



HAL
open science

Épidémiologie de la neuromyopathie de réanimation à Fort-de-France : incidence, facteurs favorisants et validation externe d'un score prédictif : étude NERVIF

Gwénolé Abgrall

► To cite this version:

Gwénolé Abgrall. Épidémiologie de la neuromyopathie de réanimation à Fort-de-France : incidence, facteurs favorisants et validation externe d'un score prédictif : étude NERVIF . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01327407

HAL Id: dumas-01327407

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01327407>

Submitted on 14 Sep 2016

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2015

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
2015ANTI0034

**Epidémiologie de la neuromyopathie de réanimation à Fort-
de-France : Incidence, facteurs favorisants et validation
externe d'un score prédictif**

ETUDE NERVIF

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 26 octobre 2015

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

ABGRALL Gwénolé

Examineurs de la thèse : Mme LANNUZEL Annie, Professeur (Présidente)
M. CABRE Philippe, Professeur
M. THIERY Guillaume, Professeur
M. VALENTINO Ruddy, Docteur
M. CHABARTIER Cyrille, Doct

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2015

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

**Epidémiologie de la neuromyopathie de réanimation à Fort-
de-France : Incidence, facteurs favorisants et validation
externe d'un score prédictif**

ETUDE NERVIF

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 26 octobre 2015

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

ABGRALL Gwénolé

Examineurs de la thèse : Mme LANNUZEL Annie, Professeur (Présidente)
M. CABRE Philippe, Professeur
M. THIERY Guillaume, Professeur
M. VALENTINO Ruddy, Docteur
M. CHABARTIER Cyrille, Docteur (Directeur)

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI	Médecine interne CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44 Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

François ROQUES

CHU de Martinique
Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 22 28

Didier SMADJA

Neurologie

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 22 61 - Fax : 05 96 75 84 42

André WARTER

Anatomopathologie

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 23 50

André CABIE

Maladies Infectieuses

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 24 11

Philippe DABADIE

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 96 89 11 82

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 24 24

Régis DUVAUFERRIER

Radiologie et imagerie Médicale

CHU de Martinique

[r](#)

Tel : 05 96 55 21 84

Annie LANNUZEL

Neurologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte

CHU de Martinique

Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

Epidémiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 93 50 24

Guillaume THIERY

Réanimation

CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR

Parasitologie et Infectiologie

CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 53 09

Professeurs des Universités Associé

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine générale

Cabinet libéral au Gosier
Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christine AZNAR

Parasitologie

CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 50 54

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de Martinique
Tel : 05 96 55 22 55

Philippe GARSAUD

Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

CHU de Martinique
Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de Martinique
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale

Cabinet libéral les Abymes
Tel : 05 90 20 39 37

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 00

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 12 80

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

Rémi EYRAUD

Urologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

Rhumatologie**Lauren BRUNIER-AGOT**

CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 23 52

Xavier BOUILLOUX

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 14 66

Philippe CARRERE

Médecin Générale
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 06 90 99 99 11

Cédric Sandy PIERRE

ORL
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

Pierre CARRET

Orthopédie
CHU de Martinique
Tel : 05 90 55 22 28

Julie SAMBOURG

Dermatologie – Maladies Infectieuses
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 53 59

Katlyne POLOMAT

Médecine interne
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 55

Teddy TOTO

Gynécologie Obstétrique
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 06 90 37 32 40/0590 89 17 90

Laurent BRUREAU

Urologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Anesthésiologie/Réanimation

JACQUES-ROUSSEAU Natacha

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 96 89 11 82

GUILLE Jérémy

ORL
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

BLETTERY Marie

Rhumatologie 5D
CHU de Martinique
Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

SCHOELL Thibaut

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CHU de Martinique
Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

ROUX Guillaume

Parasitologie
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 54 05 - Fax : 05 94 39 53 09

SAJIN Ana Maria

Psychiatrie
CHU de Martinique
Tel : 05 96 55 20 44

Remerciements

A Madame le Professeur Annie LANNUZEL

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Merci de m'avoir fait profiter de votre enseignement.

A Monsieur le Professeur Philippe CABRE

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse, ainsi que pour votre disponibilité et votre pédagogie en stage.

A Monsieur le Professeur Guillaume THIERY

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Ruddy VALENTINO

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, la confiance que vous m'avez accordée en m'accueillant dans votre service veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Au Docteur Cyrille CHABARTIER

Merci de m'avoir accordé ta confiance dans ce travail comme durant ces deux semestres. J'espère pouvoir encore apprendre à tes côtés ces prochaines années.

Aux Docteurs Rishika BANYDEEN et Sylvie MERLE

Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude tant votre aide statistique m'a été précieuse.

A mes parents, merci pour votre soutien de tous les instants, que je veuille être pâtissier-magicien ou réanimateur. Votre écoute et vos valeurs sont pour moi et Solenn sources d'inspiration. Je vous aime,

A ma sœur Solenn que j'aime, à la femme accomplie que tu deviens, je suis fier d'être ton frerot, même si je n'ai pas encore complètement compris le concept de ton travail...!

A mes grands-parents, à Anne, je pense à vous et j'aimerais partager cet accomplissement avec vous.

Aux cousins, à Hub, Béa Thibault Briec bref la family de Beg-Meil, c'est bon d'être à vos côtés !

A Marina, celle du Gosier où nous nous sommes rencontrés, celle que j'aime et veux à mes côtés où qu'on aille, et pour cela on a des idées ! Merci pour tes conseils, ta patience, ton écoute...

Aux amitiés construites au fil des îles et des collocs, Ronan (cuisiner le poulpe au lave-linge c'est quand même sympa), Solène, Filslip, Marie, Nathan, Anthon et Anne (la caipi au Blender), Alex (et ta clavicule, laquelle déjà ?), Cyrille (à la rentrée je m'y mets, promis), Diane et Marc (les .COM, bientôt en Oculus Rift), Florie et Nico, Odile et Brieg « Mont da Ra ! » et tous les autres... Les collocs, Charlotte, Duc « Mont Da Rin ! » qui ont dû nous supporter sur cette dernière ligne droite ! Mention spéciale à Anaïs qui me supporte depuis 1 an ½ en collocation, on aura quand même pu bosser nos thèses dans la bonne humeur tous les 3 ! Bonne continuation à toi !

A toutes ces personnes croisées qui ont un jour su me recadrer ou tout simplement me guider (les parents ça ne compte pas, c'est dans le contrat), de Régine et Mr Diquelou au Dr ALECU.

A l'équipe de la Réanimation de Fort-de-France, vous m'avez définitivement fait tomber dans le côté réanimatoire de la force. Aux chefs, pédagogues et disponibles, au patron, au Dr VALENTNO

(« ne me remercie pas tu vas en baver »), à Cyrille (« t'as oublié ton filtre aujourd'hui ? »), Jean-Louis (file-moi ton ventilateur !), Michel (la traite des drains, un artisanat oublié), à Dabord (Dabord président !), à Marie (on peut pas faire de TR mais on sait diagnostiquer une atélectasie à 3 m), à Etienne (pour ma première garde). Aux plus de 80 IDES, AS, ASH du service, de jour de nuit, Céline (Ah tu vois je t'ai citée), Reinette, Flora et Flora, Loïc, Nathalie, Anne, Fabienne, Fayette, Alex, Nerland, Greta, Chantal, Alain, Gilles, Fabienne, Vincent, Yves, Peggy, Joseph, Marco, Pierro, Roland, Stéphanie, Josiane, Julien et tous les autres, que je voudrais encore citer...

A l'équipe de kinésithérapie du service de Réanimation polyvalente, Sophie Michel, Véronique... sans qui ce travail n'aurait jamais été possible. Merci pour votre dynamisme et votre bonne humeur au quotidien !

A mes co-internes, passés et présents, Arthuro Astrid Emma Jules Micka, à la dream-team de l'an dernier : Seb «Môman ! », Titi «j'me suis boité en kite », Jeanne «Mam' Cossic », Sophie «viens prendre des gardes, non de chef ! », Geoffroi «on se ferait pas un petit coup d'SLED ? », Sarah «on va choper des poissons-lions ? », PAC «Rends son poisson-lion à Sarah ! », vous me manquez.

Aux amis d'enfance, dont je ne peux citer tous les noms, Mickael, Nico, les Stéphane, Romain, Julien, Pierre-Yves, Gurvan, Thom, Fab... Aux pièces rapportées Julien, PH, Marie, Vinc'...

« L'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit. »

Voltaire

« Uuuuurr Ahhrrr Uhh AArhg »

Chewbacca

Thesis Topic: Epidemiology of ICU-acquired weakness in the ICU of Fort-de-France: Incidence, risk factors, and external validation of a prediction score (NERVIF study)

Keywords: ICU-acquired weakness (ICUAW), incidence, risk factors, mechanical ventilation, SOFA, female, prediction score, MRC, Fort-de-France

INTRODUCTION:

Development of ICU-acquired weakness (ICUAW) is associated with increased short term morbidity and long term disability and mortality. The objective was to assess the clinical incidence of ICUAW in the intensive care unit (ICU) of Fort-de-France. Secondary objectives were to assess its risk factors and test the external validation of a prediction model of its occurrence.

METHODS:

Prospective cohort study in the ICU of Fort-de-France. Were included all consecutive major patients newly admitted in the ICU during the study period, with an expected duration of mechanical ventilation (MV) of ≥ 48 h. Were excluded patients with preexisting neuromuscular disease or admitted for neurological reason interfering with the evaluation of a motor deficit, patients with a RANKIN scale ≥ 4 , cardiac arrests. ICUAW was defined as a Medical Research Council (MRC) score < 4 . Supposed risk factors were collected and tested statistically, the receiver operating characteristic (ROC) curve of the prediction model was compared to those of first day SOFA and IGSII scores.

RESULTS:

The study screened 190 consecutive patients and 63 were included from 03/30/15 to 08/31/15. The incidence of ICUAW in the population was 49.2% and 17.5% for severe ICUAW. Independent predictors of IUAW were female sex (odds ratio (OR) 14.6 95% confidence interval (CI) [2.0-10.2] $p = 0.008$), medical reason for admission (OR 12.2 CI [1.8-80.5] $p = 0.01$) admission SOFA score (OR 1.3 IC [1.0-1.7] $P = 0.029$) and duration of mechanical ventilation (OR 1.3 IC [1.1-1.6] $p = 0.004$). The area under the ROC of the prediction model, the SOFA and IGSII scores alone and combined were respectively 0.7896, 0.7375, 0.7874, and 0.7999.

CONCLUSION:

Our study shows that ICUAW affects half of patients during their ICU stay, especially women, patients admitted for medical reason and is associated with an increased MV duration.

Sommaire

Remerciements.....	7
Abréviations.....	13
1. Introduction.....	15
2. Matériel et méthodes.....	20
Conception	20
Objectif principal	21
Objectifs secondaires	22
Données recueillies	23
Gestion des données	25
Analyse statistique	26
Comité de protection des personnes	27
3. Résultats	28
Exclusions	29
Patients inclus.....	29
Objectif principal	31
Objectifs secondaires	32
Analyse univariée par régression logistique.....	32
Analyse multivariée des facteurs associés présumés.....	34
Performances statistiques du modèle prédictif de ICU-AW à la 48ème heure.....	36
4. Discussion	38
Incidence de la NMR et comparaison avec les données disponibles	38
Recherche des facteurs associés à la NMR.....	40

Validité externe d'un modèle prédictif de survenue de la NMR.....	43
5. Conclusion	44
6. Références bibliographiques	46
7. Serment d'Hippocrate	52
8. Annexes	53
Annexe n°1 : Feuille d'inclusion avec score MRC	53
Annexe n°2 : Score SOFA (Score de Défaillance Organique)	56
Annexe n°3: Score IGS II	57
Annexe n°4: Score APACHE IV	58
Annexe n°5: Score de Rankin modifié	60
Annexe n°6 : Echelle de RAMSAY	61
Annexe n°7: Echelle de cotation MRC.....	62
Annexe n°8: Feuille de calcul issue du modèle prédictif développé par Wieske et al.	63
Annexe n°9 : Document d'information remis aux patients.....	64
Annexe n°10 : Avis du comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre Mer III.....	66
Annexe n°11 : Avis du comité national de l'informatique et des libertés.....	67
Annexe n°12 : Attestation d'assurance	68
Annexe n°13 : Autorisation d'imprimatur	69

Abréviations

AUC : *Area under the curve*

AVC : Accident vasculaire cérébral

BGN : Bacilles à Gram Négatif

CHUM : Centre Hospitalo-Universitaire de la Martinique

CIM : *Critical Illness Myopathy*

CINM : *Critical Illness Neuromyopathy*

CIPN : *Critical Illness Polyneuropathy*

DID : Diabète insulino-dépendant

DIR : Diabète insulino-requérant

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

DMV : Défaillance multiviscérale

ENMG : Electroneuromyogramme

GB : Globules blancs

Hb : Hémoglobine

IC : intervalle de confiance

ICU AW : *Intensive Care Unit Acquired Weakness*

IGS2 : *Index of gravity score*

J0 : date d'entrée en réanimation

mm Hg : Millimètres de mercure

n : nombre

NMR : Neuromyopathie de réanimation

OP : Objectif principal

p : valeur de p

PaO₂/FiO₂ : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel / Fraction inspirée en oxygène

Plq : Plaquettes

PAM : Potentiel d'action musculaire

PSL : produits sanguins labiles

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

Score APACHE IV : *Score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV*

Score IGS II : score de gravité simplifié II

Score MRC : *Score medical research council*

Score SOFA : *Score Sequential organ failure assessment*

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SEP : Sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TCA : Temps de céphaline activée

TP : Taux de prothrombine

VM : Ventilation mécanique

VNI : Ventilation non invasive

xN : x fois la normale

1. Introduction

La neuromyopathie de réanimation (NMR) désigne une faiblesse musculaire survenant chez un patient de soins intensifs sans autre étiologie retrouvée que celle à l'origine de ses défaillances aiguës de fonctions vitales (1).

Elle se présente cliniquement sous la forme d'une tétraparésie symétrique, diffuse, prédominant aux membres inférieurs et en proximal, avec tonus musculaire réduit, réflexes ostéo-tendineux normaux réduits ou absents, touchant plus rarement les muscles de la face. L'atteinte des nerfs phréniques, du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires est associée à des difficultés de sevrage ventilatoire (2).

Stevens *et al.* ont proposé en 2009 le terme *Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICU-AW*, ou faiblesse acquise en soins intensifs) pour désigner ce syndrome qui regroupe en fait trois entités identifiables à l'aide d'examens complémentaires (électrophysiologie, anatomopathologie) (1) :

- la polyneuropathie de soins intensifs, en rapport avec une atteinte axonale,
- la myopathie de soins intensifs,
- la neuromyopathie de soins intensifs, lorsque ces deux entités sont associées.

Le diagnostic est clinique, après exclusion d'une autre étiologie, et recherche de facteurs favorisants, par cotation de la force motrice selon un score moteur, le score MRC (*Medical Research Council* (3)), validé pour cette pathologie (4).

L'incidence rapportée varie de 25 à 100% des patients de réanimation selon les études (2). Celle-ci rend compte de la variabilité des définitions et des méthodes diagnostiques employées, mais aussi de la prépondérance de certaines situations à risque de survenue de NMR.

Ainsi Zhou *et al.* ont décrit une incidence de 25 à 45% chez les patients de soins intensifs (5). La polyneuropathie de réanimation atteignait plus d'un patient sur trois parmi les plus sévères. L'incidence augmentait notamment chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), une défaillance multiviscérale en présence ou non d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) ou d'un un sepsis. La quasi-totalité des patients était atteinte en présence d'un choc septique ou d'un sepsis sévère avec coma. La myopathie de réanimation était présente chez environ 70% des patients hospitalisés depuis au moins 7 jours en soins intensifs, la plupart du temps associée à une polyneuropathie de réanimation (5).

Lorsque le diagnostic est suspecté mais l'évaluation clinique impossible, ou dans les cas de NMR sévère et/ou persistante plus d'une à deux semaines, certains auteurs recommandent de procéder à un électroneuromyogramme (ENMG). L'exploration électrophysiologique montre alors le plus souvent des vitesses de conduction nerveuses normales ou légèrement diminuées ainsi qu'une diminution d'amplitude des potentiels d'action musculaires (PAM) lors de la stimulation nerveuse. Par ailleurs, une activité musculaire électrique spontanée est souvent détectée par insertion d'une électrode musculaire de surface témoignant d'une dénervation musculaire et/ou de lésions musculaires structurelles sévères (6).

Cependant, il a récemment été démontré que des anomalies fonctionnelles de l'excitabilité des membranes musculaires, retrouvées dans la NMR pouvaient également expliquer ce type de tableau électroneuromyographique, vraisemblablement par un blocage des canaux sodiques rapides (7,8).

La distinction entre atteinte neuronale et musculaire peut alors être orientée par certains éléments :

- La mise en évidence d'une axonopathie sensitive (diminution du potentiel d'action sensitif lors de la stimulation d'un nerf sensitif), très inconstante, permet parfois de suspecter une participation axonale à la diminution du PAM (9).

- L'objectivation à l'électrode musculaire de surface d'un phénomène de recrutement musculaire oriente vers une responsabilité du muscle, mais cet enregistrement nécessite une contraction musculaire volontaire de la part du patient, parfois difficile à obtenir dans le contexte réanimatoire.
- Enfin la stimulation électrique directe du muscle ne produit parfois qu'un PAM de très faible amplitude voire absent en présence d'une inexcitabilité musculaire. A l'inverse, devant un mécanisme axonal prédominant le PAM sera réduit lors de la stimulation axonale mais rétabli en cas de stimulation musculaire directe (8).

Si ces explorations ne permettent pas d'établir le diagnostic, il est possible d'envisager la biopsie musculaire (1). Sur le plan anatomopathologique, il a ainsi été mis en évidence au niveau neuronal une dégénération axonale sensitivo-motrice et au niveau musculaire une atrophie et une nécrose des myofibrilles dans les muscles striés squelettiques (10).

Les facteurs de risque de NMR sont pour certains bien identifiés (5,11-14) : SRIS, sepsis (notamment à bacilles Gram négatif (BGN)), SDRA, défaillance multiviscérale, immobilisation, temps prolongé de ventilation mécanique (VM), hyperglycémie, utilisation de glucocorticoïdes (facteur favorisant de myopathie pour ce dernier).

Le rôle de certains facteurs est débattu, parmi lesquels l'utilisation de curares, l'utilisation de catécholamines, le sexe féminin, l'âge avancé, la nutrition parentérale, l'hyperosmolarité, l'encéphalopathie septique, la dysfonction d'organe prolongée (2,5,15). La durée et la sévérité des pathologies sous-jacentes pourraient aussi jouer un rôle.

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes en jeu sont débattus et probablement intriqués:

- Des anomalies microcirculatoires en contexte de sepsis par exemple peuvent jouer un rôle tant au niveau neuronal que musculaire. Ainsi il a été mis en évidence au niveau neuromusculaire, chez le patient de réanimation présentant une NMR, une activation des cellules endothéliales (récepteurs sélectine E), avec secondairement vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire, extravasation et formation d'œdème endoneural majorant in fine l'hypoxémie tissulaire neuronale et musculaire (16).
- Des perturbations métaboliques incluant la production de cytokines pro-inflammatoires, l'hyperglycémie, l'hypoalbuminémie, et l'activation du protéasome par l'inflammation peuvent également participer à cette atteinte neuromusculaire (17).
- Des phénomènes de canalopathies réversibles peuvent être impliqués. En effet chez le rat dénervé et traité par corticoïdes (modèle expérimental de NMR), il a été observé une inactivation des canaux sodiques musculaires conduisant à une hypoexcitabilité musculaire (7).
- Le stress oxydatif (déséquilibre entre production et destruction de radicaux libres) participe également à cette physiopathologie comme semble le suggérer la production accrue d'ions superoxydes retrouvée au niveau diaphragmatique chez un modèle murin soumis à une hyperglycémie prolongée, et sa corrélation avec la diminution de la force musculaire du diaphragme (18).

La NMR est un facteur identifié de morbidité précoce et de mortalité à un an. Ainsi Hermans *et al.* ont étudié deux cohortes de 122 patients de réanimation chacune, présentant ou non une NMR, appareillées sur les données épidémiologiques, la gravité de la pathologie et les facteurs présumés de NMR. La mortalité à un an était significativement plus élevée dans le groupe neuromyopathe (30.6% versus 17.2%, $p=0.015$). Elle était d'autant plus élevée que la NMR était persistante et sévère à la sortie de réanimation (19)

La NMR est un facteur de handicap à long terme, altérant la qualité de vie, et les capacités d'exercice plusieurs mois voire plusieurs années après la sortie de l'hôpital (5,20,21). La NMR est associée à un allongement du temps de séjour en réanimation, du temps d'hospitalisation et de la durée de VM (1). Enfin, elle est associée à une augmentation des dépenses liées aux soins (22). L'étude de Hermans *et al.* précédemment décrite retrouvait ainsi un coût intra-hospitalier en moyenne 30.5% plus important (soit +5,443euro/patient, $p=0.04$) en présence d'une NMR (19).

Un dépistage précoce de la NMR, souvent impossible de manière clinique dans les premiers jours d'hospitalisation chez des patients inconscients, pourrait permettre une prise en charge plus rapide, par mobilisation précoce par exemple, avant l'installation de lésions structurelles neuromusculaires (23). Wieske *et al.* ont ainsi proposé un modèle prédictif d'apparition de la NMR reposant sur des données facilement accessibles dans les 48 premières heures d'hospitalisation en réanimation (24).

La prévalence de la NMR semble forte au sein de notre unité de réanimation polyvalente. Or, à notre connaissance il n'existe pas de données épidémiologiques concernant la NMR dans la population antillaise. Nous suspectons notamment une association forte entre l'utilisation de curares ou de corticoïdes d'une part et la survenue d'une neuromyopathie d'autre part.

Nous avons cherché à travers cette étude à déterminer l'incidence de la NMR dans le service de réanimation polyvalente de Fort-de-France.

Nos objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés à l'apparition d'une NMR parmi ceux identifiés ou suspectés dans les études expérimentales et observationnelles, et de tester dans notre population la validité externe d'un score prédictif de sa survenue.

Cette étude épidémiologique observationnelle pourra servir de point de départ à la réalisation de prochaines études anatomopathologiques (ex : étude de l'inactivation des canaux sodiques des

membranes musculaires) ou interventionnelles (ex : étude d'incidence avant puis après mise en place d'un protocole d'électrostimulation).

2. Matériel et méthodes

Conception

Après consultation et aide de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du Centre Hospitalo-Universitaire de la Martinique (CHUM), nous avons réalisé une étude observationnelle, prospective, épidémiologique, descriptive, et monocentrique dans le service de réanimation polyvalente du CHU de Martinique, à Fort-de-France.

La population étudiée comprenait tous les patients majeurs, hospitalisés pour la première fois dans le service de réanimation polyvalente du CHUM durant la période d'étude, et admis de façon consécutive du 30/03/15 au 31/08/15, dont la durée de ventilation mécanique prévisible était ≥ 48 h.

L'absence d'opposition à la participation à l'étude a été recherchée auprès du patient, ou à défaut auprès de la personne de confiance.

Etaient exclus les patients mineurs, présentant ou étant admis pour des pathologies neurologiques ou neuromusculaires (accident vasculaire cérébral (AVC), sclérose en plaques (SEP), syndrome de Guillain-Barré (SGB), lésions médullaires, neuropathies périphériques) pouvant interférer avec l'évaluation d'un déficit neurologique lié à la NMR, les patient admis pour arrêt cardio-respiratoire (ACR), ayant un statut fonctionnel pauvre avant l'admission (défini par un score de Rankin modifié ≥ 4 , c'est-à-dire l'incapacité de marcher sans assistance, de s'occuper de ses propres besoins sans assistance (25)), ou dont la durée de ventilation mécanique effective durant le séjour en réanimation était < 48 h.

Le recrutement a débuté à partir du 30/03/2015 jusqu'au 31/12/2015. Nous avons prévu de recenser 200 patients consécutifs pour cette étude. Le travail de thèse d'exercice présenté ici se base sur l'analyse des résultats intermédiaires de l'étude, sur la période d'inclusion allant du 30/03/2015 au 31/08/2015.

Objectif principal

Notre objectif principal était de déterminer l'incidence de la NMR dans le service de réanimation polyvalente du CHUM durant la période d'inclusion.

Le diagnostic était posé cliniquement via le score MRC, reproductible et validé dans ce dépistage (26,27), après exclusion des diagnostics différentiels et recueil des facteurs favorisants.

En pratique, pour tout patient répondant aux critères d'inclusion, une évaluation de la force motrice était réalisée par l'équipe de kinésithérapie formée à cette cotation, en aveugle des autres données recueillies, chez un patient éveillé calme et coopérant (déterminé par un score RAMSAY = 2 (28)) avec une compréhension suffisante (apte à suivre un ordre verbal), dans les 24h suivant l'obtention de ces conditions.

Le score était composé de la somme des cotations MRC (de 0 à 5) attribuées bilatéralement à 6 groupes musculaires prédéfinis (fléchisseurs dorsaux du poignet, fléchisseurs du coude, abducteurs de l'épaule, fléchisseurs de la hanche, extenseurs du genou, fléchisseurs dorsaux de la cheville) et s'étendait de 0 (tétraplégie complète) à 60 (pleine force conservée aux quatre membres).

Un score total < 48 définissait en l'absence de facteur confondant une neuromyopathie de réanimation, un score total < 24 une NMR sévère, en accord avec la définition admise de la NMR (1,4).

Objectifs secondaires

Nos objectifs secondaires concernaient la recherche des facteurs associés à la NMR parmi ceux connus ou suspectés dans les études, à l'entrée, durant le séjour et à la sortie du service.

Nous avons ainsi recueilli les variables suivantes : l'âge, le sexe, l'origine ethnique (afro-caribéenne, caucasienne, autre), le diabète (insulino-dépendant (DID), non insulino-requérant (DNIR), insulino-requérant (DIR)), une consommation problématique d'alcool, des scores de gravité initiale (scores IGS II et SOFA (29,30) maximums des 24 premières heures), la lactatémie maximale des 48 premières heures, les défaillances d'organes durant le séjour (hémodynamique, respiratoire, rénale, hématologique, hépatique, coagulateur), la présence d'un sepsis et sa gravité (sepsis grave, choc septique), le germe principal du sepsis le cas échéant, la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, la durée d'utilisation de curares, de corticoïdes, d'aminosides, et de catécholamines (Tableau 1).

Enfin, nous avons cherché à tester la validité externe d'un modèle prédictif de survenue de NMR basé sur des données facilement accessibles dans les deux premiers jours d'hospitalisation (âge, lactatémie maximale des 48 premières heures, utilisation d'aminosides dans les deux premiers jours d'hospitalisation) décrit par Wieske *et al.* (Annexe 8).

Les auteurs avaient inclus dans une étude observationnelle prospective monocentrique 212 patients selon des critères d'inclusion et d'exclusion identiques à ceux de notre étude afin de déterminer l'incidence et les facteurs associés à la NMR dans une population de réanimation polyvalente du centre médical académique d'Amsterdam. Les trois facteurs sus-cités furent retenus comme associés de façon indépendante à la survenue d'une NMR, puis combinés pour définir un modèle prédictif. Ses capacités discriminatives étaient déterminées et sa validité interne testée vis-à-vis des scores de gravité initiale SOFA et APACHE IV (31) des 24^{ères} heures. L'aire sous la courbe ROC du modèle prédictif était de 0.71 et sa validité interne vis-à-vis de ces scores confirmée.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de suivi

	A l'entrée dans le service	A 24h	A 48h	Durant le séjour	A la sortie du service
Motif d'hospitalisation : Chirurgical/ Médical	X				
Age	X				
Sexe	X				
Origine ethnique (afro-caribéenne, caucasienne, autre)	X				
Comorbidités : Diabète (DID, DNIR, DIR)	X				
Consommation problématique d'alcool	X				
Scores de gravité initiale : scores IGS II et SOFA maximums des 24 premières heures		X			
Lactatémie maximale dans les 48 premières heures			X		
Défaillance hémodynamique : utilisation d'amines				X	
Défaillance respiratoire : VNI ou $PaO_2/FiO_2 < 200$				X	
Défaillance rénale : diurèse horaire $< 0,3\text{mL/Kg/heure}$, ou créatininémie basale x 3, ou dialyse				X	
Défaillance hématologique : atteinte d'une lignée (GB <4000 G/L, Hb <7 g/dL, Plq <50 G/L, transfusion)				X	
Défaillance hépatique : cytolysse $>10N$ et TP $<50\%$				X	
Défaillance coagulatoire: TP $<50\%$ et/ou TCA $>1,5N$				X	
Sepsis dont sepsis grave, ou choc septique				X	
Germe principal du sepsis				X	
Durée de ventilation mécanique (jours)					X
Durée de séjour en réanimation (jours)					X

DID : diabète insulino-dépendant, DNIR : diabète non insulino-requérant, DIR : diabète insulino-requérant, VNI : ventilation non invasive, PaO_2/FiO_2 : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel / Fraction inspirée en oxygène ; GB : globules blancs, Hb hémoglobine ; Plq : plaquettes, N : normale, TP : taux de prothrombine, TCA : temps de céphaline activée

Données recueillies

Un formulaire préétabli a permis de recueillir à l'admission en réanimation les caractéristiques démographiques des patients étudiés et certaines comorbidité (diabète, consommation problématique d'alcool), les dates d'entrée dans le service et d'inclusion dans l'étude, le motif d'hospitalisation (médical/chirurgical), les scores IGS II et SOFA maximums des 24 premières heures, la lactatémie maximale des 48 premières heures.

Durant le séjour dans le service étaient recensées la survenue de défaillance d'organes et d'une NMR.

La défaillance hémodynamique était définie par l'utilisation de toute catécholamine.

La défaillance respiratoire était définie par le recours à la ventilation non invasive (VNI) ou un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ si ventilation invasive.

La défaillance rénale était définie par une diurèse horaire inférieure à 0,3mL/Kg/heure pendant six heures, une créatininémie basale multipliée par trois ou le recours à une épuration extra-rénale (conventionnelle ou continue).

La défaillance hématologique était définie par une hémoglobinémie inférieure à 7g/dl, une thrombopénie inférieure à 50 G/l, une leucopénie inférieure à 4000/mm³ et/ou une transfusion de produits sanguins labiles (PSL).

La défaillance coagulatoire était définie un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50% et un temps de céphaline activé supérieur à 1,5 fois la normale.

La défaillance hépatique était définie par une cytolysé supérieure à 10 fois la normale associée à un TP inférieur à 50%

La NMR était définie par un score MRC < 48/60 et notée sévère si < 24/60, comme décrit précédemment.

Étaient également recensés la survenue d'un sepsis et sa gravité éventuelle (sepsis grave, choc septique), le type de germe incriminé (bactérie cocci Gram positif, bacille Gram négatif, autre germe), les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, le nombre de jours d'utilisation de curares, de corticoïdes, d'aminosides et de catécholamines.

A la sortie du service, nous avons recueilli la date de sortie du service et le statut vital du patient à cette date (Annexe 1).

Gestion des données

Le recueil des données brutes était réalisé sous format papier, sur formulaire pré-rempli, par les deux personnes réalisant la recherche, anonymisé par un numéro d'inclusion attribué de façon consécutive pour chaque nouveau patient inclus.

Les formulaires étaient conservés sous format papier, sous la responsabilité de l'investigateur principal (Dr C. CHABARTIER), dans le service de réanimation du CHU de Martinique. Ils ont été détruits à la fin de la recherche. Seul le numéro d'inclusion dans l'étude était enregistré pour identifier chaque patient dans le tableau récapitulatif des données.

Les données médicales anonymisées ont été transférées vers un fichier tableur de données type Microsoft Excel 2011, regroupant les informations de l'ensemble des patients de l'étude. Les données informatiques ne restaient accessibles qu'aux personnes dirigeant et réalisant la recherche, stockées sur un ordinateur personnel protégé par mot de passe, sur disque chiffré. Chaque donnée recueillie était vérifiée par le coordonnateur et la personne réalisant la recherche (G. ABGRALL). Des sauvegardes quotidiennes ont été réalisées à l'aide d'un site de stockage en ligne protégé par mot de passe.

Les données ont été enregistrées dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Analyse statistique

CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE :

S'agissant d'une étude descriptive, il n'a pas été calculé précisément un nombre de sujets nécessaires.

Les études déjà menées montrant de grandes variations dans l'incidence de la neuromyopathie de réanimation (entre 25 et 100 %) et l'étude de validation du score prédictif de NMR ayant été réalisée sur 212 patients, il paraissait justifié d'inclure au moins 200 patients dans notre étude.

A partir des statistiques d'activité du service de réanimation en 2013 et 2014, et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, il était prévisible de recruter entre 250 et 300 patients sur une période de 9 mois.

METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES :

Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage, de moyenne et d'écart type ou de médiane et d'interquartile, selon le cas.

Recherche de facteurs associés à la NMR :

Les tests statistiques utilisés pour rechercher une association entre les facteurs de risque supposés et l'incidence de la NMR ont été le test du Chi2 pour les variables qualitatives et le test de comparaison de moyenne pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité, p, a été fixé à 0,05.

Validation externe d'une méthode prédictive :

La capacité discriminative du modèle prédictif a été étudiée par réalisation de courbes ROC.

L'aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) du modèle a été déterminée et comparée à celles des scores SOFA et IGS II des 24 premières heures pour la prédiction de survenue de NMR. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Epi Info et le logiciel SAS, selon le type d'analyse.

Comité de protection des personnes

L'étude « Epidémiologie de la neuromyopathie de réanimation à Fort-de-France : Incidence, facteurs favorisants et validation externe d'un score prédictif » a été présentée au comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III le 27 mai 2015. Celui-ci a donné un avis favorable le 16 juin 2015 avec le dossier CPP n° DC 2015/80. Cette étude a été enregistrée comme étude observationnelle, monocentrique, prospective et descriptive sur un recueil de données permettant une étude épidémiologique. La recherche était hors du champ des dispositions du code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et les soins courants (27 mai 2015). La commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a donné son autorisation pour la mise en œuvre de l'analyse des données collectées durant l'étude, avec le numéro de déclaration 1884072 v 0 du 28 août 2015.

3. Résultats

Nous avons recensé cent quatre-vingt-dix patients consécutifs, soixante-trois d'entre eux ayant pu être inclus, sur une durée de cent cinquante-quatre jours (vingt-deux semaines) (figure 1).

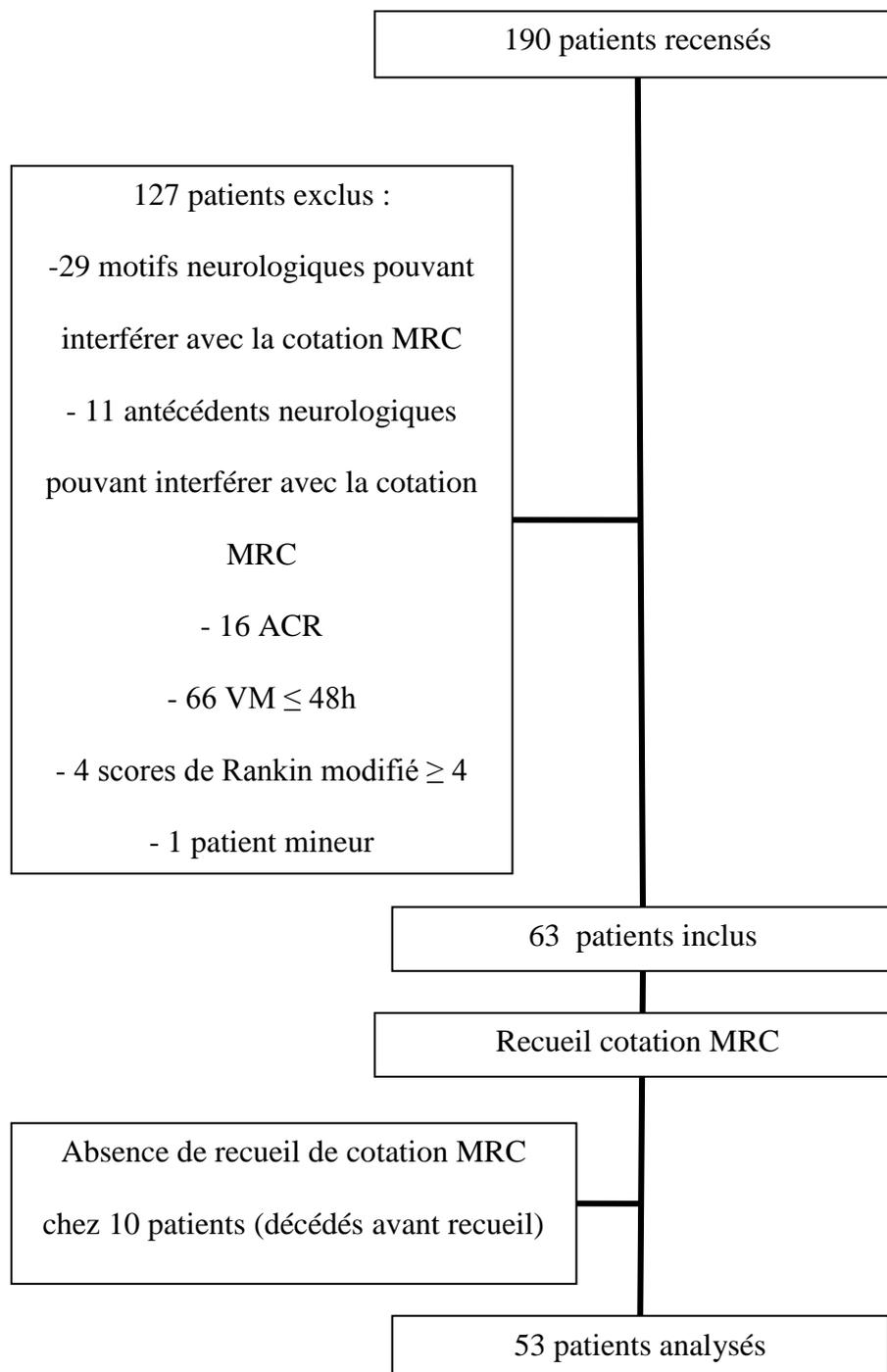


Figure 1 : Diagramme de flux

MRC : Medical research council, ACR : arrêt cardio-respiratoire, VM : ventilation mécanique

Exclusions

Cent vingt-sept patients ont été exclus : onze présentaient une pathologie neurologique ou neuromusculaire préexistante pouvant interférer avec l'évaluation d'un déficit neurologique lié à une NMR, vingt-neuf étaient admis pour un motif neurologique pouvant également interférer avec l'évaluation d'un déficit neurologique lié à une NMR. Seize patients étaient admis en contexte d'arrêt cardiorespiratoire (ACR), soixante-six avaient un temps effectif de ventilation mécanique \leq 48h durant l'hospitalisation, quatre présentaient un statut fonctionnel pauvre avant l'admission (score de Rankin modifié \geq 4) et un patient était mineur.

Enfin, on comptait dix patients pour lesquels la cotation MRC était manquante.

Patients inclus

Nous avons inclus soixante-trois patients durant la période d'étude. Les caractéristiques des malades sont reportées dans le tableau 2.

Il y avait 58,7 % d'hommes (n=37), l'âge moyen était de $60,5 \pm 17,3$ années, les scores IGS II et SOFA moyens à la 24^{ème} heure étaient respectivement de $48,3 \pm 18,5$ et $9,5 \pm 4,1$.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus dans le service de Réanimation du CHU Martinique entre mars et août 2015 (N=63)

Caractéristiques	Effectifs (%)
Age à l'admission, années (moyenne \pm SD)	60,5 \pm 17,3
Groupes d'âge à l'admission, années	
[20-40[9 (14,3%)
[40-60[20 (31,8%)
[60-80[22 (34,9%)
\geq 80	12 (19,1%)
Hommes	37 (58,7%)
Origine géographique afro-caribéenne	58 (92,1%)
Comorbidités	
Diabète	15 (23,8%)
Consommation problématique d'alcool	14 (22,2%)
Motif d'hospitalisation	
Médical	33 (52,4%)
Chirurgical	30 (47,6%)
Mortalité en réanimation	11 (17,5%)
Présence d'au moins 2 défaillances d'organes*	49 (77,8%)
Présence d'un sepsis	47 (74,6%)
Sepsis non grave	3 (4,8%)
Sepsis sévère / choc septique	44 (69,8%)
Germe principal du sepsis (N=47)	
Bacille Gram négatif	19 (30,2%)
Cocci Gram +	7 (11,1%)
Autre	1 (1,6%)
Non déterminé	20 (31,8%)
	Moyennes \pm SD
Score IGS II maximal dans les 24 1 ^{ères} heures	48,3 \pm 18,5
Score SOFA maximal dans les 24 1 ^{ères} heures	9,5 \pm 4,1
Durée de ventilation mécanique, jours	10,2 \pm 6,6
Durée de séjour en réanimation, jours	12,3 \pm 7,7
Utilisation de thérapeutiques, jours	
Curares	1,6 \pm 3,0
Corticoïdes	2,6 \pm 4,0
Aminosides	1,6 \pm 1,7
Catécholamines	3,0 \pm 3,6

SD : Ecart-type ; * : présence d'au moins 2 défaillances parmi hémodynamique, respiratoire, rénale, hématologique, hépatique, coaguloatoire

Objectif principal

L'incidence de la NMR dans l'échantillon de patients était de 49,2 cas par 100 patients-années au cours la période du 30/03/2015 au 31/08/2015.

L'incidence des NMR sévères définies par un score MRC <24/60 était de 17,5 cas par 100 patients-années.

Tableau 3 : Incidence de la neuromyopathie de réanimation (NMR), selon le sexe et l'âge, chez les patients admis le service de Réanimation du CHU Martinique entre mars et août 2015 (N=63)

	Tous les NMR[±]		NMR sévères[±]	
	N	Incidence cumulée, % (IC 95%)*	N	Incidence cumulée, % (IC 95%)*
Incidence brute				
Tous les sujets	31	49,2 (36,9-61,6)	11	17,5 (8,1-26,8)
Selon le sexe				
Hommes	14	37,8 (22,2-53,5)	5	13,5 (2,5-24,5)
Femmes	17	65,4 (47,1-83,7)	6	23,1 (6,9-39,3)
Selon l'âge, années				
[20-40[2	22,2 (0,0-49,4)	1	11,1 (0,0-31,6)
[40-60[10	50,0 (28,1-71,9)	3	15,0 (0,0-30,7)
[60-80[10	45,5 (24,7-66,3)	4	18,2 (2,1-34,3)
≥80	9	75,0 (50,5-99,5)	3	25,0 (0,5-49,5)

[±] Un score total < 48 définissait, en l'absence de facteur confondant, une neuromyopathie de réanimation (NMR), un score total < 24 une NMR sévère, en accord avec la définition admise de la NMR (1,4).

Objectifs secondaires

Analyse univariée par régression logistique

L'analyse univariée des facteurs suspectés d'être à risque de survenue de NMR est représentée dans le tableau 4.

Parmi les caractéristiques démographiques, l'âge ($p=0,005$), et le sexe féminin ($p=0,05$) étaient significativement associés avec la survenue d'une NMR, de même que les scores pronostiques à l'admission du patient (SOFA et IGS II, respectivement $p=0,001$ et $p=0,007$).

La présence d'une défaillance multiviscérale (définie par la présence d'au moins deux défaillances, $p=0,001$), d'un sepsis sévère ou d'un choc septique ($p=0,002$), le taux de lactates dans les 48 premières heures ($p=0,044$) présentaient également une association significative avec la survenue de NMR. De même, les durées de ventilation mécanique ($p=0,005$), de séjour en réanimation ($p=0,003$) et d'utilisation de catécholamines ($p=0,003$) ou d'aminosides ($p=0,017$) étaient corrélées à la présence d'une NMR.

Tableau 4 : Analyse des facteurs de risque suspectés de NMR chez les patients admis en service de Réanimation au CHU de Martinique entre mars et août 2015.

Facteurs étudiés	RC estimé [±] (IC 95%)*	p-value [°]
Sexe féminin	3,2 (1,0-10,5)	0,050
Age, années	1,06 (1,02-1,10)	0,005
Motif d'hospitalisation médical	3,9 (1,2-12,4)	0,022
Origine géographique		
Afro-caribéenne	0,44 (0,04-4,58)	0,496
Autre	1	-
Diabète	1,8 (0,5-7,0)	0,369
Consommation problématique d'alcool	0,2 (0,1-1,0)	0,050
Score IGS II ^α	1,08 (1,03-1,13)	0,001
Score SOFA ^α	1,3 (1,1-1,5)	0,007
Sepsis		
Sepsis sévère/choc septique	11,0 (2,5-48,5)	0,002
Sepsis non grave	1,8 (0,1-27,8)	0,662
Germe principal du sepsis (N=24)		
Bacille Gram négatif	3,5 (0,5-24,6)	0,208
Autres (Cocci Gram+, Autres types)	1	-
Défaillance multiviscérale [¥]	17,4 (3,3-91,5)	0,001
Lactatémie [°]	1,3 (1,0-1,6)	0,044
Durée de séjour, jours	1,2 (1,1-1,4)	0,003
Durée de ventilation mécanique, jours	1,2 (1,1-1,4)	0,005
Durée d'administration des traitements		
Corticoïdes, jours	1,2 (1,0-1,4)	0,101
Curares, jours	1,3 (0,9-1,9)	0,209
Catécholamines, jours	1,7 (1,2-2,3)	0,003
Aminosides, jours	1,7 (1,1-2,6)	0,017

[±] RC : Rapport de cotes ; *IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; [¥] présence d'au moins 2 défaillances viscérales parmi hémodynamique, respiratoire, rénale, hématologique, hépatique, coagulatoire ; [°] Lactatémie maximale dans les 48 premières heures, mmol/L ; [°] Seuil de significativité : $p < 0,05$

Analyse multivariée des facteurs associés présumés

L'analyse multivariée des facteurs suspectés d'être à risque de survenue de NMR est représentée Tableau 5.

Après analyse multivariée par régression logistique, le sexe féminin (RC 14,6 [2,0-105,2], $p=0,008$), le score SOFA dans les 24 premières heures d'admission (RC 1,3 [1,0-1,7], $p=0,029$) et la durée de VM (RC 1,3 [1,1-1,6], $p=0,004$) restent des facteurs de risque indépendants de survenue de NMR.

Un motif d'hospitalisation médical (admission en dehors d'un contexte de chirurgie urgente ou programmée, d'un polytraumatisme ou d'un traumatisme crânien) était également associé à un risque de survenue de NMR plus important en comparaison avec un motif d'admission chirurgical (RC 12,2 [1,8-80,5], $p=0,010$).

La qualité discriminative de ce modèle était de 0,9223.

Tableau 5 : Analyse des facteurs de risque de neuromyopathies de réanimation (NMR) chez les patients admis dans le service de Réanimation du CHU de Martinique entre mars et août 2015. Analyse multivariée par régression logistique. (Nb de patients chez qui NMR évalué=53)

Facteurs étudiés	RC ajusté [±] (IC 95%)*	p-value [°]
Sexe féminin	14,6 (2,0-105,2)	0,008
Motif d'hospitalisation médical	12,2 (1,8-80,5)	0,010
Score SOFA ^α	1,3 (1,0-1,7)	0,029
Durée de ventilation mécanique, jours	1,3 (1,1-1,6)	0,004
Qualité discriminante du modèle [°] (aire sous la courbe ROC = AUC)	0,9223	
Pour un seuil de signification : s=0,5	Sensibilité : 87,1% Spécificité : 81,8%	

[±] RC : Rapport de cotes (Odds-Ratio) ; *IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; ^α SOFA maximal dans les 24 premières heures ; [°] Seuil de significativité : p<0,05 ; [°] Test de Hosmer-Lemeshow : seuil significativité p<0,05 ; 0,7 ≤ AUC < 0,8 discrimination acceptable ; 0,8 ≤ AUC < 0,9 discrimination excellente ; 0,9 ≤ AUC ≤ 1 discrimination exceptionnelle (rare)

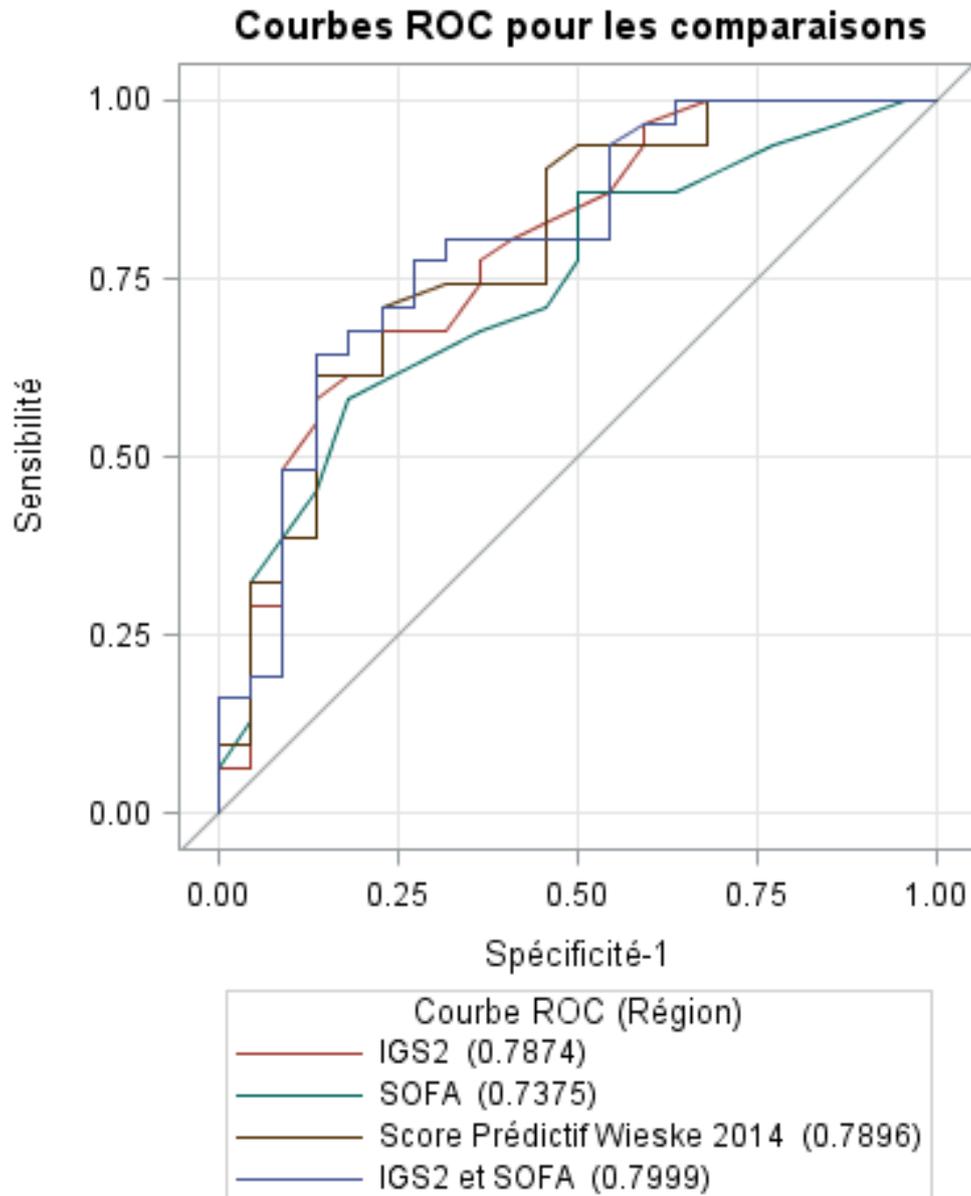
Performances statistiques du modèle prédictif de ICU-AW à la 48ème heure

La courbe ROC du modèle prédictif tel que décrit par Wieske *et al.* et appliqué à notre échantillon est représentée en figure 2, ainsi que celles obtenues à partir des scores SOFA et IGS II des 24 premières heures séparément puis de façon combinée.

L'analyse de la qualité discriminante de ces différents modèles pour la détection précoce de la survenue d'une NMR chez les patients admis dans le service de Réanimation du CHU de Martinique entre mars et août 2015 retrouve respectivement des aires sous la courbe (AUC) pour le modèle prédictif de Wieske, les scores IGS II, SOFA, puis IGS II et SOFA combinés de 0.7896, 0.7874, 0.7375 et 0.7999.

Le tableau 6 illustre les comparaisons des capacités prédictives des différents marqueurs potentiels pour la détection précoce de la NMR chez les patients admis dans le service de réanimation du CHU de Martinique entre mars et août 2015.

Figure 2: Analyse de la qualité discriminante de différents marqueurs potentiels pour la détection précoce de neuromyopathies de réanimation (NMR) chez les patients admis dans le service de réanimation du CHU de Martinique entre mars et août 2015. (N=63)



$0,7 \leq AUC < 0,8$ discrimination acceptable ; $0,8 \leq AUC < 0,9$ discrimination excellente ; $0,9 \leq AUC \leq 1$ discrimination exceptionnelle (rare).

IC 95% des AUC : IGS2 [0,66-0,91] SOFA [0,60-0,87] IGS2 et SOFA [0,67-0,92] Score Prédictif Wieske 2014 [0,66-0,92].

IGS2 et SOFA maximums dans les 24 premières heures ; score prédictif de la neuromyopathie de réanimation développé par l'équipe de Wieske et al. 2014 basé sur la lactatémie, l'âge et la prise d'un traitement par aminosides (24) et appliqué sur les données Martinique

Tableau 6 : Comparaison des capacités prédictives des différents marqueurs potentiels pour la détection précoce de neuromyopathies de réanimation (NMR) chez les patients admis dans le service de Réanimation du CHU de Martinique entre mars et août 2015. (N=63)

Modèles prédictifs comparés	p-value*
IGS2 vs IGS2+SOFA	0,4047
SOFA vs IGS2+SOFA	0,2465
Score prédictif Wieske 2014 vs IGS2+SOFA	0,8388

*seuil significativité $p < 0,05$

4. Discussion

Incidence de la NMR et comparaison avec les données disponibles

L'incidence de la neuromyopathie de réanimation varie de façon importante selon la population étudiée, la méthode et le moment choisis pour la mesure (32). En effet, les études se basant sur un diagnostic électrophysiologique retrouvent une incidence plus élevée de NMR que celles utilisant des critères cliniques.

Ainsi, des études observationnelles retrouvent :

- par cotation MRC, une incidence variant de 17% sur n=30 patients (33) à 25,5% sur n=95 et n=136 patients (4,34),
- par diagnostic électrophysiologique (ENMG), une incidence variant de 53,1% sur n=64 patients (35) à 58% sur n=50 patients (36).

Dans une étude prospective sur 61 patients de soins intensifs, Bednarik *et al.* retrouvaient une incidence de 27,9% de NMR cliniquement diagnostiquées contre 57,4% en utilisant des critères électromyographiques. De façon intéressante, parmi les patients diagnostiqués par électrophysiologie, seulement 49% présentaient une symptomatologie clinique entièrement évocatrice de NMR, 40% avaient des signes d'atteinte du premier motoneurone associés, et 11% étaient asymptomatiques (37).

Dans notre étude, l'incidence de la NMR, déterminée cliniquement via le score MRC est donc relativement élevée (49,2%) en comparaison à celles décrites dans les études épidémiologiques.

Ainsi, Hough CL *et al.* ont mené une étude monocentrique prospective pour évaluer la reproductibilité inter-observateur de la cotation MRC chez des patients de réanimation au sein d'un hôpital de Seattle, Washington (33). Dans cette étude possédant des critères d'inclusion et d'exclusion similaires à ceux de notre étude, la prévalence de la NMR était de 17% sur 30 patients testés cliniquement (135 patients inclus, 105 exclus). Nous observons dans notre étude une population plus âgée (âge 60,5 ans \pm 17,3 contre 49 ans \pm 15), avec une proportion féminine plus importante (41,3% contre 29% de femmes). Les motifs d'hospitalisation sont semblables (médicaux dans 52,4% et 56%, à noter cependant que Hough CL *et al.* identifient les hémorragies sous-arachnoïdiennes et les hémorragies sur rupture de varices œsophagiennes comme des motifs médicaux).

Dans l'étude de B. De Jonghe *et al.* le sexe féminin est un facteur identifié de NMR (4), pouvant en partie expliquer son incidence plus élevée chez les femmes dans notre étude (65,4%, n=17 contre 37,8% n=14 chez les hommes) (tableau 3).

En revanche, dans cette même étude (4), l'âge n'apparaît pas après régression logistique comme un facteur indépendant de survenue de NMR. Dans notre étude, l'incidence de la NMR semble être plus importante avec l'âge (50% et 45,5% d'incidence pour les tranches d'âge 40-60 ans, et 60-80 ans, respectivement et 75% après 79 ans) (tableau 3).

Recherche des facteurs associés à la NMR

Après analyse multivariée par régression logistique, notre étude met en évidence quatre facteurs indépendants associés avec la survenue d'une NMR.

Ainsi, le sexe féminin est un facteur indépendant de survenue déjà décrit par De Jonghe *et al.* (4), qui proposent comme hypothèse explicative la différence de force musculaire, entre hommes et femmes ou entre femmes ménopausées et femmes pré-ménopause ou ménopausées avec traitement hormonal substitutif. La prise d'un tel traitement n'a pas été à notre connaissance investiguée dans les études épidémiologiques concernant la survenue de NMR mais semble intéressante à rechercher comme éventuel facteur protecteur.

Un score SOFA élevé dans les 24 premières heures d'admission est un second facteur associé à la NMR. Ce score de gravité emploie des marqueurs simples de dysfonction d'organes (nombre de défaillances et leur sévérité) pour définir un score de sévérité chez les patients de réanimation et est corrélé chez ceux-ci (29) ou dans certains sous-groupes (sepsis sévère (38), pathologies cardiovasculaires (39), patients cirrhotiques (40), insuffisance rénale aiguë (41)) à la mortalité précoce. Ce score était avec l'IGS II calculés ici à la 24^{ème} heure. Il a en effet été montré

précédemment qu'un score SOFA élevé calculé précocement était corrélé à la survenue d'une NMR (37,42).

Un score SOFA élevé reflète, comme détaillé ci-dessus, la présence d'une défaillance multiviscérale (DMV). Dans notre étude la survenue d'une DMV au cours de l'hospitalisation apparaissant en analyse univariée associée à la NMR. En revanche cette association n'est pas retrouvée en analyse multivariée, probablement par manque de puissance statistique. En effet la durée de DMV et la sévérité des atteintes d'organes ont précédemment été rapportées comme facteurs associés à la NMR (4,37).

Il est à noter à ce propos que parmi les défaillances d'organes recherchées au cours du séjour en réanimation, nous n'avons pas recueilli la présence d'une encéphalopathie (c'est-à-dire d'une défaillance neurologique centrale globale, d'origine septique, ischémique, toxique ou encore médicamenteuse). Par ailleurs l'évaluation clinique d'une NMR ne peut être réalisée que chez des patients conscients et aptes à répondre aux consignes simples. Hors Garnacho-Montero *et al.* ont pu montrer sur un échantillon de 73 patients de réanimation admis en contexte septique une association indépendante entre la présence d'un coma (défini par un score de Glasgow <10/15 hors sédation) dans les 24^{ères} heures de la prise en charge et la survenue d'une neuropathie de réanimation objectivée électrophysiologiquement (15). De fait, l'exclusion des patients présentant une encéphalopathie persistante responsable d'une absence de retour à la conscience peut avoir réduit l'incidence de la NMR telle que recherchée dans notre échantillon. Par ailleurs, la non prise en compte de cette atteinte neurologique centrale dans la définition de la défaillance multiviscérale peut avoir atténué l'association entre ce dernier facteur et la survenue d'une NMR au cours du séjour.

Une durée prolongée de VM est un autre facteur indépendant retrouvé. Cette durée prolongée peut recouvrir deux réalités :

- Il a été démontré que la durée de VM avant le diagnostic était un facteur indépendant de survenue de NMR, suggérant un rôle de l'alitement prolongé causé par la pathologie aigüe et l'emploi de drogues sédatives (9). Il a de plus été mis en évidence dans une étude contrôlée chez 14 donneurs d'organes en état de mort encéphalique (cas) versus 8 patients ventilés mécaniquement durant seulement deux à trois heures dans le cadre d'une intervention chirurgicale pulmonaire (témoins) que l'association d'une VM de plus de 18 heures et d'une inactivité diaphragmatique complète entraînaient une atrophie myofibrillaire diaphragmatique plus marquée chez les cas que chez les sujets témoins. Ces résultats étaient associés à la présence de marqueurs d'une protéolyse diaphragmatique importante durant l'inactivité (surexpression tissulaire diaphragmatique d'ARN messagers codant pour l'atrogin-1 et MuRF-1, ubiquitine ligases du protéasome impliquées dans la cette protéolyse) (43).
- A l'inverse, la présence d'une NMR est un facteur prédictif de sevrage prolongé de la ventilation mécanique comme l'ont montré De Jonghe *et al.* dans l'analyse secondaire d'une étude de cohorte de 95 patients de réanimation (44).

Dans notre étude, la distinction entre le temps passé sous ventilation mécanique avant et après l'évaluation MRC n'a pas été prévue dans le protocole mais l'association retrouvée ici entre VM et NMR est possiblement due à ce lien réciproque identifié.

De façon intéressante, ces difficultés de sevrage d'origine neurologique ne semblent pas être le seul fait d'une atteinte de l'appareil respiratoire, comme le suggèrent les résultats d'une étude de Maher *et al.* (45) incluant des patients présentant des difficultés de sevrage ventilatoire suspectes d'être d'origine neurologique. Sur les 25 patients présentant une NMR électrophysiologique (identifiée par

un ENMG des quatre membres), une atteinte phrénique ou des muscles de la paroi thoraciques n'était mise en évidence que dans 56% (n=14) des cas.

Enfin, un motif d'hospitalisation médical (admissions en dehors d'un contexte de chirurgie urgente ou programmée, d'un polytraumatisme ou d'un traumatisme crânien) est également indépendamment associé à une incidence de NMR plus importante. Une part d'explication peut être liée au fait que parmi les patients chirurgicaux, les traumatisés crâniens et rachidiens les plus graves sont exclus par la présence fréquente de lésions neurologiques centrales pouvant interférer avec l'évaluation clinique d'une NMR. A l'inverse la population « médicale » ne présentant à priori pas de lésions traumatiques du système nerveux central (SNC) sera donc plus à risque d'être diagnostiquée d'une NMR. Cette incidence plus importante en population médicale n'est à notre connaissance pas décrite dans d'autres études épidémiologiques sur le sujet et peut être aussi liée en partie à la taille réduite de notre échantillon.

De façon notable, le temps d'utilisation de curares, d'aminosides, de catécholamines et de glucocorticoïdes n'est pas identifié comme facteur associé à la survenue d'une NMR dans notre population.

Validité externe d'un modèle prédictif de survenue de la NMR

L'aire sous la courbe (AUC) est un indice synthétique calculé pour les courbes ROC. Il correspond à la probabilité qu'un événement positif (survenue d'une NMR) soit classé comme positif par le test prédictif sur l'étendue des valeurs seuil possibles. Un modèle ayant une AUC

comprise entre 0,7 et 0,8 présente une discrimination acceptable, et au-delà de 0,8 une discrimination excellente.

Dans notre étude, le modèle prédictif 'IGS2+SOFA' présente la plus grande aire sous la courbe ROC et donc la meilleure capacité discriminante et prédictive vis-à-vis de la NMR. Cette différence est cependant non significative vis-à-vis des autres marqueurs prédictifs (score prédictif de Wieske, SOFA et IGS2 étudiés séparément).

Ainsi, la validation externe du score prédictif de Wieske est ici à priori non concluante. Cependant nos analyses sont basées sur les résultats intermédiaires de l'étude NERVIF et concernent un échantillon de 53 patients contre 212 dans l'étude de Wieske *et al* (24). Il est donc possible qu'un manque de puissance statistique puisse être à l'origine d'un défaut de différence prédictive.

5. Conclusion

Notre étude démontre que la neuromyopathie de réanimation concerne la moitié de l'échantillon étudié dans le service de réanimation polyvalente du CHUM durant la période d'inclusion.

Cette incidence élevée, quoique conforme à notre hypothèse de départ, est ici associée à des caractéristiques d'entrée en réanimation non modifiables (sexe féminin, motif d'hospitalisation médical) ou peu modifiables (score SOFA des 24 premières heures) mais aussi à la durée de ventilation mécanique. A la fois facteur favorisant et conséquence de la NMR, cette ventilation mécanique prolongée peut être réduite en optimisant l'usage des drogues sédatives et analgésiques. Cela passe par exemple par l'utilisation de protocoles de titration de sédation et d'analgésie comme mis en place dans le service (28).

De nouvelles pistes thérapeutiques émergent pour réduire l'incidence de la NMR. On recense ainsi actuellement sur le registre *Clinicaltrials.gov* au moins huit études prospectives randomisées en

cours, évaluant le bénéfice de protocoles de soins incluant une mobilisation active ou passive précoce, couplée ou non à des procédés d'électrostimulation neuromusculaire pour prévenir ou traiter la survenue de la neuromyopathie de réanimation (25–32).

6. Références bibliographiques

1. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, *et al.* A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.* oct 2009;37(10 Suppl):S299-308.
2. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med.* 24 avr 2014;370(17):1626-35.
3. Compston A. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain.* 1 oct 2010;133(10):2838-44.
4. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, *et al.* Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 11 déc 2002;288(22):2859-67.
5. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res.* 1 janv 2014;9(1):101-10.
6. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 5 janv 1986;49(5):563-73.
7. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol.* 1 mars 2003;547(Pt 2):555-66.
8. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve.* juin 1997;20(6):665-73.
9. Dejonghe B, Sharshar T, Raphael J. Neuromyopathies de réanimation. *Réanimation.* juill 2004;13(5):355-61.

10. Lacomis D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: review and update. *J Clin Neuromuscul Dis.* juin 2011;12(4):197-218.
11. de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Coul DA Op de, *et al.* Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med.* déc 2001;29(12):2281-6.
12. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, *et al.* Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2007;175(5):480-9.
13. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, *et al.* Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis.* août 1992;146(2):517-9.
14. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, *et al.* Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(1):R11.
15. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, *et al.* Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* août 2001;27(8):1288-96.
16. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol (Berl).* juill 2003;106(1):75-82.
17. Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* déc 2010;1(2):147-57.
18. Callahan LA, Supinski GS. Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress. *Crit Care.* 3 mai 2014;18(3):R88.

19. 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.* 15 août 2014;190(4):410-20.
20. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, *et al.* Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med.* avr 2003;31(4):1012-6.
21. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, *et al.* One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 20 févr 2003;348(8):683-93.
22. Rudis MI, Guslits BJ, Peterson EL, Hathaway SJ, Angus E, Beis S, *et al.* Economic impact of prolonged motor weakness complicating neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Crit Care Med.* oct 1996;24(10):1749-56.
23. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, Filatov G, Glass JD, Khan J, *et al.* Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest.* 1 mai 2009;119(5):1150-8.
24. Wieske L, Witteveen E, Verhamme C, Dettling-Ihnenfeldt DS, van der Schaaf M, Schultz MJ, *et al.* Early prediction of intensive care unit-acquired weakness using easily available parameters: a prospective observational study. *PLoS One.* 2014;9(10):e111259.
25. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J.* 1 mai 1957;2(5):200-15.
26. 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.* janv 2012;45(1):18-25.
27. 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.* nov 1991;14(11):1103-9.

28. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 22 juin 1974;2(5920):656-9.
29. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, *et al.* Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on « sepsis-related problems » of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* nov 1998;26(11):1793-800.
30. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A: Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet* 2:741 - ResearchGate [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: http://www.researchgate.net/publication/17049184_Le_Gall_JR_Loirat_P_Alperovitch_A_Simplified_acute_physiological_score_for_intensive_care_patients._Lancet_2741
31. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* mai 2006;34(5):1297-310.
32. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* oct 2011;10(10):931-41.
33. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care.* 2011;15(1):R43.
34. 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.* 1 août 2008;178(3):261-8.
35. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* févr 2005;33(2):349-54.
36. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA.* 18 oct 1995;274(15):1221-5.

37. Bednarík J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol.* mars 2005;252(3):343-51.
38. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* mai 2009;37(5):1649-54.
39. Janssens U, Dujardin R, Graf J, Lepper W, Ortlepp J, Merx M, *et al.* Value of SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score and total maximum SOFA score in 812 patients with acute cardiovascular disorders. *Crit Care.* 2001;5(Suppl 1):P225.
40. Artru F, Louvet A. Admission des patients cirrhotiques en réanimation : le score de Child-Pugh est-il un outil pertinent ? *Réanimation.* 1 juin 2015;24(4):389-97.
41. Chang C-H, Fan P-C, Chang M-Y, Tian Y-C, Hung C-C, Fang J-T, *et al.* Acute Kidney Injury Enhances Outcome Prediction Ability of Sequential Organ Failure Assessment Score in Critically Ill Patients. *PLoS ONE.* 3 oct 2014;9(10):e109649.
42. Witteveen E, Wieske L, Verhamme C, Van der Poll T, Schaik IV, Schultz M, *et al.* Increased early systemic inflammation in patients with ICU-acquired weakness. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 1):P472.
43. 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.* 27 mars 2008;358(13):1327-35.
44. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 1 juin 2004;30(6):1117-21.
45. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton CF. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med.* sept 1995;21(9):737-43.
46. Centre Hospitalier Régional d'Orléans. Early Rehabilitation Combining Daily Electrical Muscle Stimulation and Early Bedside Cycling Exercise, Compared to Early Standard Rehabilitation. A Randomized, Assessor-blinded, Single-center Study in Intensive Care Patients. In *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda

(MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2015 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02185989> NLM Identifier:NCT02185989.

47. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine. Phase 1 Study of Electric Acupuncture for ICU-acquired Weakness in Mechanical Ventilation Patients With Sepsis/Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2015 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02204215> NLM Identifier:NCT02204215.

48. University Hospital, Angers. Prospective, Multi-center Trial to Assess the Impact of Early Mobilization on Mechanical Ventilation Duration in Intubated Critically Ill Patients (EarlyMob). In ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2015 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520193> NLM Identifier:NCT02520193.

49. University of Maryland. Rehabilitation, NMES and High Protein to Reduce Post ICU Syndrome in the Elderly. In ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2015 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02509520> NLM Identifier:NCT02509520.

50. University of Kentucky. Effect of Treatment With the Niveus Medical Muscle Stimulation System 110 on Quadriceps Strength In Mechanically Ventilated Patients. In ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2015 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247895> NLM Identifier: NCT02247895.

51. University of Athens. Electrical Muscle Stimulation (EMS), a Preventive and Therapeutic Tool for Critical Illness Polyneuromyopathy (CIPNM)- A Randomized Controlled Parallel Intervention Trial. In ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2015 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00882830> NLM Identifier:NCT00882830.

52. University of Athens. The Role of Neuromuscular Electrical Stimulation as a Tool for Post ICU Rehabilitation. In ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2015 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717833> NLM Identifier:NCT01717833.

7. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs 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 dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

8. Annexes

Annexe n°1 : Feuille d'inclusion avec score MRC



NERVIF
Version n° 1.0 du 16 avril 2015



***EPIDEMIOLOGIE DE LA NEUROMYOPATHIE DE REANIMATION A FORT-DE-FRANCE:
INCIDENCE, FACTEURS FAVORISANTS, ET VALIDATION EXTERNE D'UN
SCORE PREDICTIF (NERVIF)***

Critères d'inclusion :

- âge \geq 18 ans
- première admission sur la période de temps étudiée
- Ventilation mécanique prévisible \geq 48h

Critères d'exclusion :

- âge $<$ 18 ans
- pathologie neurologique ou neuromusculaire pré existante (AVC, SEP, neuropathie périphérique, myasthénie...)
- Admission pour un motif neurologique pouvant interférer avec l'évaluation d'un déficit neurologique lié à une NMR(SGBarré, AVC, lésions médullaires, du tronc cérébral ou bi-hémisphériques),
- ACR
- statut fonctionnel pauvre avant l'admission (score de Rankin modifié \geq 4)
(= Handicap modérément sévère : marche ET gestes quotidiens impossibles sans aide)
- Ventilation mécanique \leq 48h

Numéro d'inclusion :

1) A l'admission en réanimation :

- Date d'entrée en réanimation :
- Date d'inclusion :



- Motif d'hospitalisation : Chirurgical/ Médical (entourer)
- Score IGS2 et SOFA maximum des 24 1ères heures :
- Age :
- Sexe :
- Origine ethnique : Afro-caribéenne, caucasienne, autre (entourer)
- Comorbidités : Diabète (DID, DNIR, DIR) O/N
- Lactatémie maximum dans les 48 1ères heures

2) Durant le séjour en réanimation :

Défaillances :

- Neuromyopathie de réanimation (score MRC <48) O/N
- Si oui, sévère ? (MRC total<24) O/N
- (à faire coter par les kinés sur feuille N°3 **dans les 24h suivant le réveil** du patient, réveil= patient apte à suivre un ordre verbal)

- Hémodynamique : utilisation d'amines O / N
- Respiratoire : VNI ou P/F < 200: O / N

- Rénal :
- Diurèse horaire < 0,3mL/Kg/Heure ou Créatinine x 3 ou dialyse O / N

- Hématologique : Atteinte d'une lignée (GB<4000, Hb<7g/dL, Plq<50 G/L, transfusion) O / N

- Hépatique : Cytolyse >10N et TP<50% O / N

- Coagulateur: TP<50% et/ou TCA>1,5N O / N

Autres événements :

- durée de ventilation mécanique (jours) :
- durée de séjour en réanimation (jours) :
- sepsis : O / N
 - Dont sepsis grave : O/ N
 - Dont choc septique : O/ N
 - Germe principal :
- nombres de jours d'utilisation de :
 - Curares :
 - Corticoïdes (dont HSHC) :
 - Aminosides :
 - Catécholamines :

3) A la sortie du service de réanimation :

- Date de sortie de réanimation :
- Décès dans le service O/ N

Cotation du déficit musculaire selon le score MRC

5 = force normale
 4 = mouvement contregravité et résistance
 3 = mouvement contregravité *Date de l'évaluation : / / 2015*
 2 = mouvement insuffisant pour vaincre la gravité
 1 = contraction sans mouvement (non évaluable sur flexion de hanche)
 0 = pas de contraction

Membres supérieurs	Droit	Gauche
Abducteurs de l'épaule,	/5	/5
Fléchisseurs du coude	/5	/5
Fléchisseurs dorsaux des poignets,	/5	/5
Membres inférieurs	Droit	Gauche
Fléchisseurs de hanche,	/5	/5
Extenseurs du genou,	/5	/5
Fléchisseurs dorsaux de la cheville	/5	/5

Annexe n°2 : Score SOFA (Score de Défaillance Organique)

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ / FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 ³ /mm ³	≤ 150 10 ³ /mm ³	≤ 100 10 ³ /mm ³	≤ 50 10 ³ /mm ³	≤ 20 10 ³ /mm ³
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	MAP < 70 mm Hg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Syst. Nerveux Cent. GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour

Organe	0	1	2	3	4
Respiratoire	20%	27%	32%	46%	64%
Cardiovasculaire	22%	32%	55%	55%	55%
Coagulation	35%	35%	35%	64%	64%
Système nerveux	26%	35%	46%	56%	70%
Foie	32%	34%	50%	53%	56%
Rénal	25%	40%	46%	56%	64%

Mortalité, en % selon le score et l'organe atteint (1643 malades)

D'après : Vincent JL *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710

Annexe n°3: Score IGSII

Calcul de l'IGS II				
Mis à jour le 16/04/2012				
Entrez les paramètres de de votre patient : <i>(les paramètres sont colligés dans les 24H suivant l'admission en USI) (Voir les définitions des variables)</i>				
Âge <input type="radio"/> < 40 <input type="radio"/> 40 à 59 <input type="radio"/> 60 à 69 <input type="radio"/> 70 à 74 <input type="radio"/> 75 à 79 <input type="radio"/> > ou = à 80 <input type="text" value="0"/>	Fréquence cardiaque (b/min) <input type="radio"/> < 40 <input type="radio"/> 40-69 <input type="radio"/> 70-119 <input type="radio"/> 120-159 <input type="radio"/> > ou = à 160 <input type="text" value="0"/>	Pression artérielle systolique <input type="radio"/> < 70 mmHg <input type="radio"/> 70 - 99 mmHg <input type="radio"/> 100 - 199 mmHg <input type="radio"/> > ou = à 200 mmHg <input type="text" value="0"/>	Température centrale <input type="radio"/> < 39 °C <input type="radio"/> > ou = à 39 °C <input type="text" value="0"/>	Rapport PaO₂/FIO₂ (mmHg) <i>Si sous VA ou sous CPAP</i> <input type="radio"/> < 100 <input type="radio"/> 100 - 199 <input type="radio"/> > ou = à 200 <input type="text" value="0"/>
Diurèse (L/24 h) <input type="radio"/> < 0,5 L <input type="radio"/> 0,5 à 0,999 L <input type="radio"/> > ou = à 1L <input type="text" value="0"/>	Urée sanguine <input type="radio"/> < 10 mmol/l <input type="radio"/> 10 à 29,9 mmol/l <input type="radio"/> > ou = à 30 mmol/l ou <input type="radio"/> < à 0,6 g/l <input type="radio"/> 0,6 à 1,79 g/l <input type="radio"/> > ou = à 1,8 g/l <input type="text" value="0"/>	Leucocytes <input type="radio"/> < 1.000 / mm ³ <input type="radio"/> 1000 à 19.000 / mm ³ <input type="radio"/> > ou = à 20.000/ mm ³ <input type="text" value="0"/>	Kaliémie <input type="radio"/> < 3 mmol/l <input type="radio"/> 3 à 4,9 mmo/l <input type="radio"/> > ou = à 5 mmol/l <input type="text" value="0"/>	Natrémie <input type="radio"/> < 125 mmol/l <input type="radio"/> 125 à 144 mmol/l <input type="radio"/> > ou = à 145 mmol/l <input type="text" value="0"/>
HCO₃⁻ <input type="radio"/> < 15 mmol/l <input type="radio"/> 15 à 19 mmol/l <input type="radio"/> > ou = à 20 mmol/l <input type="text" value="0"/>	Bilirubine (si ictère) <input type="radio"/> < 68,4 micromol/l <input type="radio"/> 68,4 à 102,5 micromol/l <input type="radio"/> > 102,6 micromol/l ou <input type="radio"/> < à 40 mg/l <input type="radio"/> 40 à 59,9 mg/l <input type="radio"/> > ou = à 60 mg/l <input type="text" value="0"/>	Glasgow (points) <i>Déterminer ce nombre</i> <input type="radio"/> < à 6 <input type="radio"/> 6 - 8 <input type="radio"/> 9 - 10 <input type="radio"/> 11 - 13 <input type="radio"/> 14 - 15 <input type="text" value="0"/>	Maladies chroniques <input type="radio"/> Aucune <input type="radio"/> SIDA <input type="radio"/> Hématopathies malignes <input type="radio"/> Cancers métastasés <input type="text" value="0"/>	Type d'admission <input type="radio"/> Chirurgie programmée <input type="radio"/> Médecine <input type="radio"/> Chirurgie urgente <input type="text" value="0"/>
IGS II : <input type="text" value="0"/>				<input type="button" value="Effacer"/>
Mortalité Prédite : <input type="text" value="0"/> %				
Logit = <input type="text" value="0"/> $\text{Logit} = -7,7631 + 0,0737 * \text{IGS} + 0,9971 * \ln(\text{IGS} + 1)$ $\text{Probabilité} = \frac{e(\text{Logit})}{1 + e(\text{Logit})}$				

<http://www.srlf.org/mediatheque/management/scores/igs2/calcul-de-l-igs-ii.r.phtml>

D'après: Le Gall J, Loirat P, Alperovitch A. Simplified Acute Physiological Score for intensive care patients. Lancet 1983 ; 2 : 741

Annexe n°4: Score APACHE IV

APACHE		IV		Calculator	
APACHE is a registered trademark of Corner Corporation, Kansas City, Missouri, USA					
Non-CABG Patients only					
<ul style="list-style-type: none"> • Enter the lowest and the highest values for the physiologic parameter • Use the worse values during the 24 hour period 					
Select the Units:		<input checked="" type="radio"/> Conventional Units <input type="radio"/> International Units (SI)			
		Lowest Highest		Lowest Highest	
Temperature	<input type="text"/> <input type="text"/>	Sodium (mmol/L)	<input type="text"/> <input type="text"/>		
Systolic B/P (mm Hg):	<input type="text"/> <input type="text"/>	Glucose	<input type="text"/> <input type="text"/>		
Diastolic B/P (mm Hg):	<input type="text"/> <input type="text"/>	Creatinine	<input type="text"/> <input type="text"/>		
Heart Rate (/m):	<input type="text"/> <input type="text"/>	BUN	<input type="text"/> <input type="text"/>		
Respiratory Rate (/m):	<input type="text"/> <input type="text"/>	Urine (ml/24hrs)	Output	<input type="text"/>	
Altitude above sea level:	<input type="text"/> 0	Albumin	<input type="text"/>		
Fio2 (%):	<input type="text"/>	Bilirubin	<input type="text"/>		
PH:	<input type="text"/>	HCT (%)	<input type="text"/> <input type="text"/>		
PO2:	<input type="text"/>	WBC ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/>		
PCO2:	<input type="text"/>				
Glasgow Coma Score					
Check only if unable to obtain GCS due to Meds, anesthesia, or sedation <input type="checkbox"/>					
Eye Opening		Verbal Response		Motor Response	
<input type="radio"/> spontaneous	<input type="radio"/> to speech	<input type="radio"/> to pain	<input type="radio"/> absent	<input type="radio"/> obeys	<input type="radio"/> localizes pain
<input type="radio"/> absent				<input type="radio"/> withdraws (flexion)	<input type="radio"/> decorticate (flexion) rigidity
				<input type="radio"/> decerebrate (extension) rigidity	<input type="radio"/> absent

Glasgow Coma Score= <input type="text"/>	
Age (years) <input type="text"/>	
Chronic Health Condition	
CRF/HD (used for APS) <input type="checkbox"/>	Metastatic Cancer <input type="checkbox"/>
AIDS <input type="checkbox"/>	Leukemia/Multiple Myeloma <input type="checkbox"/>
Hepatic Failure <input type="checkbox"/>	Immunosuppression <input type="checkbox"/>
Lymphoma <input type="checkbox"/>	Cirrhosis <input type="checkbox"/>
ICU Admission Information	
Admitted from:	<input type="text" value="Other"/>
Pre ICU LOS (days)	<input type="text"/>
Emergency Surgery	<input type="checkbox"/>
Readmission	<input type="checkbox"/>
Ventilated at any time (first 24 hrs)	<input type="checkbox"/>
Admitting Diagnosis	
<input type="text" value="None/Not Available"/>	
If Dx Acute MI:	Thrombolytic Therapy: <input type="checkbox"/>
<input type="button" value="Reset"/>	
APACHE IV Score	<input type="text"/>
APS Score	<input type="text"/>
Logit	<input type="text"/>
APACHE Disease Mapping Code	<input type="text"/>
Predicted Mortality Rate	<input type="text"/>
Predicted ICU LOS	<input type="text"/>
Programmed by Mazen Kherallah, MD, FCCP	

Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med. 2006 May;34(5):1297-310

Annexe n°5: Score de Rankin modifié

Degré de handicap	Score
I Pas de symptômes	0
I Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles	1
I Handicap léger : incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne	2
I Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance	3
I Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux	4
I Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants	5

D'après: Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. Scott Med J. 1 mai 1957;2(5):200-15

Annexe n°6 : Echelle de RAMSAY

1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponses aux stimulations nociceptives

D'après: Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974 Jun 22;2(5920):656-9

Annexe n°7: Echelle de cotation MRC

5	Force normale
4	Capacité de lutter contre la pesanteur et contre une résistance <ul style="list-style-type: none"> • 4 + résistance forte • 4 résistance modérée • 4 -résistance légère
3	Capacité de lutter contre la pesanteur mais non contre une résistance
2	Possibilité de mouvement, une fois éliminée la pesanteur
1	Ebauche de mouvement, contraction musculaire
0	Aucun mouvement = plégie

D'après: Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii)

Annexe n°8: Feuille de calcul issue du modèle prédictif développé par Wieske et al.

Early prediction of Intensive Care Unit–acquired weakness using easily available parameters			
Luuk Wieske, Esther Witteveen, Camiel Verhamme, Daniela S. Dettling-Ihnenfeldt, Marike van der Schaaf, Marcus J. Schultz, Ivo N. van Schaik and Janneke Horn			
PLOS One			
Supplemental information 2			
Prediction model calculator			
spreadsheet calculator enabling calculation of predicted probabilities			
fill in the 3 predicting covariates for a patient in the blue section to obtain the predicted probability			
predicting covariates	value	remarks	range
age	50	fill in age in years	19-91
highest lactate in the first 48 hours*	3,65	fill in highest lactate in mmol/L	0,7-26,5
treatment with any aminoglycoside in the first 48 hours	1	fill in 1 for yes and 0 for no	
logodds	0,18556		
predicted probability for developing ICU-AW†	0,55		
*: lactate levels transformed using the natural logarithm are used in the prediction model			
†: calculations are based on regression coefficients adjusted for overfitting using a uniform shrinkage factor			
regression coefficients of prediction model			
intercept	-2,7763		
age	0,0226		
highest lactate in first 48 hours	0,7794		
treatment with any aminoglycoside	1,0115		
uniform shrinkage factor (i.e. calibration slope)	0,9398		
Corresponding author:			
Email: L.Wieske@amc.uva.nl			

D'après Wieske L, Witteveen E, Verhamme C, Dettling-Ihnenfeldt DS, van der Schaaf M, Schultz MJ, *et al.* Early prediction of intensive care unit-acquired weakness using easily available parameters: a prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e111259.

Dans l'exemple illustré ici,

pour un patient de 50 ans (age value : 50), avec une lactatémie maximale dans les 48^{ères} heures de 3,65 mmol/l (highest lactate in the first 48 hours : 3,65) et ayant reçu un traitement par aminosides dans les 48^{ères} heures (treatment with any aminoglycoside in the first 48 hours : 1), la probabilité estimée de survenue d'une NMR est de 55% (predicted probability for developing ICU-AW : 0.55)

Annexe n°9 : Document d'information remis aux patients



NERVIF
Version n° 1.0 du 16 avril 2015



Ce document d'information a été conçu et rédigé à partir de la version 2.0 du 01/09/2011 du document type de la DIRC Sud-Ouest Outre Mer

**EPIDEMIOLOGIE DE LA NEUROMYOPATHIE DE REANIMATION
A FORT-DE-FRANCE : INCIDENCE, FACTEURS FAVORISANTS ET VALIDATION
EXTERNE D'UN SCORE PREDICTIF**

DOCUMENT D'INFORMATION

Etude NERVIF 1

Code 15/E/12

Version n°1.1

Gestionnaire de la recherche : CHU de Martinique

Personne qui dirige et surveille la recherche : Docteur Cyrille CHABARTIER

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche visant à évaluer les soins courants dont le CHU de Martinique est le gestionnaire. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation à cette recherche est entièrement volontaire et vous avez le droit de vous opposer à y participer. Dans ce cas-là, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

La neuromyopathie de réanimation est une pathologie qui atteint 25 à 100% des patients de réanimation, et qui se traduit par une diminution importante de la force motrice. Les mécanismes qui conduisent à son apparition sont complexes et encore mal élucidés.

La neuromyopathie de réanimation peut entraîner une diminution temporaire ou permanente de l'autonomie, et prolonger le séjour en réanimation ou à l'hôpital.

La recherche à laquelle vous participez a pour but de mieux connaître cette maladie, de mieux cerner les facteurs contribuant à son apparition.

Quel est l'objectif de cette recherche?

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la proportion de patients atteints de cette pathologie en réanimation polyvalente au CHU de Martinique.

Les autres objectifs sont d'identifier les facteurs participant à son apparition, et de valider un score permettant de prédire sa survenue.

Comment va se dérouler cette recherche?

Cette recherche durera environ 9 mois dans le service de réanimation du CHU de Martinique, le but étant d'obtenir au moins 200 patients dans l'étude.

Les données concernant le séjour en réanimation seront recueillies. Les patients suspects de présenter une neuromyopathie bénéficieront d'une évaluation de la force motrice à l'aide d'un test clinique réalisé en pratique courante (score MRC).

Qui peut participer ?

Les patients majeurs, admis pour la première fois en réanimation sur la période étudiée, et ayant bénéficié de ventilation artificielle pendant 48h pourront être recrutés pour l'étude.

Les patients ayant des antécédents de pathologies du système nerveux ou musculaire, ou hospitalisés pour ces mêmes raisons ne pourront pas être inclus dans l'étude. Il en est de même pour ceux hospitalisés pour un arrêt cardiorespiratoire, ou ceux qui étaient alités en permanence à la maison.

Que vous demandera-t-on ?

Cette étude est observationnelle. Aucun examen médical ne vous sera demandé après votre séjour en réanimation. Les renseignements nécessaires seront extraits de votre dossier médical, de manière anonyme.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire en dehors de ceux réalisés à tous les patients de réanimation. Donc aucun inconvénient n'est attendu de par cette étude.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale ?

Cette étude n'aura aucune influence sur la prise en charge médicale habituelle.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez ne pas y participer ou vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHU de Martinique vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales vous concernant *et les données démographiques* seront transmises au CHU de Martinique ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Martinique.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi relative à la politique de santé publique :

- cette recherche a obtenu un avis du Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outremer III le 27 Mai 2015,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

S'agissant d'une recherche visant à évaluer les soins courants, un accord oral vous sera demandé pour votre participation mais votre consentement écrit ne sera pas recueilli. Après avoir lu ce document d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez.

L'ensemble de l'équipe des médecins participant à cette étude vous remercie.

Signature du médecin : (Nom, Prénom)

NOTICE D'INFORMATION A REMETTRE AU PARTICIPANT

Annexe n°10 : Avis du comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre Mer III



NERVIF
Version n° 1.0 du 16 avril 2015



COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Professeur Emmanuel CUNY

CHU de Martinique
Véronique ERDUAL
DRCI
Hôpital Pierre Zobda Quitman
CS 90631
97261 Fort de France cedex

Bordeaux, le 16 juin 2015.

Réf. CPP : DC 2015/80
Vos réf. : demande d'avis cadre réglementaire étude NERVIF.

En date du 27 MAI 2015, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le CPP Sud-Ouest et Outre Mer III a examiné la **demande de cadre réglementaire** d'un projet de recherche intitulé :

**" EPIDEMIOLOGIE DE LA NEUROMYOPATHIE DE REANIMATION A FORT-DE-FRANCE :
INCIDENCE, FACTEURS FAVORISANTS ET VALIDATION EXTERNE D'UN SCORE PREDICTIF. "**

Le projet est une étude observationnelle, monocentrique, prospective et descriptive sur un recueil de données permettant une étude épidémiologique. La recherche est hors du champ des dispositions du code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et les soins courants.

Pour le Comité et le Président

Le Secrétaire général

Dr Roland-Igor GALPERINE

Annexe n°11 : Avis du comité national de l'informatique et des libertés

CNIL
 8 rue de Vivienne - 75003 PARIS cedex 02
 T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00
www.cnil.fr

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

1884072 v 0

du 28 août 2015

Monsieur ESTIENNE Nicolas
 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
 MARTINIQUE
 HOPITAL PIERRE ZOBDA QUITMAN
 CS 90632 - LA MEYNARD
 97261 FORT DE FRANCE CEDEX

A LIRE IMPERATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr

Organisme déclarant

Nom : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE MARTINIQUE

Service : DIRECTION GENERALE

Adresse : HOPITAL PIERRE ZOBDA QUITMAN CS 90632 - LA MEYNARD

Code postal : 97261

Ville : FORT DE FRANCE CEDEX

N° SIREN ou SIRET :

200034528 00014

Code NAF ou APE :

8610Z

Tél. : 05 96 55 23 10

Fax : 05 96 75 84 00

Traitement déclaré

Finalité : MESURER L'INCIDENCE DE LA NEUROMYOPATHIE DE REANIMATION DANS LE SERVICE DE REANIMATION DU CHU DE MARTINIQUE : ETUDE NERVIF DR ABGRALL GUENOLE

Fait à Paris, le 28 août 2015
 Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN
 Présidente

Annexe n°12 : Attestation d'assurance



NERVIF
Version n° 1.0 du 16 avril 2015



ATTESTATION D'ASSURANCE

délivrée au CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE MARTINIQUE

Par le présent document, le cabinet BEAH, mandataire gestionnaire pour le compte de la Compagnie **AmTrust International Underwriters Ltd.** atteste que le Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France a souscrit un contrat de responsabilité N° **FROMM 1301845** qui certifie que l'ensemble des trois hôpitaux (CH de Mangot-Vulcin, CH de Trinité et CHU de Fort-de-France) sont garantis pour l'ensemble de leurs responsabilités générales et professionnelles, conformément aux articles L 1142-2 du Code de la santé publique et L 251-1 du Code des assurances.

Le contrat garantit les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile ou administrative que le Centre hospitalier peut encourir, à raison des dommages corporels ou matériels pouvant résulter de préjudices causés aux tiers.

La présente attestation est délivrée pour le compte de **AmTrust International Underwriters Ltd.** et ne peut l'engager au-delà des clauses, limites et conditions du contrat précité auquel elle se réfère.

La présente attestation est valable jusqu'au 31 Décembre 2015.

Fait à Besançon, pour valoir ce que de droit, le 13 janvier 2015.

Pour la SAS BEAH, son Directeur Général,



Annexe n°13 : Autorisation d'imprimatur

UNIVERSITE DES ANTILLES FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

DEMANDE D'IMPRIMATUR

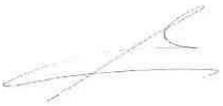
Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Spécialité Médecine Générale - Médecine Spécialisée)

Présentée par : M ABGRALL Gwénéolé
Né(e) le 25/03/1987.....à LONGJUMEAU
Département Essonne (91).....Pays : France.....

Et intitulé :
EPIDEMIOLOGIE DE LA NEUROMYOPATHIE DE REANIMATION A FORT-DE-FRANCE : INCIDENCE, FACTEURS FAVORISANTS, ET VALIDATION EXTERNE D'UN SCORE PREDICTIF (NERVIF).....

Jury proposé

Président : Mme le Professeur Annie LANNUZEL
Juges : Mme ou M le Professeur Philippe CABRE
Mme ou M le Professeur Guillaume THIERY
Mme ou M le Professeur Ruddy VALENTINO
Mme ou M le Professeur Cyrille CHABARTIER

<p>Vu Pointe-À-Pitre, le 05/10/2015 Le Président de Thèse</p>  <p>Professeur Annie LANNUZEL</p>	<p>Pour accord Pointe-À-Pitre, le 06/10/2015 Le Doyen de la Faculté de Médecine</p>  <p>Professeur Raymond CESAIRE</p>
<p>AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</p> <p>Pointe-À-Pitre, le 05/10/2015</p> <p>Le président de l'Université des Antilles et de la Guyane</p>  <p>Corinne MENCE-CASTER</p>	

(1) Cet imprimé doit être obligatoirement dactylographié

ABGRALL

GWENOLE

Sujet de la thèse : Epidémiologie de la neuromyopathie de réanimation à Fort-de-France : Incidence, facteurs favorisants et validation externe d'un score prédictif (étude NERVIF)

Thèse : Médecine - Université des Antilles et de la Guyane - Année 2015

MOTS-CLES : Neuromyopathie de réanimation, incidence, facteurs favorisants, ventilation mécanique, SOFA, sexe féminin, score prédictif, MRC, Fort-de-France

INTRODUCTION :

La NMR est un facteur de morbidité précoce, de mortalité et de handicap à long terme. L'objectif était de déterminer son incidence dans le service de réanimation polyvalente de Fort-de-France. Les objectifs secondaires étaient d'identifier ses facteurs favorisant et de tester la validité externe d'un modèle prédictif de sa survenue.

METHODE :

Etude observationnelle, prospective, dans le service de réanimation de Fort-de-France. La population étudiée comprenait tous les patients majeurs, hospitalisés pour la 1^{ère} fois dans le service durant la période d'étude dont la durée de ventilation mécanique prévisible était de ≥ 48 h. Etaient exclus les patients présentant ou étant admis pour des pathologies neurologiques interférant avec l'évaluation d'un déficit, ou ayant un score RANKIN ≥ 2 , les ACR. Le diagnostic de NMR était posé par un score MRC < 48 . Les facteurs de risque supposés étaient recueillis et testés statistiquement, la courbe ROC du modèle prédictif était comparée à celles des scores SOFA et IGSII des 24 1^{ères} heures.

RESULTATS :

L'étude a recensé 190 patients consécutifs, dont 63 inclus sur la période du 30/03/15 au 31/08/15. L'incidence de la NMR dans l'échantillon était de 49.2%, et de 17.5% pour les NMR sévères.

Les facteurs associés à la survenue d'une NMR étaient après analyse multivariée le sexe féminin (RC 14.6 IC [2.0-10.2] $p=0.008$), un motif médical d'admission (RC 12.2 IC [1.8-80.5] $p=0.01$), le score SOFA des 24^{ères} heures (RC 1.3 IC [1.0-1.7] $p=0.029$) et la durée de ventilation mécanique (RC 1.3 IC [1.1-1.6] $p=0.004$). L'AUC-ROC du modèle prédictif, des scores SOFA et IGSII seuls puis combinés étaient respectivement de 0.7896, 0.7375, 0.7874, et 0.7999

DISCUSSION :

Notre étude montre que la NMR touche la moitié des patients au cours de leur séjour en réanimation, en particulier les femmes, les patients admis pour motif médical et s'associe à une durée de VM plus élevée.

JURY :

- Présidente : Professeur LANNUZEL Annie
- Juges : Professeur CABRE Philippe
Professeur THIERY Guillaume
Docteur VALENTINO Ruddy
Docteur CHABARTIER Cyrille Directeur de Thèse