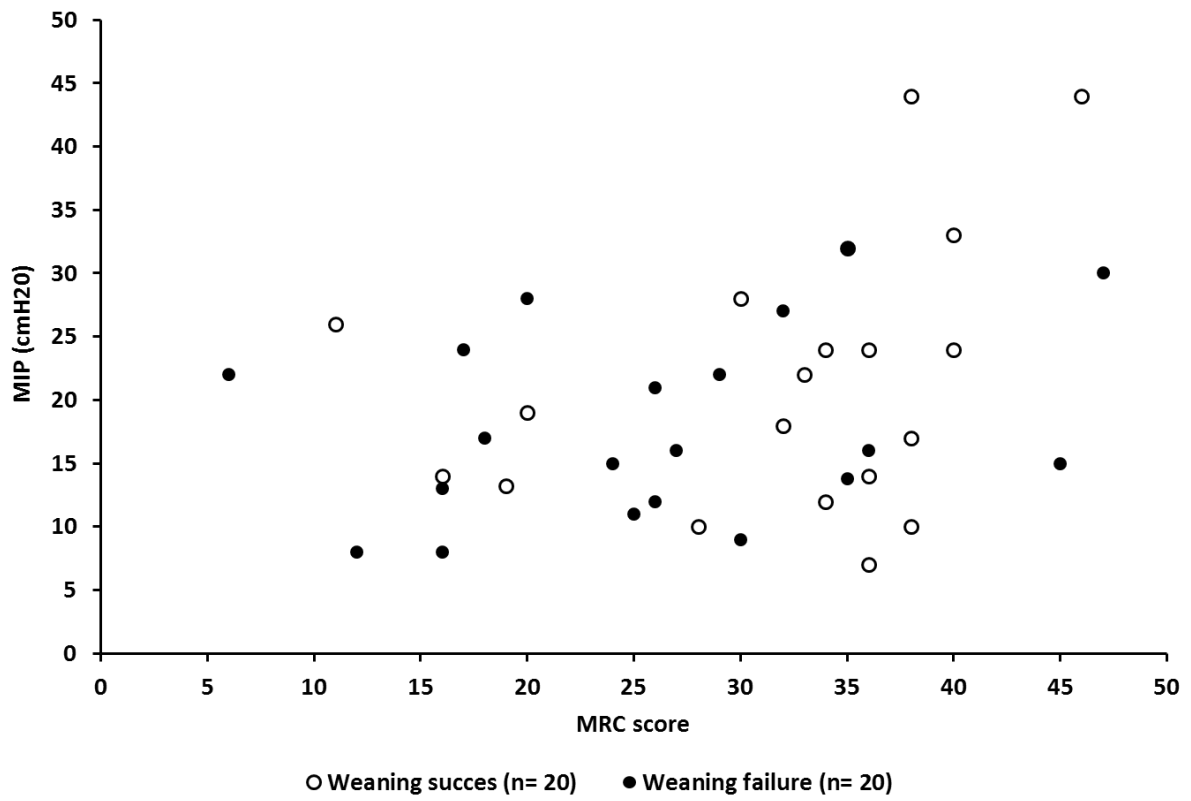
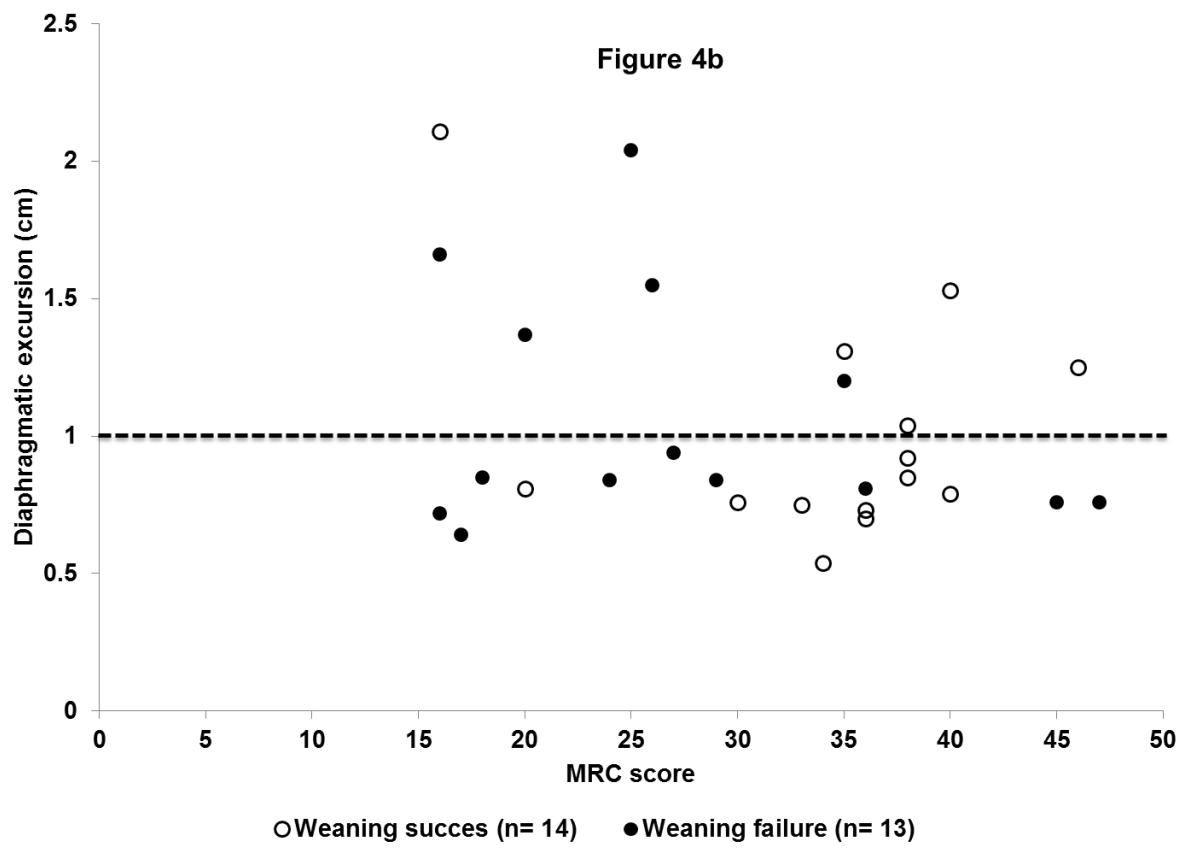
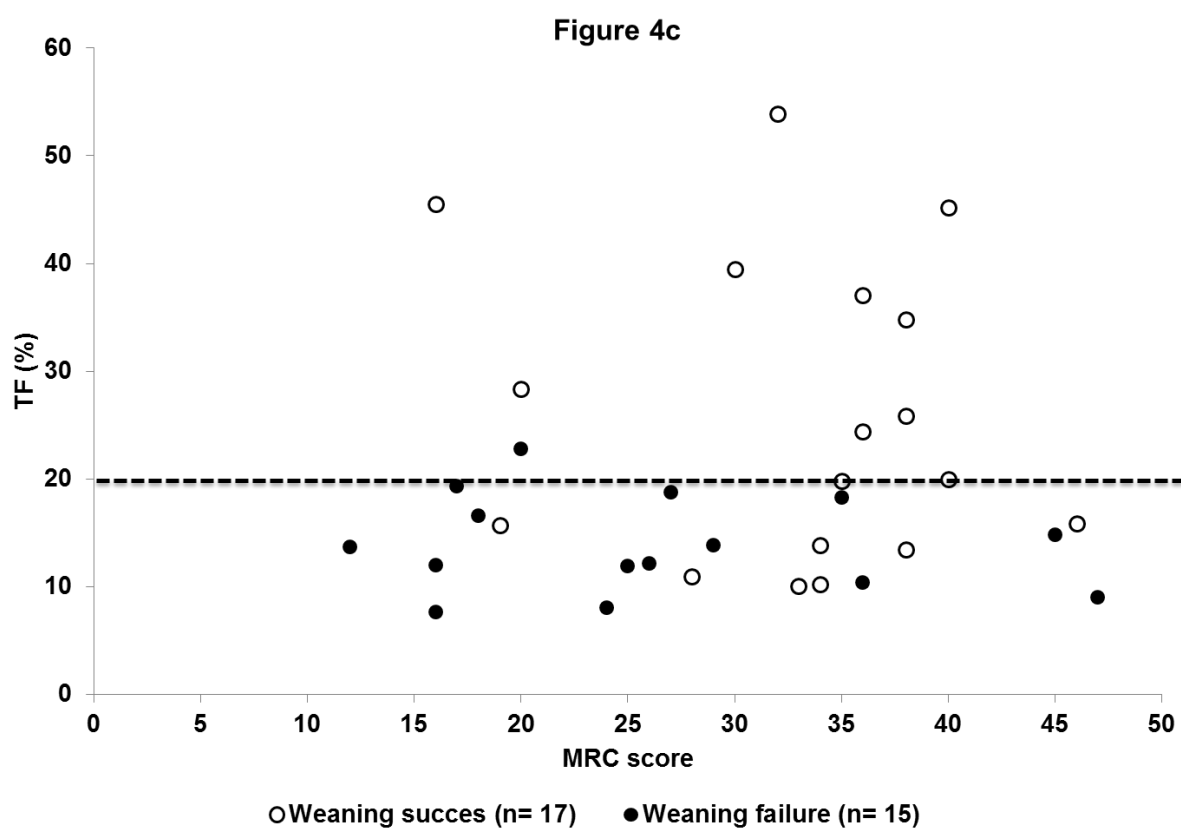


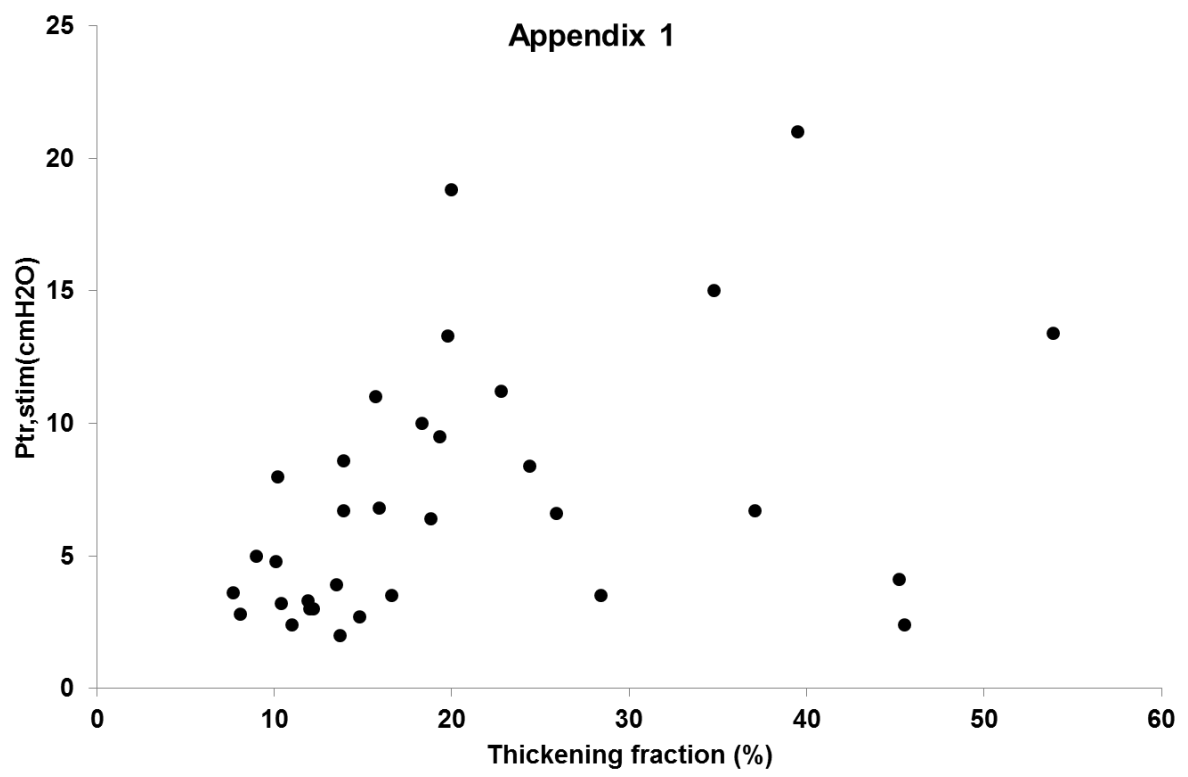
Figure 4a



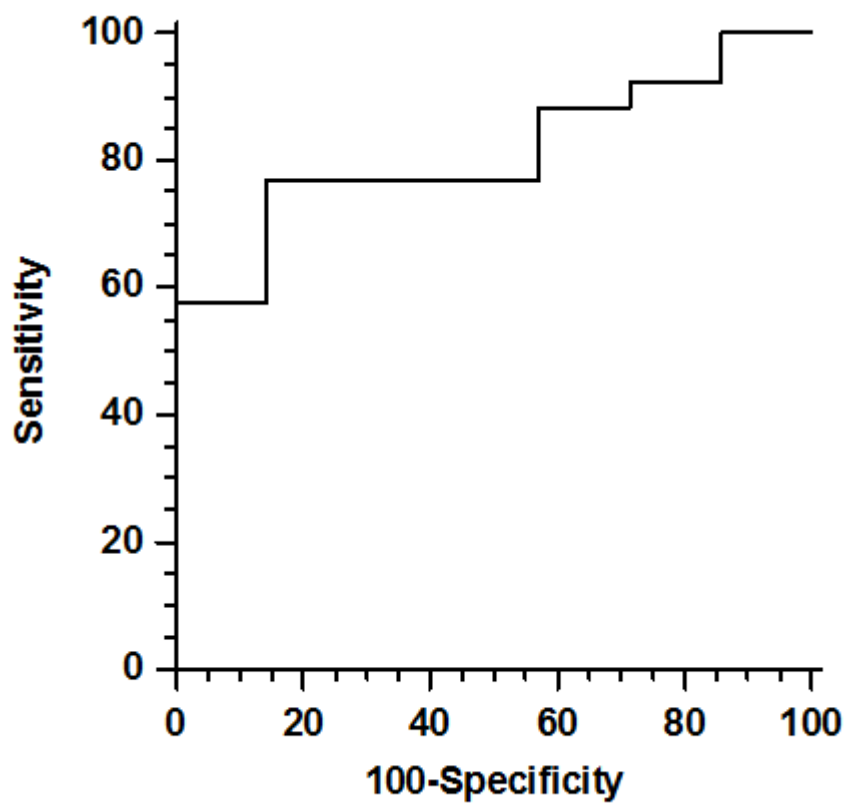


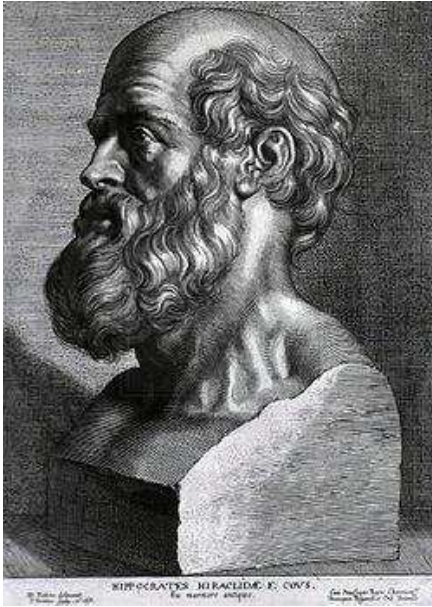






Appendix 2





## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Résumé

**Introduction :** La neuromyopathie acquise de réanimation (NMR) secondaire au sepsis est fréquente. Elle contribue à la morbi-mortalité et à une réhabilitation difficile. La NMR est explorable chez le patient éveillé et coopérant par le Medical Research Council score (MRC) en évaluant la motricité périphérique. Il n'explore pas pour autant la fonction diaphragmatique. **Objectif :** Déterminer l'incidence de la dysfonction diaphragmatique (DD) chez les patients ayant une NMR (MRC<48/60), leurs liens statistiques et les valeurs de force diaphragmatique explorées de façon multimodale chez les patients extubés avec succès. **Méthodes:** Etude monocentrique prospective observationnelle physiologique incluant consécutivement tous les patients intubés présentant une NMR le jour de l'épreuve de ventilation spontanée (EVS). La contraction diaphragmatique était mesurée par la pression trachéale après stimulation phrénique magnétique bilatérale (Ptr,stim : une Ptr,stim < 11cmH20 définissant la DD), la pression inspiratoire maximale (PIM) et l'échographie diaphragmatique. Ont été recueillis : données démographiques, échec ou succès de l'extubation. En échographie diaphragmatique pendant une EVS ont été mesurés la course du diaphragme, la taille du diaphragme en fin d'expiration (Tee), d'inspiration (Tei) et le calcul de la fraction d'épaississement :  $FE=(Tei - Tee)/Tee \times 100$ . **Résultats :** Quarante patients ont été inclus en 6 mois (IGS II : 51 [42-60], durée de séjour de 25j [15-35]) avec une Ptr,stim à 6.5cmH20 [3-10] et un MRC de 31 [20-36]. Trente-deux patients (80%) avaient une Ptr,stim < 11cmH20. Le coefficient de corrélation était de  $R=-0.01;p=0.9$ . la PIM était corrélée avec le MRC score ( $r=0.34; p=0.02$ ) et la Ptr,stim ( $r=0.43;p=0.005$ ). La course du diaphragme était de 0.85cm [0.8-1.3] (82% < 1cm) l'épaisseur(Tee) de 2.2 [2-3] et la FE de 15.9% [12-24] (70% des patients <20%). Vingt patients ont été extubés avec succès (50%). **Conclusion :** Quatre-vingt pour cent des patients atteints d'une NMR ont une dysfonction diaphragmatique parmi lesquels 50% ont été extubés avec succès. Le lien entre l'intensité de l'atteinte diaphragmatique et l'intensité de la NMR n'est statistiquement pas avéré. DD et NMR peuvent être dépistées mais ne doivent pas systématiquement retarder l'extubation du patient critique.

**Mots clés :** neuromyopathie, dysfonction diaphragmatique, sevrage, réanimation, sepsis, ventilation mécanique, stimulation phrénique, échographie