



HAL
open science

FIBER : diagnostic d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post-réanimation : mesure par échographie musculaire

Cédric Préaubert

► **To cite this version:**

Cédric Préaubert. FIBER : diagnostic d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post-réanimation : mesure par échographie musculaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03468973

HAL Id: dumas-03468973

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03468973>

Submitted on 7 Dec 2021

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2020

FIBER : DIAGNOSTIC D'UN SYNDROME DE FAIBLESSE NEUROMUSCULAIRE POST-REANIMATION : MESURE PAR ECHOGRAPHIE MUSCULAIRE

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PREAUBERT Cédric

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
le 15/04/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Jean François PAYEN

Membres :

M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Professeur Pierre BOUZAT

M. le Docteur Adrien CUISINIER, directeur de thèse

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUETET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-François Payen,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de m'avoir accordé votre confiance pendant mon internat. Merci de votre écoute et de votre soutien tout au long de ce parcours.

A Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, et merci pour votre enseignement pendant ma formation. Merci pour votre compagnonnage lors de mes toutes premières gardes en réanimation cardiaque. Merci aussi pour votre humanité et votre humour.

A Monsieur le Professeur Pierre Bouzat,

Merci pour cet enseignement clair et didactique au bloc des urgences, de votre simplicité et de votre proximité des équipes. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ce travail.

Au Docteur Adrien Cuisinier,

Merci de m'avoir guidé dans ce dédale qu'est la recherche scientifique ; merci pour ta patience et pour m'avoir inculqué un peu de ta rigueur. Merci aussi pour ces mots d'encouragement et de soutien.

ABREVIATIONS UTILISEES

ADL	Activity of Daily Living
IADL	Instrumental Activity of Daily Living
ADK	Adénocarcinome
APACHE2	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASA	Score de statut physique de la Société Américaine d'Anesthésie
AUC	Aire Sous la Courbe
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CAM ICU	Méthode d'évaluation de la confusion en réanimation
CHU GA	Centre Hospitalier et Universitaire Grenoble Alpes
CPP	Comité de Protection des Personnes
DID 1 ou 2	Diabète Insulino-Dépendant de type 1 ou 2
DF	Muscle Droit Fémoral
DS	Durée de Séjour
DV	Décubitus Ventral
ECMO	Membrane d'Oxygénation Extracorporelle
EER	Epuration Extra Rénale
HD	Hémodynamique
HTA	Hypertension Artérielle
IADL	Instrumental Activity of Daily Living
ICC	Coefficients de Corrélation Intra classe
IGS2	Indice de Gravité Simplifié
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
KGIDO	Kidney Disease Improving Global Outcome
MAR	Médecin Anesthésiste Réanimateur
MRC	Medical Research Council score

M3	Troisième Mois après la sortie de réanimation
NO	Monoxyde d'Azote
NUTRIC	Nutrition Risk in the Critically Ill
OAP	Œdème Pulmonaire Aigu
OH	Alcoolisme chronique
RASS	Échelle d'Agitation-Sédation de Richmond
RCVT	Réanimation Cardiovasculaire et Thoracique
ROC	Caractéristique de Fonctionnement du Récepteur
RPC	Réanimation Polyvalente Chirurgicale
RVM	Remplacement Valvulaire Mitral
SAPS2	Simplified Acute Physiology Score
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SF12	Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey 12
SFNM	Syndrome de Faiblesse Neuromusculaire
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SOFA	Évaluation des défaillances d'organes reliées au sepsis
SPD	Spondylodiscite
SST-DF	Surface de Section Transverse du muscle Droit Fémoral
TM6	Test de Marche de 6 minutes
TaG	Timed Up and Go test
VNI	Ventilation Non Invasive
VIH	Virus de Immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
ABREVIATIONS UTILISEES.....	7
TABLE DES MATIERES.....	9
RESUME.....	11
INTRODUCTION.....	13
MATERIEL ET METHODES	15
1. Design et comité d'éthique.....	15
2. Population.....	15
3. Protocole et déroulement de l'étude.....	15
4. Medical Research Council Score (Gold Standard).....	16
5. Echographies musculaires	16
6. Critères de jugement principal et secondaires	17
7. Données cliniques collectées.....	18
8. Calcul du nombre de sujets nécessaire	18
9. Analyses statistiques.....	19
10. Etude complémentaire.....	19
RESULTATS	21
1. Préambule à la présentation des résultats	21
2. Caractéristiques de la population étudiée.....	21
a. Recrutement des sujets	21
b. Résultats des scores MRC	23
c. Caractéristiques démographiques des sujets inclus (tableau 2)	24
d. Caractéristiques détaillées des patients atteints du SFNM (tableau 3)	25
3. Suivi des patients en réanimation.....	26
a. Défaillances et thérapeutiques en réanimation (tableau 4)	26
b. Suivi nutritionnel en réanimation (Tableau 5)	27
4. Echographies musculaires	28
a. Validité de la technique échographique	28
b. Echographies réalisées.....	28
DISCUSSION	29
1. Rationnel et protocole de l'étude.....	29
a. Rationnel de l'étude.....	29
b. Protocole, screening, critères d'inclusion et d'exclusion	29

c. <i>Technique échographique</i>	31
d. <i>Echographies réalisées</i>	31
2. Confrontation à la littérature	31
a. <i>SFNM et scores MRC</i>	32
b. <i>Caractéristiques démographiques des cohortes</i>	32
c. <i>Défaillances et thérapeutiques en réanimation</i>	33
d. <i>Suivi nutritionnel en réanimation</i>	34
3. Force musculaire, échographie et diagnostic du SFNM.....	35
4. Limites de l'étude.....	35
CONCLUSION	37
ANNEXES	39
SERMENT D'HIPPOCRATE	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67

RESUME

Le syndrome de faiblesse neuromusculaire post réanimation (SFNM) est une faiblesse musculaire généralisée avec amyotrophie, secondaire à la réanimation elle-même. Cette atteinte est fréquente, persistante et associée à une augmentation de la morbi-mortalité après un séjour en réanimation. Le manque de précocité et de fiabilité du Gold Standard diagnostic actuel, un score MRC inférieur à 48/60, empêche de mettre en place des mesures de rééducation adaptées, pourtant efficaces pour ralentir la perte musculaire et améliorer le pronostic fonctionnel.

L'échographie du muscle droit fémoral permet une évaluation précoce de l'amyotrophie acquise en réanimation, elle-même corrélée à la force musculaire. Nous avons fait l'hypothèse que la décroissance de la surface de section transversale du muscle droit fémoral mesurée par échographie permet de diagnostiquer un syndrome de faiblesse neuromusculaire à la sortie de la réanimation.

Nous avons débuté fin 2018 une étude prospective en simple aveugle visant à trouver un jour et un seuil de décroissance musculaire entre J+5, J+7 et J+10 de l'inclusion pour le diagnostic d'un score MRC inférieur à 48 à la sortie de réanimation.

Les patients ventilés plus de 24 heures et restant plus de 5 jours en réanimation bénéficiaient de mesures échographiques de la surface de section transversale du muscle droit fémoral à l'inclusion (J1), à J+5, J+7 et J+10. Ils bénéficiaient ensuite d'un score MRC réalisé à la sortie du service.

Entre septembre 2018 et janvier 2020, 17 patients ont été inclus sur les 80 prévus dans le protocole. L'absence d'analyse intermédiaire prévue dans le protocole ne nous a pas permis de lever l'aveugle sur les résultats des échographies musculaires. Nous avons comparé deux cohortes, « atteints du SFNM » et « non atteints du SFNM », constituées en fonction leur score MRC de sortie, respectivement inférieur ou supérieur à 48/60. Les résultats présentés visent à évaluer la validité externe de notre étude, en confrontant nos résultats à la littérature.

5 patients étaient atteints de faiblesse neuromusculaire à la sortie de réanimation. Ils semblaient présenter les principaux facteurs de risque décrits dans la littérature, à savoir un âge plus avancé, un taux de diabète plus élevé, un sexe féminin prépondérant et un état à l'admission plus sévère. Leur durée de séjour paraissait plus longue, ils semblaient avoir développé plus fréquemment une défaillance multiviscérale, un SDRA et un sepsis. Ils paraissaient enfin avoir bénéficié en plus grande proportion d'un traitement par curares et leurs apports nutritionnels paraissaient

moindres. Certains facteurs de risque décrits ne semblaient pas retrouvés tels que l'alcoolisme chronique, la dénutrition au cours du séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique et de sédation, le taux d'épuration extra rénale et la nutrition parentérale.

Ces constatations demandent à être confirmées à la fin de l'inclusion des 80 patients prévus initialement. La validité de l'échographie dans le diagnostic de cette pathologie doit être évaluée après la levée d'aveugle, puis validée sur une cohorte multicentrique de grand effectif.

INTRODUCTION

Le syndrome de faiblesse post réanimation est une affection définie comme une perte de fonctionnalité globale, cognitive, psychiatrique et physique apparaissant après un séjour en réanimation (1). L'atteinte somatique, appelée syndrome de faiblesse neuromusculaire post-réanimation (SFNM), est une faiblesse musculaire généralisée avec amyotrophie, secondaire à la réanimation elle-même (2). Elle a pour étiologie la neuropathie et la myopathie de réanimation (3). Le SFNM est fréquent, touchant environ 25 à 40 % des survivants (4) (2) (5), et peut persister plusieurs années (6) (7). Il est associé à une majoration des durées de séjour et de ventilation mécanique, ainsi qu'à une augmentation de mortalité pendant et après la réanimation (5).

Le « Gold Standard » diagnostic du SFNM post réanimation est une diminution de la force motrice volontaire, définie par un score MRC<48/60 (8) (9). Ce score est rarement utilisable en réanimation (10) en raison de la fréquence d'encéphalopathies, de troubles cognitifs et de sédation dans cette population (11). Les retards diagnostics sont fréquents (10), et les autres moyens diagnostics tels que l'électromyogramme, la biopsie ou la stimulation musculaire ne sont pas réalisables en routine du fait de problèmes de coûts, d'invasivité, de temps et de disponibilité (12).

La rééducation en réanimation diminue l'incidence du SFNM (13). C'est l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir l'aggravation de la faiblesse musculaire (14), diminuer la durée de ventilation mécanique et améliorer le pronostic fonctionnel (15). Elle est d'autant plus utile qu'elle est débutée précocement, avec une mobilisation parfois possible dès 24-48 heures après l'admission (9). L'enjeu est de débiter une réhabilitation précoce et ciblée sur les patients les plus à risque, dans un contexte de ressources matérielles et humaines limitées (16).

L'amyotrophie est présente de manière constante dans le SFNM (8). Elle peut être évaluée en réanimation par échographie, par mesure de la surface de section transverse du muscle droit fémoral (17) (SST-DF). La surface de section de ce muscle est considérée comme le reflet de la masse totale du muscle squelettique (18). Une réduction du diamètre transverse (19) (18) et de la surface de section transverse du muscle droit fémoral (20) (21) ont été observées durant

le séjour en réanimation, corrélées dans certains travaux à une diminution de la force motrice volontaire (22). La mesure de la SST-DF est plus fiable que le diamètre transverse (22). Néanmoins ces études ne différenciaient pas les patients atteints et non atteints de SFNM post réanimation, ne permettant pas de positionner l'échographie musculaire comme moyen diagnostique du SFNM. De plus, une étude récente (23) a montré qu'une mesure unique et isolée de la SST-DF à l'éveil ne permettait pas de détecter les patients atteints de SFNM, sans qu'aucune mesure dynamique de décroissance musculaire n'ait été effectuée. Au vu de la large variabilité des valeurs de décroissance musculaire, ces études ainsi que littérature récente (20) (23) (22), ne permettent pas de dégager un seuil ni un jour de mesure échographique de décroissance de la SST-DF pour le diagnostic du SFNM post réanimation.

Le but de cette étude est d'évaluer l'apport de l'échographie musculaire quantitative dans le diagnostic d'un SFNM post réanimation. Nous faisons l'hypothèse que la décroissance de la surface de section transverse du muscle droit fémoral mesurée par échographie permet de diagnostiquer un syndrome de faiblesse neuromusculaire à la sortie de la réanimation.

MATERIEL ET METHODES

1. Design et comité d'éthique

De septembre 2018 à janvier 2020 nous avons conduit une étude observationnelle prospective en simple aveugle dans une unité de Réanimation Polyvalente Chirurgicale (RPC) et une unité de Réanimation Cardiovasculaire et Thoracique (RCVT) du centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble. Elle a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes lors de la commission numéro 18051 du 05 juillet 2018. L'information et le recueil de la non opposition du patient ou de leur proche ont été recueillis avant l'inclusion, ou à défaut, secondairement dans le cadre d'une inclusion d'urgence.

2. Population

Les patients de 18 à 80 ans, ventilés pendant au moins 48 heures et depuis moins de 48 heures ont initialement été inclus. Après l'amendement au protocole numéro 2018-A01035-50 du 25/10/2019, les patients ventilés pendant au moins 24 heures et depuis moins de 48 heures ont été inclus. N'ont pas été inclus les patients anéchogènes, porteurs d'une pathologie neurologique, neuromusculaire, orthopédique ou d'une amputation de membre, les patients ayant une durée de séjour prévisible de moins de 5 jours, en état de mort imminente ou faisant l'objet d'une limitation thérapeutique précoce. Ont été exclus les patients sortant de réanimation avant le 5^e jour, ceux dont le MRC n'était pas réalisable à la sortie et les patients décédés.

3. Protocole et déroulement de l'étude

Le screening des patients a été réalisé par le médecin anesthésiste-réanimateur (MAR) les prenant en charge en réanimation ou par les attachés de recherche clinique (ARC). L'inclusion et les visites de suivi ont été réalisées par l'investigateur de l'étude. L'intervalle de temps pour la réalisation de la visite d'inclusion était de 48 heures maximum depuis le début de la ventilation mécanique.

Les échographies musculaires ont été réalisées à J1, J+5, J+7, J+10 de l'inclusion, avec une marge de plus ou moins 12 heures pour la réalisation des échographies de suivi de J5, J7 et J10. La force musculaire a été évaluée par le Medical Research Council Score (24) (MRC) à la sortie du patient de réanimation ou à J28 si celui-ci était encore hospitalisé à cette date.

4. Medical Research Council Score (Gold Standard)

Le diagnostic de SFNM a été porté par la mesure d'au moins un score MRC inférieur à 48/60 (25). Il a été coté en évaluant la force de 3 groupes musculaires bilatéraux aux membres inférieurs et supérieurs (Annexe 1). L'évaluation a été réalisée indépendamment par deux kinésithérapeutes formés à cet exercice. Avant la réalisation du score MRC, la vérification d'un score d'agitation-sédation de Richmond (26) (RASS, Annexe 2) entre -1 et +1, de la capacité à répondre à au moins 3 des 5 ordres de De Jongh (8), ainsi que la cotation du Score d'Evaluation de la Confusion en Réanimation (27) (CAM-ICU, Annexe 3) ont été réalisées. La mesure du score MRC a été faite en aveugle des résultats de l'échographie musculaire.

5. Echographies musculaires

Les échographies ont été réalisées par trois opérateurs différents, formés à l'échographie du muscle droit fémoral par un radiologue spécialisé en radiologie ostéoarticulaire. 11 échographies sur 11 patients différents ont été réalisées puis analysées hors protocole et en aveugle par les trois opérateurs, avant le début de l'étude. Un coefficient de corrélation entre opérateurs a été calculé.

Quarante échographies du protocole ont été réalisées puis analysées en double et en aveugle par deux opérateurs différents. Un coefficient de corrélation entre opérateurs a été calculé. Toutes les images obtenues ont été acquises et enregistrées avec un numéro d'allocation aléatoire puis secondairement analysées en aveugle. L'opérateur des échographies était en aveugle des résultats du score MRC.

Les échographies ont été réalisées en décubitus dorsal, jambes en extension, la sonde placée perpendiculairement au grand axe de la cuisse sur son côté antérieur, à trois cinquièmes de la distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le bord patellaire supérieur (28) (Annexe 4). La surface de section transverse du muscle droit fémoral (SST-DF) a été mesurée par planimétrie. Des points de repères cutanés ont été marqués à l'encre indélébile lors de la première échographie et réutilisés pour les différentes mesures échographiques de J+5, J+7 et J+10. En cas de non visualisation de la totalité de la tranche de section transverse du droit fémoral au niveau prévu initialement, la sonde était déplacée en direction caudale jusqu'au premier point où la tranche de section était visualisée en totalité. Les sondes utilisées étaient des transducteurs linéaires L12-3 de 5cm, associés respectivement à un Phillips CX50 et un Phillips EPIQ pour la RPC et la RCVT.

6. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était la comparaison deux à deux des aires sous la courbe (AUC) de 3 courbes ROC correspondant à 3 mesures de décroissance musculaires échographiques entre J1-J+5, J1-J+7 et J1-J+10, afin de déterminer le jour de mesure de la surface de section transverse du droit fémoral permettant une prédiction d'un score MRC<48/60 à la sortie de la réanimation, dans la limite d'une durée de séjour de 28 jours.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Déterminer pour chacune des 3 courbes ROC le premier seuil de décroissance musculaire échographique qui donne une spécificité supérieure à 90% pour prédire un score MRC<48/60 à la sortie de la réanimation ou si la durée de séjour excède 28 jours au 28^{ème} jour d'hospitalisation en réanimation.
- Comparer deux cohortes, « probablement atteints du SFNM » et « probablement non atteints du SFNM », constituées selon si la décroissance de leur SST-DF est supérieure ou inférieure au seuil obtenu le jour optimal de mesure échographique (J5, J7 ou J10) pour les critères suivants :
 - Le nombre de jours d'hospitalisation avant la réanimation
 - Le score physique de la société Américaine des Anesthésistes (29) (ASA, Annexe 9), les scores « Activity of Daily Living (30) » (ADL, Annexe 6) et Karnofski (31) (Annexe 7) avant la réanimation
 - Les scores « Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2 (32) » (APACHE 2), « Sepsis-related Organ Failure Assessment (33) » (SOFA) et « l'Indice de Gravité Simplifié (34) » (IGS 2) à l'admission
 - La durée de ventilation mécanique (VM), de ventilation non invasive (VNI), d'Optiflow et le nombre de jours sans ventilation
 - La survenue de sepsis, d'insuffisance rénale, d'épuration extra rénale (EER) et d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)
 - Le poids, le périmètre brachial droit et les dosages d'albuminémie, préalbuminémie, créatininémie à l'entrée et à la sortie de réanimation, le score « Nutrition Risk in The Critically Ill (35) » (NUTRIC, Annexe 8) à l'entrée en réanimation
 - L'apport calorique par nutrition entérale, parentérale et total
 - Le nombre de jour et les doses administrées en hypnotiques, morphiniques, curares, corticostéroïdes, insuline et statines

- La durée de séjour en réanimation et à l'hôpital en hospitalisation conventionnelle

7. Données cliniques collectées

Pour tous les patients les caractéristiques cliniques suivantes ont été recueillies :

- Les antécédents de neuromyopathie, d'insuffisance rénale chronique, de cardiopathie et d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance respiratoire chronique, de diabète, de néoplasie, de chimiothérapie, de pathologie hématologique, de BPCO, de pathologie thyroïdienne, d'obésité, de VIH et d'alcoolisme chronique
- L'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, le nombre de jours d'hospitalisation avant la réanimation
- Les scores ASA, ADL et Karnofski
- Les scores APACHE2, SOFA et IGS2
- Le poids antérieur à la réanimation, des mesures d'albuminémie, de préalbuminémie, de créatininémie, du périmètre brachial droit et la cotation du score NUTRIC
- Le nombre de jours de ventilation mécanique, de VNI et d'Optiflow et sans ventilation
- La durée d'administration et la dose cumulée de curares, hypnotiques, morphiniques, corticostéroïdes, statines et d'insuline
- La survenue de sepsis, d'insuffisance rénale, d'épuration extra rénale, de SDRA et l'utilisation d'ECMO
- Le nombre de jours avec une nutrition entérale et parentérale, l'apport calorique par nutrition entérale, parentérale et total en réanimation
- Le score MRC à la sortie de réanimation
- La durée de séjour en réanimation et à l'hôpital en hospitalisation conventionnelle

8. Calcul du nombre de sujets nécessaire

Pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, nous avons effectué 3 tests pour comparer les courbes deux à deux. La correction de Bonferroni a été appliquée sur le seuil alpha, et nous avons utilisé $\alpha = 5\%/3 = 1.6\%$. Le calcul de nombre de sujets nécessaires a été fait avec le test de comparaison de deux courbes, avec $\alpha 1.6\%$ et une puissance de 80%.

Le calcul a été basé sur l'hypothèse d'une augmentation de l'aire sous la courbe de 70% à 85% entre les courbes. Nous avons fait l'hypothèse d'un coefficient de corrélation de 0.8 entre les deux courbes, chez les positifs comme chez les négatifs. La corrélation élevée est justifiée car il s'agit de la même mesure fait à quelques jours près. Une revue de la littérature (6) (14) (7)

nous permet de supposer un ratio de 2 entre les négatifs et les positifs, soit 66% de négatifs et 33% de positifs.

Nous avons calculé qu'inclure un total de 72 patients permettrait de montrer une différence de 15% entre les 2 courbes ROC. Afin d'obtenir 72 patients ayant des données exploitables pour le critère d'évaluation principal, l'étude avait prévu d'inclure 10% de patients supplémentaires. Le nombre de sujets à recruter était donc de 72 patients au minimum et 80 patients au maximum pour prendre en compte les inclus à tort, les perdus de vue, etc. Nous avons décidé de remplacer des données manquantes pour le critère de jugement principal seul. Nous avons remplacé la ou les mesure(s) échographique(s) manquant(s) si le taux de données manquants est entre 5% et 20% pour les 3 variables. Le remplacement de la ou des données manquante(s) sera fait selon une stratégie d'analyse au pire.

Le calcul de nombre de sujets nécessaires a été fait avec le logiciel NQuery Advisor.

9. Analyses statistiques

Les tests statistiques ont été faits avec le risque d'erreur de première espèce usuel $\alpha = 0.05$. Le critère de jugement principal a été évalué avec le risque $\alpha = 0.016$ après application de la correction de Bonferroni. Tous les tests ont été faits en bilatéral. L'analyse descriptive a porté sur les caractéristiques démographiques et cliniques de la population. Les descripteurs usuels ont été utilisés : nombre et fréquence pour les variables qualitatives, moyenne et écart type ou médiane et interquartile pour les variables continues, selon la distribution des données. Le test de comparaison de deux courbes ROC a été appliqué pour comparer les AUC. Après une recherche du meilleur seuil, nous avons calculé les performances du seuil retenu par courbe ROC : le taux de bien classés, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN). Le test de Student ou de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives après vérification des conditions d'utilité. Le test de Chi-2 ou de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives, selon les conditions d'application.

10. Etude complémentaire

Un suivi à distance des patients inclus dans FIBER a été réalisé 3 mois après la sortie de réanimation par les investigateurs de l'étude. Cette étude ancillaire a étudié l'altération fonctionnelle, la perte d'autonomie, l'altération de qualité de vie et la persistance du SFNM 3 mois après la sortie de réanimation. Dans cette étude, nous avons comparé le devenir fonctionnel des deux cohortes « probablement atteints du SFNM » et « probablement non

atteints du SFNM » définies dans l'étude FIBER. Ainsi les deux cohortes ont été déterminées par la présence d'une amyotrophie mesurée par échographie, et non pas d'une diminution de force musculaire mesurée par le score MRC. Certains patients pourront ainsi être dans le groupe « probablement atteints du SFNM » sans être atteints de cette pathologie selon la définition du score MRC, c'est-à-dire avec un MRC supérieur à 48 à la sortie de réanimation. Inversement certains patients pourront être dans le groupe « probablement non atteints du SFNM » tout en ayant un score MRC inférieur à 48/60 à la sortie de réanimation. En effet la définition du SFNM seront différentes selon le moyen diagnostique utilisé, le SFNM étant défini par une perte de volume musculaire dans l'échographie et par une perte de force musculaire dans le score MRC. Le but de cette étude est d'évaluer la capacité fonctionnelle à long terme des patients hospitalisés en réanimation polyvalente. Nous avons fait l'hypothèse que la capacité fonctionnelle évaluée par un test de marche de 6 minutes (36) (TM6) de la cohorte des patients « probablement atteints du SFNM » sera altérée comparée à la cohorte des patients « probablement non atteints du SFNM ».

Le critère de jugement principal était la comparaison du TM6 à 3 mois de la sortie de réanimation de ces deux cohortes.

Les critères de jugement secondaires étaient la comparaison des scores à 3 mois de ces deux cohortes pour les paramètres suivants :

- Le Timed up and go Test (37) (TaG), considéré comme altéré si inférieur à 13,5 secondes (37)
- Le score « Medical Outcome Study Short Form 12 » (SF12, Annexe 5), considéré comme altéré si inférieur à 50/100 (38)
- Les scores ADL et Karnofski
- Le score MRC, un SFNM étant diagnostiqué si le MRC était inférieur à 48/60 (21)
- Le poids, le périmètre brachial droit et leurs variations depuis la réanimation
- L'albuminémie, la préalbuminémie, la créatininémie et leurs variations depuis la réanimation

RESULTATS

1. Préambule à la présentation des résultats

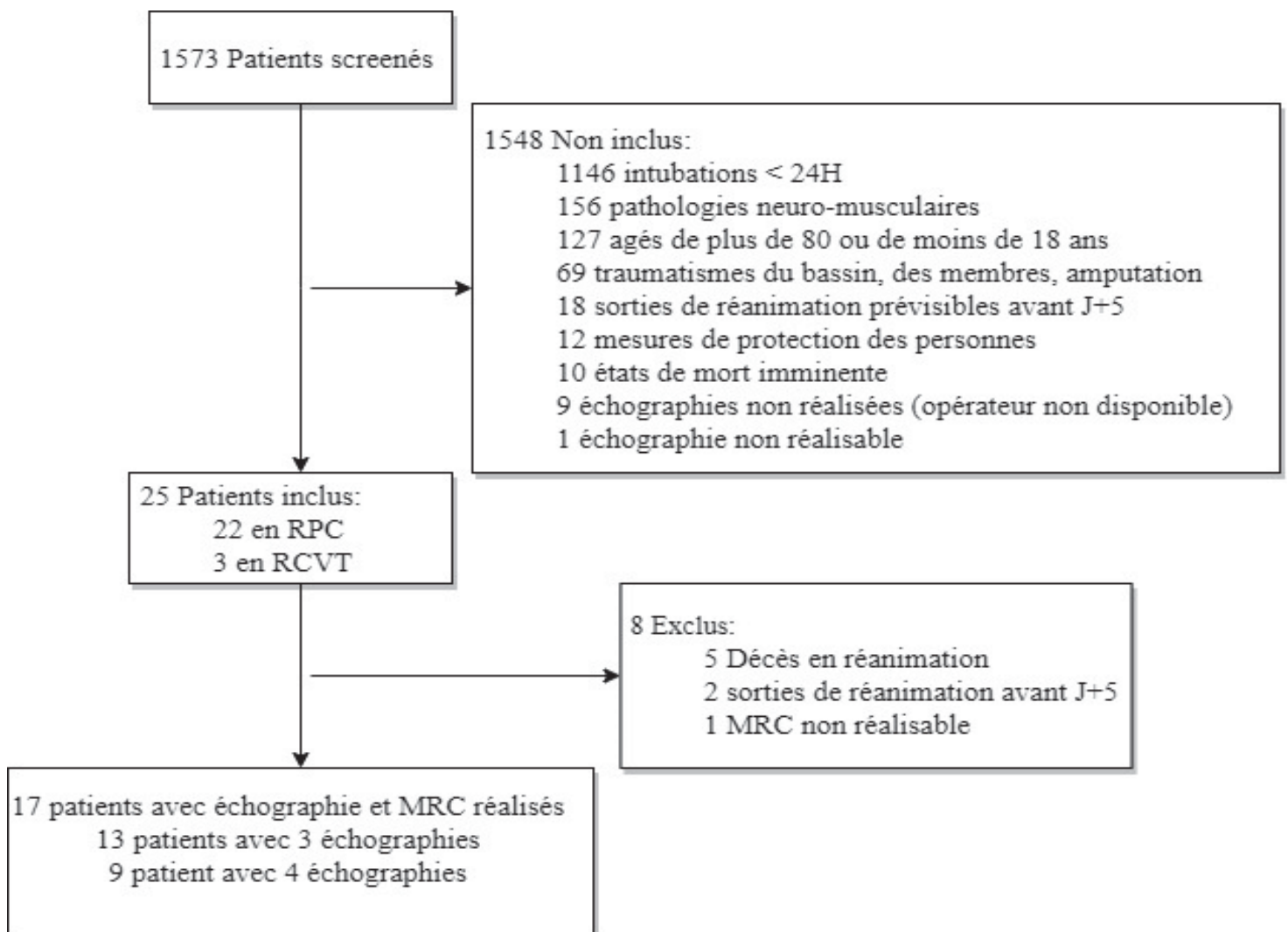
Ce travail constitue une étude descriptive de la population incluse dans l'étude FIBER, les inclusions étant encore en cours à ce jour. Etant donné l'absence d'analyse intermédiaire prévue dans le protocole, il n'y pas eu de levée d'aveugle sur les échographies musculaires. Les données constituant le critère de jugement principal n'ont pas pu être analysées. Nous allons comparer deux cohortes, « atteints du SFNM » et « non atteints du SFNM », constituées en fonction leur score MRC de sortie, respectivement inférieur et supérieur ou égal à 48/60. Les résultats présentés visent donc à évaluer la validité externe de notre étude, en confrontant nos résultats à la littérature. Nous exposerons les profils des données recueillis pour chaque patient inclus à ce jour. Aucun des résultats discutés ci-dessous ne doit inciter à une quelconque interprétation statistique. En parallèle de cette analyse l'étude FIBER se poursuit actuellement.

2. Caractéristiques de la population étudiée

a. Recrutement des sujets

Entre le 12/09/2018 et le 27/01/2020, 25 patients ont été inclus dans l'étude FIBER. 17 patients présentaient le critère de jugement principal, et ont été retenus pour l'analyse finale. Le flow chart de l'étude est décrit en figure 1. Tous les patients éligibles ont été screenés. Les patients ont été admis via le déchocage, le service des urgences ou sont directement entrés en RPC ou RCVT. Le recrutement, le screening, les inclusions et le suivi des patients ont été réalisés dans les services de RPC et RCVT.

Figure1 : Flow chart



b. Résultats des scores MRC

Les sujets inclus ont été divisés en 2 cohortes : « atteints de syndrome de faiblesse neuromusculaire » et « non atteints du syndrome de faiblesse neuromusculaire », si leur score MRC à la sortie de réanimation était respectivement inférieur ou supérieur à 48/60.

17 scores MRC ont été réalisés durant la durée d'inclusion. 29% des patients étaient atteints du SFNM. 9 scores ont été réalisés en double par 2 opérateurs différents, soit un total de 26 scores (Tableau 1) ; le coefficient de corrélation inter-observateur était de 0,95.

Tableau 1 : Scores MRC réalisés

Variables	Atteints du SFNM N=5	Non atteints du SFNM N=12
	Médiane (IQ)	Médiane (IQ)
Score MRC	44 (41-45)	60 (54-60)

Abréviations: MRC: "Medical Research Council Score

c. *Caractéristiques démographiques des sujets inclus (tableau 2)*

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients inclus

Variables	Atteints du SFNM N=5	Non atteints du SFNM N=12
	Médiane (IQ) ou Fréquence (%)	Médiane (IQ) ou Fréquence (%)
Sexe masculin	1 (20)	11 (91)
Sexe féminin	4 (80)	1 (9)
Age	73 (60-76)	69,5 (62-72)
ASA	3 (2-3)	3 (2-3)
IMC	24 (19-25)	24 (23-25)
Jours d'hospitalisation antérieur à la réanimation	4 (1-6)	1,5 (0,8-3,3)
Motif d'admission médical	3 (60)	4 (33)
Motif admission chirurgical	2 (40)	8 (77)
APACHE2	19 (18-22)	17 (12-19)
IGS2	43 (41-53)	43 (33-49)
SOFA	8 (8-8)	7,5 (6,8-10)
ADL	5 (5-6)	6 (6-6)
Karnofski	90 (70-100)	90 (67-92)
Antécédents :		
Diabète	3 (60)	2 (16)
Insulino-dépendance parmi les diabétiques	3 (100)	2 (100)
Alcoolisme chronique	1 (20)	2 (16)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive	0	2 (16)
Néoplasie	3 (60)	5 (41)
Chimiothérapie	1 (20)	3 (25)
Insuffisance rénale Chronique	2 (40)	2 (16)
Hématologique	0	1 (8)
HTA	4 (80)	5 (41)
Cardiopathie	2 (40)	3 (25)
Insuffisance cardiaque	0	0
Obésité	1 (20)	0
VIH	0	0
Pathologie thyroïdienne	2 (40)	0

Abréviations : ASA : Score de la Société Américaine d'Anesthésie, APACHE2 : « Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2 », IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2, SOFA : « Sepsis-related Organ Failure Assessment », ADL : « Activity of Daily Living »

d. Caractéristiques détaillées des patients atteints du SFNM (tableau 3)

Tableau 3 : Caractéristiques des patients atteints du SFNM

Numéro patient	AB01	AA03	MR04	CM20	YM25
Sexe et âge (A)	M, 60	F, 76	F, 48	F, 76	F, 73
ASA	1	3	3	2	3
APACHE2	23	19	6	18	22
Antécédents	<ul style="list-style-type: none"> - OH - Tabac 	<ul style="list-style-type: none"> - DID type 1 - HTA - Dyslipidémie - ADK caecum 	<ul style="list-style-type: none"> - DID type 2 - HTA - Maladie Ollier 	<ul style="list-style-type: none"> - HTA 	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopathie ischémique - DID type 2 - IRC - HTA - AOMI - ADK utérus
Motif hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire - Pneumopathie 	<ul style="list-style-type: none"> - Choc septique - Péritonite - Perforation colique - Amputation abdomino-périnéale - ADK rectum 	<ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire - Pneumopathie d'inhalation - Cœlioscopie exploratrice 	<ul style="list-style-type: none"> - RVM biologique - Végectomie - Endocardite 	<ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire - Pneumopathie - OAP - Syndrome cardio rénal - HTA réfractaire
Complications	<ul style="list-style-type: none"> - Choc septique - IRA stade 3 - EER 7 J - Agranulocytose, thrombopénie - SDRA grade 3: ECMO VV 8J, DV, NO 	<ul style="list-style-type: none"> - IRA stade 1 - IHC : TP 25% 	<ul style="list-style-type: none"> - Choc septique - IRA stade 3 - EER 7 jours - IHC : TP 20% - SDRA grade 2 (7J) 	<ul style="list-style-type: none"> - Choc hémorragique - Choc septique - IRA stade 3 - SPD - TIH 	<ul style="list-style-type: none"> - IRA stade 3 - EER 6 jours - Défaillance respiratoire - SCA type 2
MRC 1 et 2	26 ; 29	42 ; 48	53 ; 47	43 ; 38	44

Abréviations : IRC : Insuffisance Rénale Chronique, IHC : insuffisance hépato cellulaire, AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, ADK : Adénocarcinome, OH : alcoolisme chronique, DID : Diabète Insulino Dépendant ; RVM : Remplacement Valvulaire Mitral, OAP : Œdème Pulmonaire Aigu, EER : Epuration Extra Rénale, DV : Décubitus Ventral, NO : Monoxyde d'Azote, HD : Hémodynamique, SPD : Spondylodiscite

3. Suivi des patients en réanimation

a. Défaillances et thérapeutiques en réanimation (tableau 4)

Tableau 4 : Défaillances et thérapeutiques en réanimation

Variables	Atteints du SFNM N=5	Non atteints du SFNM N=12
	Médiane (IQ) ou Fréquence (%)	Médiane (IQ) ou Fréquence (%)
Durée de séjour (J)	16 (16-18)	14 (11-23)
Durée de ventilation (J)	5 (4-9)	5 (5-7)
Ventilation non invasive (J)	0	0 (0-1)
Optiflow (J)	0	0
Durée sans ventilation (J)	8 (5-13)	8 (3-17)
Défaillance multiviscérale	5 (100)	9 (75)
Nombre de défaillances	3 (3-4)	3 (2-3)
Insuffisance rénale	5 (100)	10 (83)
KDIGO	3 (3-3)	3 (1-3)
Epuration extra rénale	3 (60)	6 (60)
Durée d'épuration extra rénale (J)	6 (0-7)	2 (0-11)
SDRA	2 (40)	2 (16)
Durée SDRA (J)	15 (11-18)	5 (4-5)
Sepsis	5 (100)	5 (41)
ECMO	1 (20)	0
Corticothérapie	3 (60)	9 (75)
Dose totale (mg)	563 (206-1146)	385 (150-763)
Durée (J)	5 (2-10)	4 (2-5)
Dose journalière (mg/J)	105 (68-120)	104 (65-145)
Curarisation	2 (40)	0
Dose totale (mg)	0 (0-292)	0
Durée (J)	0 (0-2)	0
Dose journalière (mg/J)	0 (0-146)	0
Insulinothérapie	5 (100)	9 (75)
Dose totale (UI)	451 (151-752)	84 (11-174)
Durée (J)	16 (6-17)	3 (2-10)
Dose journalière (UI/J)	36 (16-37)	9 (3-35)
Durée sédation (J)	3 (2-8)	4 (3-5)

Abréviations : UI : Unités Internationales ; VNI : Ventilation Non Invasive ; KGIDO :
« Kidney Disease improving global outcome, Annexe 10 »

b. Suivi nutritionnel en réanimation (Tableau 5)

Tableau 5 : Suivi nutritionnel en réanimation

Variables	Atteints du SFNM N=5	Non atteints du SFNM N=12
	Médiane (IQ), Fréquence (%)	Médiane (IQ), Fréquence (%)
Poids entrée (kg)	70 (55-71)	78 (69,5-83,5)
IMC	24 (19-25)	24 (23-26)
NUTRIC	5 (4-6)	4,5 (3-5,3)
Périmètre brachial (cm)		
Entrée	33,9 (28-34)	31,5 (29,9-33,3)
Sortie ou J28	27 (25-30,3)	26 (25-29,5)
% variation	-11 (-11 ; -6)	-12 (-15 ; -6)
Albuminémie (g/L)		
Entrée	20 (16-25)	22 (20-25)
Sortie ou J28	23 (21-25)	20 (19-26,5)
% variation	12 (0 ; 58)	5 (-17 ; 21)
Albumine totale perfusée (g)	40 (20-220)	20 (15-108)
Préalbunémie (mg/L)		
Entrée	70 (60-83)	123 (50-155)
Sortie ou J28	203 (171-247)	174 (125-182)
% variation	205 (166-255)	43 (13-102)
Créatininémie (μmol/L)		
Entrée	96 (74-172)	104 (69-202)
Sortie ou J28	105 (73-176)	78 (49-122)
% variation	9 (-24 ; 10)	-22 (-33 ; -13)
Apports nutritionnels		
Apport total (Kcal/kg/j)	13,5 (11,7-14,3)	16,4 (11,4-19,9)
Durée nutrition totale	12 (10-16)	12 (7-21)
% nutrition entérale/parentérale sur l'apport calorique total moyen	33/67	11/89

Abréviations: NUTRIC: Nutrition Risk in The Critically Ill

4. Echographies musculaires

a. *Validité de la technique échographique*

Pour la lecture des 33 échographies réalisées avant le début de l'étude et hors protocole, les coefficients de corrélation intra classe sont les suivants pour les opérateurs N° 1, 2 et 3 respectivement (Annexe 11) :

- ICC N°1 0.91 [0.76 ; 0.97]
- ICC N°2 0.94 [0.85 ; 0.98]
- ICC N°3 0.93 [0.83 ; 0.98].

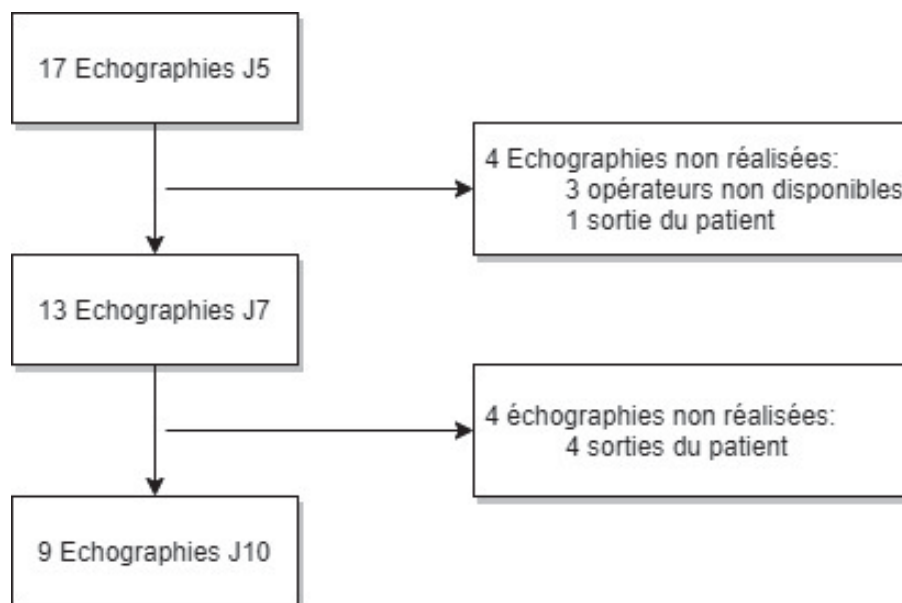
Pour la prise d'images échographiques, les coefficients de corrélation intra classe sont les suivants pour les opérateurs N° 1, 2 et 3 respectivement :

- ICC N°1 0.99 [0.98-1.00]
- ICC n°2 0.99 [0.97-1.00]
- ICC N°3 0.98 [0.94-0.99]

b. *Echographies réalisées*

39 échographies ont été réalisées dans le cadre du protocole, dont 23 en double par 2 opérateurs différents. Leur répartition est décrite en figure N°2.

Figure N°2 : Répartition des échographies réalisées



DISCUSSION

Par respect de la méthodologie initiale et de la valeur statistique de l'étude, nous n'avons pas levé l'aveugle sur les résultats des échographies. L'analyse prévue initialement n'étant pas réalisable, voici le plan que suivra la discussion. Nous allons d'abord étudier le rationnel et le protocole de l'étude, puis nous confronterons nos résultats à la littérature afin d'analyser la validité externe de notre population. Nous allons discuter nos principaux résultats à travers la comparaison des deux cohortes « atteints du SFNM » et « non atteints du SFNM » selon la définition du MRC.

1. Rationnel et protocole de l'étude

a. *Rationnel de l'étude*

Il s'agit de la première étude cherchant à diagnostiquer une faiblesse neuromusculaire post réanimation en mesurant une décroissance musculaire acquise au cours du séjour par échographie. Les études précédentes n'ont fait que mesurer la décroissance musculaire sans la corrélérer au SFNM (20), ou n'ont réalisé qu'une mesure unique et statique de la surface musculaire (23). De plus chaque patient étant son propre témoin, nous nous affranchissons du biais lié à la variabilité inter individuelle de la surface de section musculaire, qui dépend de l'âge, du sexe, de la latéralité manuelle, de la taille et du poids (39).

b. *Protocole, screening, critères d'inclusion et d'exclusion*

Il s'agit d'une étude prospective, en aveugle tant pour l'échographie musculaire que pour la cotation des scores MRC.

Un nombre important de patients, correspondant à l'ensemble des malades entrés en RPC ou RCVT ont été screenés, montrant l'exhaustivité de notre screening.

25 patients ont été inclus dans l'étude entre septembre 2018 et janvier 2020. Nous avons choisi comme critère d'inclusion une durée de ventilation mécanique minimale de 48 heures initialement, car il s'agit d'une durée fréquemment utilisée dans les études (40) s'intéressant au SFNM. La durée de ventilation mécanique est souvent utilisée comme critère d'inclusion dans ces études car c'est l'un des principaux facteurs de risque de faiblesse neuromusculaire, notamment par l'immobilisation qu'elle implique (41). Ce critère est, avec la durée de séjour, le meilleur facteur prédictif de cette pathologie (42). Le principal critère de non inclusion de

notre étude était une durée de ventilation mécanique insuffisante. Un amendement au protocole a été déposé en juin 2019 et accepté par le Comité de Protection des Personnes (CPP) en Octobre 2019, afin d'abaisser la durée de ventilation minimale de 48 heures à 24 heures. Ce choix a été motivé par les dates relativement anciennes des études ayant utilisé une durée de 48H de ventilation mécanique en tant que critère d'inclusion, menées pour la majorité plus de 5 ans auparavant (40). Ainsi elles ne semblent pas représentatives des nouvelles pratiques favorisant les techniques de ventilation non invasives au détriment de la durée de ventilation mécanique (43). La durée de 24 heures choisie ici est néanmoins décrite dans la littérature, mais correspond à la fourchette basse (40). La gravité de notre population et son exposition à la neuromyopathie est garantie par ailleurs par une durée de séjour minimale de 5 jours. Cette modification de protocole a permis d'augmenter le rythme d'inclusion d'environ 40% avec une incidence du SFNM de 20% après cette modification, ce qui reste élevé et concordant avec la littérature (5).

La deuxième cause de non inclusion était la présence d'une pathologie pouvant influencer le testing neuromusculaire : atteinte neurologique ou musculaire, atteinte focale de membre, fracture du bassin. Ces patients n'ont pas été inclus afin d'éviter tout biais de mesure vis-à-vis du score MRC. Néanmoins la faiblesse neuromusculaire post réanimation étant une atteinte bilatérale et symétrique, nous aurions pu, en cas d'atteinte focale unilatérale, effectuer le score MRC controlatéralement en considérant la force musculaire comme identique au côté lésé, comme cela a déjà été décrit (4). Ceci aurait permis d'inclure une population de patients chirurgicaux, notamment polytraumatisés, présentant souvent des durées de ventilation et d'immobilisation prolongées, donc potentiellement à risque de neuromyopathie. Nous envisageons dans ce contexte une nouvelle modification du protocole afin de valider l'utilisation du membre controlatéral lorsque l'un des membres n'est pas disponible pour le testing musculaire.

Nous avons par ailleurs exclu de notre étude les personnes de plus de 80 ans, afin d'éviter une confusion entre la sarcopénie liée à l'âge et l'amyotrophie en réanimation, les spécificités du grand âge sur cette pathologie n'ayant pas été étudiées. L'âge étant néanmoins un facteur de risque reconnu de cette pathologie, nous n'avons pas inclus cette population potentiellement atteinte de faiblesse neuromusculaire. Dans notre étude, nous avons mesuré uniquement la décroissance musculaire, chaque patient étant son propre témoin. Ceci nous affranchi en partie du biais lié à la sarcopénie secondaire à l'âge. Nous aurions ainsi pu inclure les patients sans fixer de limite d'âge, ce que nous envisageons de proposer dans un nouvel amendement au protocole.

Sur l'ensemble de la durée d'inclusion, 9 patients n'ont pas été inclus pour cause de matériel, de patient ou d'opérateur non disponible au moment de l'inclusion. Ceci reflète les difficultés inhérentes aux soins rencontrées dans les conditions réelles du service : temps de scanner, passage au bloc opératoire, soins, respect des temps de visite familiaux. Ceci constitue aussi un biais car cela représente près de 25% d'inclusion potentielles non réalisées.

5 patients ont été exclus car décédés en réanimation, et 2 pour sortie précoce avant J5. Le SFNM est une pathologie rencontrée chez les patients présentant un état clinique grave (5) en réanimation. Notre taux de mortalité élevé concorde avec la littérature (44) et la population incluse semblait adaptée à notre population cible en termes de gravité. 1 seul patient a été exclu pour cause de délirium rendant impossible la réalisation du score MRC de sortie ; ce score plus faible que la littérature (10) peut être expliqué par un score MRC réalisé à la sortie et non à l'éveil du patient.

c. Technique échographique

Les résultats des 33 échographies réalisées hors protocole montraient une bonne corrélation intra observateur, avec des coefficients de corrélation supérieurs à 0,90 tant sur la réalisation que sur la lecture des échographies. Ces résultats ont été obtenus après une courte formation des opérateurs, confirmant une courbe d'apprentissage rapide de cette technique (45). Un seul patient n'a pas été inclus pour cause d'échographie techniquement impossible (obésité), confirmant son applicabilité à la pratique courante (46).

d. Echographies réalisées

Les patients ont bénéficié de l'ensemble des échographies prévues à J5, des neuf-dixièmes de celles prévues à J7 et plus de la moitié de celles prévues à J10. Ceci suggère que le 10^{ème} jour serait peut-être trop tardif pour la réalisation des échographies, puisque 31% des patients sont sortis entre J7 et J10. Ce résultat sera à prendre en compte dans l'analyse finale : même si la meilleure courbe ROC est celle correspondant à la décroissance musculaire entre J1 et J+10, ce jour de mesure ne sera peut-être pas à retenir pour cette raison.

2. Confrontation à la littérature

Les caractéristiques de notre population incluse paraissent globalement concordantes avec la littérature pour l'incidence du SFNM, les facteurs de risque, les défaillances acquises en réanimation, l'évolution nutritionnelle et l'altération fonctionnelle. La validité externe de notre étude semble bonne malgré la présence de certains éléments discordants. Ainsi nos critères

d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion semblent pertinents, tout comme notre population semble concordante avec notre population cible.

a. *SFNM et scores MRC*

L'incidence de 29% de faiblesse neuromusculaire retrouvée dans notre étude est élevée, ce qui est concordant avec les études antérieures (40) (7). Ce résultat souligne la sélection efficace de notre population par des critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion adaptés.

D'autre part la majorité des études s'intéressant au SFNM portent sur une population médicale atteinte de SDRA. Notre population présentait la même incidence du SFNM tout en ayant été recrutée dans des services de réanimation polyvalente ou chirurgicale. Cela confirme que cette pathologie touche l'ensemble de la population de réanimation, et corrobore l'intérêt de diagnostiquer ce syndrome dans les réanimations chirurgicales. La rééducation est d'autant plus difficile dans la population chirurgicale qu'elle est souvent limitée par les contraintes liées au motif d'hospitalisation. Le diagnostic peut être aussi plus tardif à cause des atteintes neurologiques. Ces facteurs soulignent l'intérêt d'un moyen diagnostique précoce, indépendant de la coopération du patient et ciblé sur les malades à risque afin de limiter les conséquences de cette pathologie.

La moitié des scores MRC ont été réalisés en double, avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,90 entre les opérateurs, attestant de la qualité de réalisation de ce score et de la fiabilité de nos diagnostics de faiblesse neuromusculaire. Ces résultats ont été obtenus grâce à l'entraînement des kinésithérapeutes, dont dépend directement la fiabilité diagnostique du SFNM.

b. *Caractéristiques démographiques des cohortes*

Les motifs d'hospitalisation étaient variés, en égale proportion médicaux et chirurgicaux, reflétant le recrutement polyvalent de ces services.

Les principaux facteurs de risque décrits du SFNM avant la réanimation sont les suivants : l'âge et les comorbidités (47), le sexe féminin (48), les antécédents d'alcoolisme, de diabète et de VIH (44), et la gravité à l'entrée (49).

Les caractéristiques démographiques des sujets inclus semblaient concordantes avec la littérature. Les patients atteints de faiblesse neuromusculaire paraissaient présenter une gravité supérieure à l'entrée avec un score APACHE 2 supérieur à 18, ce seuil étant reconnu comme facteur de risque de la pathologie (49). Ils étaient en apparence plus âgés, plus souvent de sexe féminin et diabétiques. Ils étaient par ailleurs hospitalisés plus longtemps avant l'entrée en

réanimation, suggérant l'idée que l'immobilisation prolongée avant la réanimation pourrait être un facteur de risque. Ils semblaient aussi présenter un état d'autonomie inférieur avant la réanimation, avec un score ADL plus bas, sans que celui-ci soit reconnu comme un facteur de risque.

Certains facteurs de risque (47) de la pathologie étudiée n'ont pas été retrouvés dans notre étude. L'incidence de l'alcoolisme chronique et les comorbidités globales semblaient identiques, avec un score ASA médian à 3 dans les deux groupes.

c. Défaillances et thérapeutiques en réanimation

Les principaux facteurs de risque décrits du SFNM en réanimation sont les suivants : l'épuration extra rénale (50) ; une proportion plus importante de nutrition parentérale par rapport à la nutrition entérale (51) ; la survenue d'une défaillance multiviscérale, d'un sepsis ou d'un SDRA (52) ; la durée de ventilation mécanique et de sédation, la durée de séjour, la corticothérapie et le traitement par curares (53) ; l'hyperglycémie (48) et la dénutrition (54).

Les patients atteints du SFNM paraissaient présenter en réanimation les principales défaillances décrites dans la littérature. La durée de séjour semblait plus prolongée, respectivement de 16 jours pour les atteints et de 14 jours pour les non atteints. La survenue d'une défaillance multiviscérale et d'un sepsis (41) paraissait plus fréquente, l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu paraissait plus fréquente et plus prolongée chez les sujets atteints.

Les thérapeutiques favorisant l'apparition d'un SFNM paraissaient plus fréquentes chez les sujets atteints, avec une utilisation de curares plus intensive et plus prolongée. D'autre part des doses d'insuline supérieures ont été observées chez ces patients, pouvant être expliquées par une proportion plus importante de diabétiques dans cette cohorte, ou par un déséquilibre glycémique plus prononcé, ceci ayant été précisé comme facteur de risque de cette pathologie (53).

Certains facteurs de risque décrits ne semblaient pas retrouvés dans notre étude : la durée ventilation et de sédation, l'épuration extra rénale et l'administration de corticoïdes paraissaient identiques entre les groupes.

Nous n'avons pas recueilli les doses de noradrénaline administrées, ceci étant parfois décrit comme un facteur de risque possible (55).

d. Suivi nutritionnel en réanimation

Les patients ayant développé une faiblesse musculaire avaient à première vue un risque nutritionnel plus élevé, avec un score NUTRIC (35) à 5/9 contre 4,5/9 pour les patients non atteints. Ces données suggèrent que l'état nutritionnel de base avant le séjour en réanimation influence le développement de cette maladie. Les patients atteints du SFNM semblaient présenter certains facteurs de risque nutritionnels décrits dans la littérature (54), avec des apports nutritionnels moindres chez les patients atteints, de 13,5kcal/kg/j contre 16,4 kcal/kg/j pour les sujets non atteints du SFNM. Ils avaient aussi une albuminémie initiale inférieure, ce qui a été décrit comme un facteur de risque (55).

Certains facteurs de risque (54) (51) n'ont pas été retrouvés dans notre étude. La dénutrition au cours du séjour en réanimation semblait identique dans les deux groupes, avec un périmètre brachial qui diminuait de 11% chez les patients atteints contre 12% chez les non atteints. De plus la proportion de nutrition parentérale paraissait inférieure chez les patients atteints, représentant 67% des apports totaux chez ces patients contre 89% chez les non atteints.

Par ailleurs les apports nutritionnels étaient inférieurs aux recommandations (56) dans l'ensemble des deux groupes. Ces résultats semblent confirmer la difficulté d'obtenir une nutrition adaptée compte tenu des interruptions inévitables (scanner, bloc opératoire...). Cette constatation a déjà été faite dans la littérature, avec une relation entre l'adéquation des apports et la mortalité ainsi que l'état fonctionnel à long terme (54).

Certains paramètres nutritionnels étaient discordants avec les autres résultats de notre étude. En effet l'albuminémie et la préalbuminémie ont augmenté pendant le séjour dans l'ensemble des deux cohortes, suggérant une renutrition en réanimation. Ce résultat est en contradiction avec les mesures du périmètre brachial, qui paraissait montrer une dénutrition des deux cohortes au cours du séjour. Ceci pourrait s'expliquer par les doses importantes d'albumine utilisées durant le séjour en réanimation. D'autre part l'augmentation de l'albuminémie et de la préalbuminémie paraissait supérieure chez les sujets atteints du SFNM. Ce résultat pourrait s'expliquer par des doses d'albumine utilisées plus importantes chez les sujets atteints. Les études ayant relié dénutrition en réanimation et SFNM se sont basées sur des mesures anthropométriques (57). Celles-ci semblent ainsi plus fiables pour évaluer l'évolution nutritionnelle des patients dans notre étude ; de plus, les variations d'albuminémie et de préalbuminémie semblent difficilement interprétables au vu des quantités d'albumine importantes utilisées durant le séjour. La créatininémie montrait aussi des résultats discordants. Elle montrait une augmentation au cours du séjour chez les sujets atteints et une diminution chez les patients non atteints du SFNM, suggérant une dénutrition dans le groupe « non atteints du SFNM » et une renutrition dans le

groupe « atteints du SFNM ». Ceci est en désaccord avec les mesures anthropométriques, et ce dosage paraît peu fiable pour l'évaluation nutritionnelle dans notre population au vu de la fréquence des défaillances rénales.

3. Force musculaire, échographie et diagnostic du SFNM

Deux cohortes sont décrites ici, correspondant aux patients « atteints du SFNM » et « non atteints du SFNM » en fonction de leur score MRC de sortie. Elles sont différentes des cohortes qui seront décrites dans l'étude finale, à savoir « probablement atteints du SFNM » et « probablement non atteints du SFNM » en fonction des résultats de l'échographie musculaire. Dans l'analyse finale nous allons donc comparer deux cohortes déterminées par la survenue d'une amyotrophie mesurée par échographie, et non pas d'une diminution de force musculaire mesurée par le score MRC. Certains patients pourront être dans le groupe « probablement atteints du SFNM » sans être atteints de cette pathologie selon la définition du MRC, c'est-à-dire avec un MRC supérieur ou égal à 48/60 à la sortie de réanimation. Inversement certains patients pourront être dans le groupe « probablement non atteints du SFNM » tout en ayant un score MRC inférieur à 48/60 à la sortie de réanimation. En effet les définitions du SFNM seront différentes selon le moyen diagnostique utilisé : il sera défini une perte de volume musculaire dans l'échographie et par une perte de force dans le score MRC. Les cohortes étudiées dans l'analyse finale seront ainsi constituées selon la survenue ou non d'une amyotrophie, contrairement aux cohortes actuelles constituées selon leur force musculaire. Nous faisons l'hypothèse que l'amyotrophie acquise mesurée par échographie est un meilleur marqueur que la force musculaire pour le diagnostic d'un SFNM.

4. Limites de l'étude

Dans notre étude l'amyotrophie a été évaluée par échographie. Cette technique présente une variabilité inter et intra opérateur ; elle a de plus été corrélée à un score MRC, présentant lui-même une variabilité entre opérateurs. Néanmoins les mesures réalisées dans notre travail montrent une corrélation supérieure à 0,90 tant sur la réalisation et la lecture des échographies que sur la réalisation des scores MRC, montrant la fiabilité de nos outils de mesure.

Concernant le seuil de décroissance musculaire échographique identifié pour le diagnostic d'un SFNM à la sortie de réanimation, nous avons privilégié une spécificité importante au détriment de la sensibilité. Cette décision a été motivée par les conséquences humaines et financières importantes qu'implique la mise en place d'une rééducation précoce chez un patient de réanimation. Ce choix est néanmoins discutable ; en effet certains patients atteints de faiblesse

musculaire ne seront pas diagnostiqués, et ne bénéficieront pas de la mise en place d'une réhabilitation spécifique.

CONCLUSION

Environ 30% des patients inclus dans notre étude étaient atteints de faiblesse neuromusculaire. Ils semblaient présenter les principaux facteurs de risque décrits dans la littérature, à savoir un âge plus avancé, un taux de diabète plus élevé, une proportion de femmes plus importante et un état à l'admission plus sévère. Leur durée de séjour paraissait plus longue, ils semblaient avoir développé plus fréquemment une défaillance multiviscérale, un SDRA et un sepsis. Ils paraissaient avoir bénéficié en plus grande proportion d'un traitement par curares, et leurs apports nutritionnels semblaient moindres.

Certains facteurs de risque décrits ne semblaient pas retrouvés, comme l'alcoolisme chronique, la dénutrition au cours du séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique et de sédation, l'épuration extra rénale et la nutrition parentérale.

Nos données semblent confirmer la sélection adaptée de notre population en termes d'incidence et de facteurs de risque de la pathologie. Nos résultats valident aussi nos outils de mesure en termes de variabilité inter et intra observateurs, ainsi que la possibilité de mise en pratique clinique.

Ces constatations demandent à être confirmées à la fin de l'inclusion des 80 patients prévus initialement. La validité de l'échographie dans le diagnostic de cette pathologie doit être évaluée après la levée d'aveugle, puis validée sur une cohorte multicentrique de grand effectif.

CONCLUSION :

Le syndrome de faiblesse neuromusculaire post réanimation (SFNM) est une faiblesse musculaire généralisée avec amyotrophie, secondaire à la réanimation elle-même. Cette atteinte est fréquente, persistante et associée à une augmentation de la morbi-mortalité après un séjour en réanimation. Le manque de précocité et de fiabilité du Gold Standard diagnostic actuel, un score MRC<48/60, empêche de mettre en place des mesures de rééducation adaptées, pourtant efficaces pour ralentir la perte musculaire et améliorer le pronostic fonctionnel.

L'échographie du muscle droit fémoral permet une évaluation précoce de l'amyotrophie acquise en réanimation, elle-même proportionnelle à la force musculaire. Nous avons fait l'hypothèse que la décroissance de la surface de section transversale du muscle droit fémoral mesurée par échographie permet de diagnostiquer un syndrome de faiblesse neuromusculaire à la sortie de la réanimation.

Nous avons débuté fin 2018 une étude prospective en simple aveugle visant à trouver un jour et un seuil de décroissance musculaire entre J+5, J+7 et J+10 de l'inclusion pour le diagnostic d'un score MRC<48 à la sortie de réanimation.

Les patients ventilés plus de 24H et restant plus de 5 jours en réanimation bénéficiaient de mesures échographiques de la surface de section transversale du muscle droit fémoral à l'inclusion (J1), à J+5, J+7 et J+10. Ils bénéficiaient ensuite d'un score MRC réalisé à la sortie du service.

Entre septembre 2018 et janvier 2020, 17 patients ont été inclus sur les 80 prévus dans le protocole. L'absence d'analyse intermédiaire prévue dans le protocole ne nous a pas permis de lever l'aveugle sur les résultats des échographies musculaires. Nous avons comparé deux cohortes, « atteints du SFNM » et « non atteints du SFNM », constituées en fonction leur score MRC de sortie, respectivement inférieur ou supérieur à 48/60. Les résultats présentés visent à évaluer la validité externe de notre étude, en confrontant nos résultats à la littérature.

5 patients étaient atteints de faiblesse neuromusculaire à la sortie de réanimation. Ils présentaient les facteurs de risques décrits dans la littérature, à savoir un âge plus avancé, un taux de diabète plus élevé, une proportion de femmes plus importante, un état à l'admission plus sévère et un risque nutritionnel plus élevé à l'entrée. Leur durée de séjour était plus longue, ils ont développé plus fréquemment une défaillance multiviscérale, une insuffisance rénale, un SDRA et un sepsis. Ils ont enfin bénéficié en plus grande proportion des traitements décrits comme facteurs de

risque, à savoir la corticothérapie et le traitement par curares. Leurs apports nutritionnels étaient moindres. Certains facteurs de risques décrits n'ont pas été retrouvés, comme la dénutrition au cours du séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique et de sédation et la nutrition parentérale.

Ces constatations demandent à être confirmées à la fin de l'inclusion des 80 patients prévus initialement. La validité de l'échographie dans le diagnostic de cette pathologie doit être évaluée après la levée d'aveugle, puis validée sur une cohorte multicentrique de grand effectif.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 10/04/2020

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. PAYEN JEAN FRANCOIS



ANNEXES

Annexe 1 : score MRC (58)

Muscle group evaluated

Wrist extension

Elbow flexion

Shoulder abduction

Dorsiflexion foot

Knee extension

Hip flexion

Appointed score

0, no visible/palpable contraction

1, visible/palpable contraction without movement of the limb

2, movement of the limb, but not against gravity

3, movement against gravity

4, movement against gravity and some resistance

5, normal

Annexe 2 : RASS (59)

Échelle d'agitation-sédation de Richmond (RASS)

Niveau	État	
+ 4	Combatif	
+ 3	Très agité	
+ 2	Modérément agité	
+ 1	Agité	
0	Alerte et calme	
-1	Somnolent	Contact visuel > 10 sec
-2	Sédation faible	Contact visuel < 10 sec
-3	Sédation modérée	Sans contact visuel
-4	Sédation profonde	Stimulation physique
-5	Coma	Pas de réaction

Stimulation verbale

Stimulation physique

Le score peut être utilisé uniquement chez les patients capables d'ouvrir les yeux et de serrer la main à la demande

Critère 1 : Début soudain et évolution fluctuante

- La modification de l'état mental du patient est-elle soudaine?
(oui = positif/non = négatif)
- Y-a-t-il des fluctuations sur les dernières 24 heures?
(oui = positif/non = négatif)

Critère 2: Inattention

- Le patient présente-t-il des difficultés à focaliser son attention?
 - Test «ABRACADABRA»: Epelez chaque lettre (1-2 secondes entre chaque lettre) et demandez au patient de serrer la main sur la lettre «A»:

Le test est positif s'il y a plus de deux erreurs (soit le patient ne sert pas la main sur la lettre A, soit il la sert sur une autre lettre)

Critère 3 : Désorganisation de la pensée

- Question oui/non:
 - Est-ce qu'une pierre flotte sur l'eau?
 - Y-a-t-il des poissons dans la mer?
 - Est-ce qu'un kilogramme pèse plus que deux kilogrammes?
 - Peut-on utiliser un marteau pour enfoncer un clou?

Le test est positif s'il y a plus d'une réponse fausse

- Commandes verbales:
 - Dites au patient: «Montrez-moi le même nombre de doigts»
(Montrez-lui deux doigts)
 - Puis «Faites la même chose avec l'autre main»

Le test est positif si le patient se trompe dans ces deux commandes

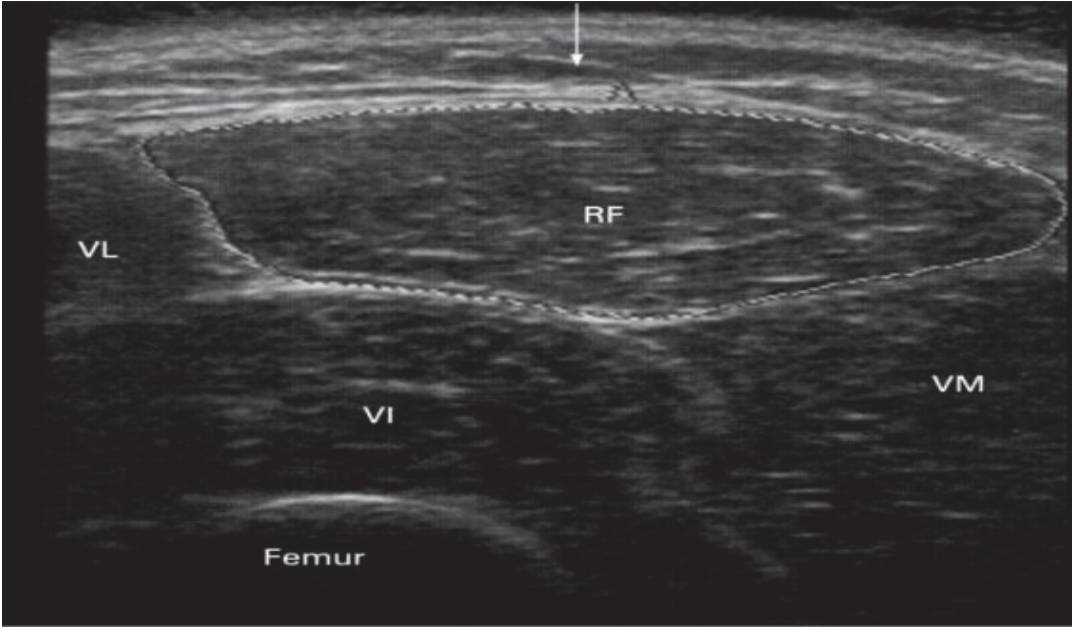
Etape 4: Evaluation de la vigilance

- Globalement, comment évalueriez-vous l'état général de votre patient?
Alerte, vigile, léthargique, stuporeux, comateux

Le test est positif si le niveau de conscience est autre qu'alerte

Le diagnostic de delirium requiert la présence de 3 des 4 critères. Les critères 1 et 2 sont toujours requis, accompagnés du critère 3 ou 4

Annexe 4 : technique échographique (28)



Questionnaire de la qualité de vie (forme abrégée) SF-12

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 Excellente 2 Très bonne 3 Bonne 4 Médiocre 5 Mauvaise

2. En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

- **des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules)?**

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

- **monter plusieurs étages par l'escalier ?**

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

- **avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?**

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- **avez-vous été limité pour faire certaines choses ?**

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

- **avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?**

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- **avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?**

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont -elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 Pas du tout 2 Un petit peu 3 Moyennement 4 Beaucoup 5 Enormément

6. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

- **y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?**

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- **y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?**

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

- **y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?**

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

Annexe 6 : ADL (30)

Echelle d'autonomie (ADL)

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillement Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillement mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

Annexe 7: Karnofski (60)

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

NUTRIC Score¹

www.criticalcarenutrition.com

The NUTRIC Score is designed to quantify the risk of critically ill patients developing adverse events that may be modified by aggressive nutrition therapy. The score, of 1-10, is based on 6 variables that are explained below in Table 1. The scoring system is shown in Tables 2 and 3.

Table 1: NUTRIC Score variables

Variable	Range	Points
Age	<50	0
	50 - <75	1
	>75	2
APACHE II	<15	0
	15 - <20	1
	20-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6 - <10	1
	>10	2
Number of Co-morbidities	0-1	0
	≥2	1
Days from hospital to ICU admission	0 - <1	0
	≥1	1
IL-6	0 - <400	0
	≥ 400	1

Annexe 9 : ASA (29)

ASA I	Bonne santé, bon état général
ASA II	Une maladie, traitée et bien compensée (par exemple HTA)
ASA III	Atteinte sévère d'un système, qui limite l'activité (par exemple COPD sévère)
ASA IV	Affection invalidante, mettant en danger la vie du patient (par exemple insuffisance cardiaque décompensée)
ASA V	Patient moribond, qui ne survivrait pas plus de 24 h à sa maladie (par exemple anévrisme rompu de l'aorte)

Tableau 2. Echelle de risque, score ASA : American Society of Anesthesiologists.²³

Annexe 10 : KDIGO (62)

Criteria	KDIGO	
	Creatinine definition	Urine output*
Stage 1	≥0.3 mg/dL increase within 48 hrs or 1.5–1.9 times baseline within 7 days	<0.5 mL/kg/h for >6 hours
Stage 2	2.0–2.9 times baseline within 7 days	<0.5 mL/kg/h for 12 hours
Stage 3	≥3 times baseline within 7 days or increase to ≥4.0 mg/dL with an acute increase of >0.5 mg/dL or initiation of RRT	<0.3 mL/kg/h for 24 hours or anuria for >12 hours

Annexe 11 : Corrélation intra classe

ICC lecture des échographies :

-> **echo faite par = N°1**

Intraclass correlations

Two-way mixed-effects model

Absolute agreement

Random effects: Id Number of targets = 11
Fixed effects: lecteur2 Number of raters = 3

y_	ICC	[95% Conf. Interval]	
Individual	.9120258	.7621153	.9738166
Average	.9688482	.9057595	.9911171

F test that

ICC=0.00: F(10.0, 20.0) = 41.21 Prob > F = 0.000

> **echo faite par = N°2**

Intraclass correlations

Two-way mixed-effects model

Absolute agreement

Random effects: Id Number of targets = 11
Fixed effects: lecteur2 Number of raters = 3

y_	ICC	[95% Conf. Interval]	
Individual	.9407691	.8475169	.9821281
Average	.9794447	.9434207	.9939709

F test that

ICC=0.00: F(10.0, 20.0) = 53.68 Prob > F = 0.000

-> **echo faite par = N°3**

Intraclass correlations

Two-way mixed-effects model

Absolute agreement

Random effects: Id Number of targets = 11

Fixed effects: lecteur2 Number of raters = 3

y_	ICC	[95% Conf. Interval]	
Individual	.9329572	.8306491	.9796209
Average	.9766068	.9363653	.9931134

F test that

ICC=0.00: F(10.0, 20.0) = 45.65 Prob > F = 0.000

ICC prise d'image échographique :

Echographies interprétées par N°1

. bysort lecteur2 : icc y_ Id echo faite par , mixed abs

-> lecteur2 = AC

Intraclass correlations

Two-way mixed-effects model

Absolute agreement

Random effects: Id Number of targets = 11

Fixed effects: echo faite par Number of raters = 3

y_	ICC	[95% Conf. Interval]	
Individual	.9936865	.9789172	.9982509
Average	.9978866	.9928722	.9994163

F test that

ICC=0.00: F(10.0, 20.0) = 666.08 Prob > F = 0.000

Echographies interprétées par N°2

-> lecteur2 = CP

Intraclass correlations

Two-way mixed-effects model

Absolute agreement

Random effects: Id Number of targets = 11

Fixed effects: echo faite par Number of raters = 3

y_	ICC	[95% Conf. Interval]	
Individual	.9902704	.9711107	.99721
Average	.9967356	.9901811	.9990683

F test that

ICC=0.00: F(10.0, 20.0) = 383.90 Prob > F = 0.000

Echographies interprétées par N°3

-> lecteur2 = CR

Intraclass correlations

Two-way mixed-effects model

Absolute agreement

Random effects: Id Number of targets = 11

Fixed effects: echo faite par Number of raters = 3

y_	ICC	[95% Conf. Interval]	
Individual	.9758103	.9363723	.9927842
Average	.9918046	.9778512	.9975831

F test that

ICC=0.00: $F(10.0, 20.0) = 120.06$ Prob > F = 0.000

LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE NON OPPOSITION - PATIENT	
<i>Diagnostic d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post-réanimation : mesure par échographie musculaire Protocole FIBER</i>	
Numéro ID RCB: 2018-A01035-50 Numéro promoteur : 3-2018-FIBER	
Médecin investigateur responsable de l'étude : Dr CUISINIER Adrien Coordonnées : Réanimation Polyvalente Chirurgicale CHU GRENOBLE ALPES Tél : 0476767575 Mail : ACuisinier@chu-grenoble.fr	Promoteur : Association PRO-ARTE Coordonnées : CHU Grenoble Alpes, Pôle Anesthésie- Réanimation CS10217 CHU, 38043 Grenoble Cedex 09

GLOSSAIRE :

- ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- CPP : Comité de Protection des Personnes : structure chargée de l'évaluation des protocoles de recherche impliquant la personne humaine, préalablement à toute mise en œuvre
- Aveugle : Les médecins ne savent pas quel sont vos
- résultats Promoteur : Responsable de la recherche
- SFNM : Syndrome de faiblesse
- neuromusculaire MRC : Medical research Council
- score

Madame, Monsieur,

Vous avez été pris en charge en réanimation au CHU de Grenoble. Votre médecin vous propose de participer à une recherche médicale. Il est possible que vous ne soyez pas en état de consentir pour cette recherche. Dans ce cas, nous demandons à vos proches de se prononcer pour votre participation. Si vous êtes de nouveau apte à décider, nous vous demandons votre accord pour continuer l'étude et analyser vos données. Cette recherche est organisée par l'Association PRO-ARTE du C.H.U. GRENOBLE Alpes. Le séjour en réanimation est parfois la cause d'une faiblesse musculaire généralisée avec une perte de la masse musculaire. C'est le syndrome de faiblesse neuromusculaire post réanimation (SFNM). Cette recherche consiste à évaluer un nouveau moyen de détecter ce syndrome en faisant une échographie du muscle droit fémoral, qui permettrait un diagnostic plus rapide de cette pathologie.

Aujourd'hui on diagnostique ce syndrome en faisant un score (le score MRC), mais celui-ci est trop tardif
Cette participation est entièrement volontaire

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Votre participation est entièrement volontaire, vous pouvez retirer à tout moment votre consentement sans encourir aucune responsabilité ni aucune modification dans votre prise en charge médicale.

Veillez lire attentivement ce qui suit : ce sont toutes les informations qui vont vous permettre de comprendre clairement cette étude clinique, afin d'éclairer votre décision.

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Vous disposez également d'un délai de réflexion avant de prendre votre décision. Vous pouvez en parler avec votre famille et votre médecin traitant.

BUT DE L'ETUDE

Cet essai clinique a pour but principal de montrer que l'échographie du muscle droit fémoral diagnostique aussi bien et plus rapidement le syndrome de faiblesse musculaire que le score MRC.

En effet l'échographie musculaire est réalisée à 4 temps différents post admission en réanimation permettant de surveiller dès l'admission en réanimation un changement (décroissance) de la surface de section transversale du muscle droit fémoral et prédire ainsi la survenue d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post réanimation.

METHODOLOGIE

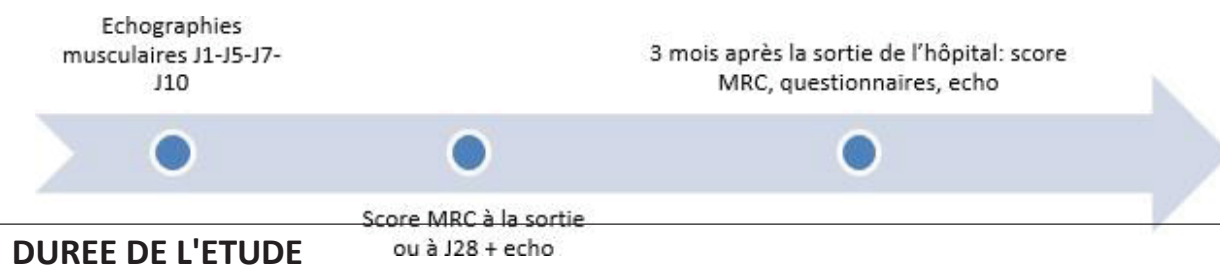
Il s'agit d'une étude observationnelle car évaluant une méthode de diagnostic, de suivi de cohorte prospective, en aveugle, ce qui signifie que le médecin qui fera l'échographie n'aura pas accès au résultat du score MRC et inversement.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude nécessite l'acquisition d'images d'échographie de la cuisse droite au premier, cinquième, septième, et dixième jour d'hospitalisation en réanimation (J1, J5, J7 et J10). À la fin de l'hospitalisation dans la limite d'une durée de séjour de 28 jours, le score MRC habituel est évalué (ce score permet de quantifier le niveau de la faiblesse musculaire, et est basé sur l'évaluation de six mouvements à droite et six à gauche : abduction du bras flexion, de l'avant-bras, extension du poignet, flexion de la cuisse, extension de la jambe, et la flexion dorsale du pied, le score MRC sera réalisé par les médecins ou infirmiers) et une échographie est faite. L'analyse nécessite des évaluations nutritionnelles qui sont faites habituellement en réanimation.

À part les échographies, il n'y a aucun autre examen spécifique à la recherche effectué pour ce protocole pendant le séjour en réanimation.

Une consultation post réanimation sera réalisée à 3 mois après la sortie de l'hôpital. Cette consultation rentre dans la prise en charge habituelle des patients de réanimation chirurgicale. Seront réalisés en plus du bilan habituel un score MRC et des tests fonctionnels (test de marche, questionnaire de qualité de vie, « Get up and Go test » qui évalue les transferts assis, debout, la marche et les changements de directions du patient). De plus une dernière échographie sera réalisée.



Votre participation dure donc le temps de votre hospitalisation (28 jours maximum) et un suivi sera réalisé 3 mois après la fin de votre hospitalisation.

Vous pourrez vous prêter à une autre étude clinique durant votre participation à l'étude.

BENEFICES, CONTRAINTES ET RISQUES

Les bénéfices attendus de la recherche sont multiples. Le diagnostic précoce du syndrome de faiblesse post réanimation par échographie musculaire permettrait une mise en place précoce et ciblée de moyens de réhabilitation afin de limiter l'aggravation de la faiblesse musculaire et ses complications : augmentation de la durée de séjour et de ventilation mécanique, surmortalité et altération fonctionnelle à long terme.

Au niveau collectif, une réduction des complications liées aux conséquences neuromusculaires de la réanimation permettrait une réduction des coûts de santé liés à la prise en charge.

L'intervention liée à l'étude consiste pendant l'hospitalisation à une échographie musculaire. Il s'agit d'un examen non invasif, dénué de toute complication et de contre-indication, il n'y a donc pas de risques. Le test de marche de 6 minutes réalisé à 3 mois est un examen peu risqué, sous contrôle médical avec interruption de l'examen en cas de difficultés.

Il n'y a ni bénéfice ni risque pour les participants car les évaluations n'ont pas d'incidence sur la prise en charge.

PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche impliquant la personne humaine a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile De France 11 et a été transmise pour information à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

CONFIDENTIALITE DES DONNEES VOUS CONCERNANT

Dans le cadre de la recherche à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement 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.

Le responsable du traitement des données est le promoteur, dont les coordonnées figurent sur la première page de ce document.

Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du règlement UE 2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

À cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.

Ces données pourront également être utilisées et transmises lors de recherches ultérieures pour des fins scientifiques ; en cas de retrait de consentement les données collectées jusqu'à la date du retrait du consentement pourront être utilisées.

Ces données pourront également être utilisées et transmises de manières codées et sécurisées à des tiers à des fins de recherche et d'exploitation des résultats de l'étude

VOS DROITS

Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le CHU Grenoble Alpes a signé un engagement de conformité.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés,

- Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification.
- 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 disposez d'un droit à la limitation du traitement de vos données
- Vous disposez d'un droit à l'effacement des données et à l'oubli

Si vous souhaitez exercer votre droit à l'effacement de vos données, le responsable de traitement peut au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD ne pas faire droit à cette demande si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Ainsi, vos données recueillies préalablement au retrait de votre consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

- Vous disposez d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL)

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 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.

À l'issue de la recherche, vous pourrez être informé de ses résultats globaux en contactant le médecin investigateur.

VOS CONTACTS

Pour exercer vos droits, ou pour toute question à ce sujet :

Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail (protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.75.75.

Une demande peut aussi être envoyée par courrier à ce délégué à la protection des données ou à la direction générale du CHU Grenoble Alpes à l'adresse mentionnée ci-dessous.

Si vous estimez, après avoir contacté le DPO du CHUGA, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Déposer une plainte en ligne : <https://www.cnil.fr/fr/plaintes/>
- Adresser un message à la CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/webform/nous-contacter>

LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE NON OPPOSITION - PROCHE	
<i>Diagnostic d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post-réanimation : mesure par échographie musculaire Protocole FIBER</i>	
Numéro ID RCB: 2018-A01035-50 Numéro promoteur: 3-2018-FIBER	
Médecin investigateur responsable de l'étude : Dr CUISINIER Adrien Coordonnées : Réanimation Polyvalente Chirurgicale CHU GRENOBLE ALPES Tél : 0476767575 Mail : ACuisinier@chu-grenoble.fr	Promoteur : Association PRO-ARTE Coordonnées : CHU Grenoble Alpes, Pôle Anesthésie- Réanimation CS10217 CHU, 38043 Grenoble Cedex 09

GLOSSAIRE :

- ANSM* : Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- CPP* : Comité de Protection des Personnes : structure chargée de l'évaluation des protocoles de recherche impliquant la personne humaine, préalablement à toute mise en œuvre
- Aveugle* : Les médecins ne savent pas quel sont vos
- résultats Promoteur* : Responsable de la recherche
- SFNM* : Syndrome de faiblesse
- neuromusculaire MRC* : Medical research Council
- score*

Madame, Monsieur,

Votre proche a été pris en charge en réanimation au CHU de Grenoble. Votre médecin lui propose de participer à une recherche médicale. Votre proche n'étant pas en état de consentir pour cette recherche, nous vous demandons de vous prononcer pour sa participation. S'il est de nouveau apte à décider, nous lui demanderons son accord pour continuer l'étude et analyser ses données. Cette recherche est organisée par l'Association PRO-ARTE du C.H.U. GRENOBLE Alpes.

Le séjour en réanimation est parfois la cause d'une faiblesse musculaire généralisée avec une perte de la masse musculaire. C'est le syndrome de faiblesse neuromusculaire post réanimation (SFNM). Cette recherche consiste à évaluer un nouveau moyen de détecter ce syndrome en faisant une échographie du muscle droit fémoral, qui permettrait un diagnostic plus rapide de cette pathologie. Aujourd'hui on

diagnostique ce syndrome en faisant un score (le score MRC), mais celui-ci est trop tardif et empêche une prise en charge efficace.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que votre proche participe à cette recherche. Vous pouvez retirer à tout moment votre consentement sans encourir aucune responsabilité ni aucune modification de la prise en charge médicale de votre proche.

Veuillez lire attentivement ce qui suit : ce sont toutes les informations qui vont vous permettre de comprendre clairement cette étude clinique, afin d'éclairer votre décision.

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin en charge de votre proche. Vous disposez également d'un délai de réflexion avant de prendre votre décision. Vous pouvez en parler avec votre famille et votre médecin traitant.

BUT DE L'ETUDE

Cet essai clinique a pour but principal de montrer que l'échographie du muscle droit fémoral diagnostique aussi bien et plus rapidement le syndrome de faiblesse musculaire que le score MRC.

En effet l'échographie musculaire est réalisée à 4 temps différents post admission en réanimation permettant de surveiller dès l'admission en réanimation un changement (décroissance) de la surface de section transversale du muscle droit fémoral et prédire ainsi la survenue d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post réanimation.

METHODOLOGIE

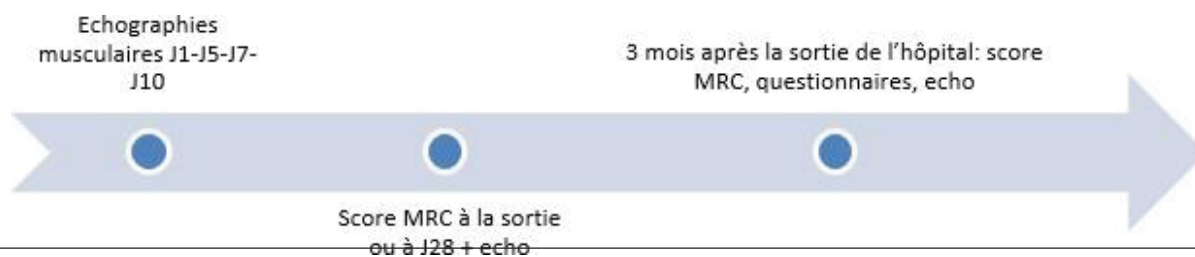
Il s'agit d'une étude observationnelle car évaluant une méthode de diagnostic, de suivi de cohorte prospective, en aveugle, ce qui signifie que le médecin qui fera l'échographie n'aura pas accès au résultat du score MRC et inversement.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude nécessite l'acquisition d'images d'échographie de la cuisse droite au premier, cinquième, septième, et dixième jour d'hospitalisation en réanimation (J1, J5, J7 et J10). À la fin de l'hospitalisation dans la limite d'une durée de séjour de 28 jours, le score MRC habituel est évalué (ce score permet de quantifier le niveau de la faiblesse musculaire, et est basé sur l'évaluation de six mouvements à droite et six à gauche : abduction du bras flexion, de l'avant-bras, extension du poignet, flexion de la cuisse, extension de la jambe, et la flexion dorsale du pied, le score MRC sera réalisé par les médecins ou infirmiers) et une échographie est faite. L'analyse nécessite des évaluations nutritionnelles qui sont faites habituellement en réanimation.

À part les échographies, il n'y a aucun autre examen spécifique à la recherche effectué pour ce protocole pendant le séjour en réanimation.

Une consultation post réanimation sera réalisée à 3 mois après la sortie de l'hôpital. Cette consultation rentre dans la prise en charge habituelle des patients de réanimation chirurgicale. Seront réalisés en plus du bilan habituel un score MRC et des tests fonctionnels (test de marche, questionnaire de qualité de vie, « Get up and Go test » qui évalue les transferts assis, debout, la marche et les changements de directions du patient). De plus une dernière échographie sera réalisée.



DUREE DE L'ETUDE

La participation de votre proche dure le temps de son hospitalisation (28 jours maximum) et un suivi sera réalisé 3 mois après la fin de l'hospitalisation.

Votre proche pourra se prêter à une autre étude clinique durant votre participation à l'étude.

BENEFICES, CONTRAINTES ET RISQUES

Le diagnostic précoce du syndrome de faiblesse post réanimation par échographie musculaire permettrait une mise en place précoce et ciblée de moyens de réhabilitation afin de limiter l'aggravation de la faiblesse musculaire et ses complications : augmentation de la durée de séjour et de ventilation mécanique, surmortalité et altération fonctionnelle à long terme.

Au niveau collectif, une réduction des complications liées aux conséquences neuromusculaires de la réanimation permettrait une réduction des couts de santé liés à la prise en charge.

L'intervention liée à l'étude consiste pendant l'hospitalisation à une échographie musculaire. Il s'agit d'un examen non invasif, dénué de toute complication et de contre-indication, il n'y a donc pas de risque.

Le test de marche de 6 minutes réalisé à 3 mois est un examen peu risqué, sous contrôle médical avec interruption de l'examen en cas de difficultés.

Il n'y a ni bénéfice ni risque pour les participants car les évaluations n'ont pas d'incidence sur la prise en charge.

PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile De France 11 et a été transmise pour information à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de la recherche à laquelle nous proposons à votre proche de participer, un traitement de ses données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière.

Le responsable du traitement des données est le promoteur, dont les coordonnées figurent sur la première page de ce document.

Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du règlement UE 2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

À cette fin, les données médicales seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et les initiales de votre proche.

Ces données pourront également être utilisées et transmises lors de recherches ultérieures pour des fins scientifiques ; en cas de retrait de consentement les données collectées jusqu'à la date du retrait du consentement pourront être utilisées.

Ces données pourront également être utilisées et transmises de manières codées et sécurisées à des tiers à des fins de recherche et d'exploitation des résultats de l'étude

VOS DROITS

Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le CHU Grenoble Alpes a signé un engagement de conformité.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés,

- Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification.
- 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 disposez d'un droit à la limitation du traitement des données
- Vous disposez d'un droit à l'effacement des données et à l'oubli

Si vous souhaitez exercer votre droit à l'effacement des données, le responsable de traitement peut au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD ne pas faire droit à cette demande si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Ainsi, les données recueillies préalablement au retrait de votre consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

- Vous disposez d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL)

Votre proche peut également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de son choix à l'ensemble des données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

À l'issue de la recherche, vous pourrez être informé de ses résultats globaux en contactant le médecin investigateur.

VOS CONTACTS

Pour exercer vos droits, ou pour toute question à ce sujet :

Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail (protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.75.75.

Une demande peut aussi être envoyée par courrier à ce délégué à la protection des données ou à la direction générale du CHU Grenoble Alpes à l'adresse mentionnée ci-dessous.

Si vous estimez, après avoir contacté le DPO du CHUGA, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Déposer une plainte en ligne : <https://www.cnil.fr/fr/plaintes/>
- Adresser un message à la CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/webform/nous-contacter>

Annexe 14 : accord du CPP initial

CPP Ile de France XI

Comité de Protection des Personnes

St-Germain-en-Laye, le 11 septembre 2018

CHU DE GRENOBLE ALPES

Pôle Anesthésie
Réanimation Marina
GAREIN

CS 10217 CHU

38043 GRENOBLE Cedex 9

Titre de l'essai :	Diagnostic d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post-réanimation : mesure par échographie musculaire (FIBER)
Promoteur :	Association PRO-ARTE (CHU Grenoble Alpes, Pôle anesthésie-Réanimation)
Coordonnateur :	Dr Adrien CUISINIER
Réf. Promoteur :	FIBER
N° IDRCB :	2018-A01035-50
Réf. CPP :	18051

Demande d'avis valant autorisation sur une recherche de catégorie 1	
Demande d'avis valant autorisation sur une recherche de catégorie 2	
Demande d'avis valant autorisation sur une recherche de catégorie 3	X
Demande d'avis consultatif sur un changement substantiel de finalité dans l'utilisation d'une collection d'éléments biologiques humains (art. L. 1211-2 du CSP)	
Demande d'avis consultatif sur un projet de déclaration de constitution d'une collection d'échantillons biologiques humains (art. L. 1243-3 du CSP)	

Documents examinés	Numéro et date de version
Courrier de demande d'avis	22/05/2018
Formulaire de demande d'avis	09/05/2018
Protocole	v1.0 du 08/01/2018
Bordereau RCB	06/04/2018
Résumé	v1.0 du 08/01/2018
Lettre d'information et le formulaire de non opposition destiné au patient	v1.1 du 03/08/2018
Lettre d'information et le formulaire de non opposition destiné au proche	v1.1 du 03/08/2018
Liste investigateur	version du v1.0 du 14/03/2018
Cv investigateurs	Joint
CRF	v1.0 du 08/01/2018

Le récépissé de la déclaration de conformité à la Méthodologie de Référence MR003	09/02/2018
---	------------

CPP Ile de France XI

Comité de Protection des Personnes

Réf. Promoteur :	FIBER
N° IDRCB :	2018-A01035-50
Réf. CPP :	18051

J'ai bien reçu les modifications demandées lors de la séance du **5 JUILLET 2018**, concernant le projet de recherche référencé ci-dessus.

Ont participé à la délibération :

I – PREMIER COLLEGE

*Agnès GUIBERT
Gérard LOEB
Kolia MILOJEVIC
Sabine de la PORTE
Ariane QUEFFELEC*

*Biostatisticien
Médecin
Biostatisticien
Chercheur
Médecin*

II - DEUXIEME COLLEGE

*Michèle CATZ
Elisabeth DOYON-PUZELAT
Christine GHESTEM
Olivier LANTRES
Christine STOUFFLET
Nicole TAVERNY*

*Psychologue
Psychologue
Association des familles du Vésinet
Avocat
Philosophe
Association des familles du Vésinet*

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt.

Par conséquent je donne l'**AVIS FAVORABLE** de notre Comité pour cette recherche. Veuillez croire, Madame, l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Sabine de la PORTE, Présidente de la Séance.

Annexe 15 : accord CPP après amendement

CPP Ile de France XI

Comité de Protection des Personnes

St-Germain-en-Laye, le 25 OCTOBRE 2019

CHU DE GRENOBLE ALPES

**Pôle Anesthésie
Réanimation Marina
GAREIN**

CS 10217 CHU

38043 GRENOBLE Cedex 9

Titre de l'essai :	Diagnostic d'un syndrome de faiblesse neuromusculaire post-réanimation : mesure par échographie musculaire (FIBER)
Promoteur :	Association PRO-ARTE (CHU Grenoble Alpes, Pôle anesthésie-Réanimation)
Coordonnateur :	Dr Adrien CUISINIER
Réf. Promoteur :	FIBER
N° IDRCB :	2018-A01035-50
Réf. CPP :	18051

Demande d'avis valant autorisation sur une recherche de catégorie 1	
Demande d'avis valant autorisation sur une recherche de catégorie 2	
Demande d'avis valant autorisation sur une recherche de catégorie 3	X
Demande d'avis consultatif sur un changement substantiel de finalité dans l'utilisation d'une collection d'éléments biologiques humains (art. L. 1211-2 du CSP)	
Demande d'avis consultatif sur un projet de déclaration de constitution d'une collection d'échantillons biologiques humains (art. L. 1243-3 du CSP)	

Documents examinés	Numéro et date de version
Courrier de demande d'avis	21/06/2010
Protocole	V2.0 du 21/06/2010
Tableau des modifications	Joint
Résumé	V2.0 du 21/06/2010
Lettre d'information et le formulaire de non opposition destiné au patient	V2.0 du 21/06/2010
Lettre d'information et le formulaire de non opposition destiné au proche	V2.0 du 21/06/2010

Le CPP Ile de France XI a examiné dans sa séance du 17 OCTOBRE 2019, la modification substantielle n°1 au projet de recherche référencé ci-dessus.

Ont participé à la délibération :

I – PREMIER COLLEGE

Caty BITOUN	Médecin
Annie DURAND	Pharmacien
Agnès GUIBERT	Biostatisticien
Gérard LOEB	Médecin
Kolia MILOJEVIC	Biostatisticien
Sabine de la PORTE	Chercheur
Delphine REGNAULT	Pharmacien

CPP Ile de France XI

Comité de Protection des Personnes

Réf. Promoteur :	FIBER
N° IDRCB :	2018-A01035-50
Réf. CPP :	18051

II - DEUXIEME COLLEGE

Michèle CATZ	Psychologue
Christine GHESTEM	Association des familles du Vésinet
Matthieu JULIAN	Psychologue
Jean-François LAIGNEAU	Avocat
Olivier LANTRES	Avocat
Nicole TAVERNY	Association des familles du Vésinet

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt.

Cette modification substantielle de ce projet de recherche en Catégorie 3 consiste principalement en :

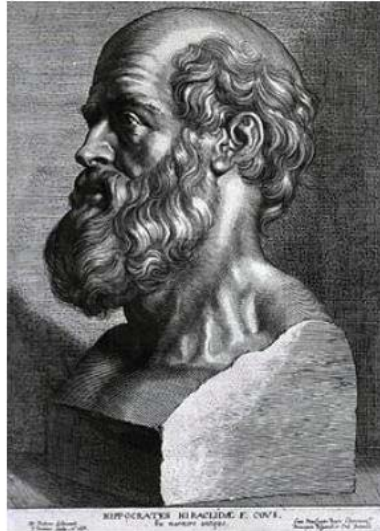
- la modification d'un critère d'inclusion pour pallier aux difficultés de recrutement
- la modification des critères de non-inclusion et d'exclusion
- la prolongation de la période d'inclusion
- le remplacement de la signature par le recueil de la non-opposition **Remarque** : maintenir le cartouche pour que l'investigateur note et signe la délivrance de l'information.
- la mise à jour des documents de l'étude (protocole, lettres d'informations) dans le cadre de l'application du RGPD. **Remarques** :
 - Attention à l'application du droit d'opposition : préciser que l'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai.

- Préciser la durée de conservation des données.

Sabine de la PORTE, Présidente de la Séance.

S. de la Porte

SERMENT D'HIPPOCRATE



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* févr 2012;40(2):502-9.
2. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2014;190(12):1437-46.
3. Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, Gahbauer EA, Leo-Summers LS, Gill TM. Factors Associated with Functional Recovery among Older Intensive Care Unit Survivors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2016;194(3):299-307.
4. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical Complications in Acute Lung Injury Survivors: A 2-Year Longitudinal Prospective Study. *Crit Care Med.* avr 2014;42(4):849-59.
5. 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.
6. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand M-C, Malissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med.* déc 2009;37(12):3047-53.
7. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *Crit Care Med.* mars 2017;45(3):446-53.
8. Jonghe BD, 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.
9. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* août 2008;36(8):2238-43.
10. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care.* 2011;15(1):R43.
11. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 10 oct 2013;17(5):R229.

12. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(3):R119.
13. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 05 2018;8(5):e019998.
14. TEAM Study Investigators, Hodgson C, Bellomo R, Berney S, Bailey M, Buhr H, et al. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care*. 26 févr 2015;19:81.
15. Calvo-Ayala E, Khan BA, Farber MO, Ely EW, Boustani MA. Interventions to improve the physical function of ICU survivors: a systematic review. *Chest*. nov 2013;144(5):1469-80.
16. Cox CE, Hough CL. Improving functional recovery after critical illness. *JAMA Intern Med*. juin 2015;175(6):911-2.
17. Segers J, Hermans G, Charususin N, Fizez T, Vanhorebeek I, Berghe GV den, et al. Assessment of quadriceps muscle mass with ultrasound in critically ill patients: intra- and inter-observer agreement and sensitivity. *Intensive Care Med*. 1 mars 2015;41(3):562-3.
18. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. mars 2008;40(3):185-9.
19. Cartwright MS, Kwayisi G, Griffin LP, Sarwal A, Walker FO, Harris JM, et al. Quantitative neuromuscular ultrasound in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. févr 2013;47(2):255-9.
20. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *Journal of Critical Care*. 1 oct 2015;30(5):1151.e9-1151.e14.
21. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*. 16 oct 2013;310(15):1591-600.
22. Puthuchery ZA, McNelly AS, Rawal J, Connolly B, Sidhu PS, Rowleron A, et al. Rectus Femoris Cross-Sectional Area and Muscle Layer Thickness: Comparative Markers of Muscle Wasting and Weakness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 jan 2017;195(1):136-8.
23. Witteveen E, Sommers J, Wieske L, Doorduyn J, van Alfen N, Schultz MJ, et al. Diagnostic accuracy of quantitative neuromuscular ultrasound for the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness: a cross-sectional observational study. *Ann Intensive Care*. déc 2017;7(1):40.

24. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1745285>
25. 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.
26. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2002;166(10):1338-44.
27. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730446>
28. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthuchery Z, Steier J, Jolley CJ, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax.* 1 mai 2009;64(5):418-23.
29. The ASA classification and peri-operative risk. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477427>
30. Progress in development of the index of ADL. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5420677>
31. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6704925>
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* oct 1985;13(10):818-29.
33. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Pr... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>
34. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254858>
35. Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutr Clin Pract.* févr 2019;34(1):12-22.
36. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550610>
37. Accuracy of Timed Up and Go Test for screening risk of falls among community-dwelling elderly. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858735>

38. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 nov 1998;51(11):1171-8.
39. Pillen S, Arts IMP, Zwarts MJ. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. juin 2008;37(6):679-93.
40. Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *J Intensive Care Soc*. mai 2015;16(2):126-36.
41. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J-P, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2011;183(3):364-71.
42. Semmler A, Okulla T, Kaiser M, Seifert B, Heneka MT. Long-term neuromuscular sequelae of critical illness. *J Neurol*. janv 2013;260(1):151-7.
43. Yeung J, Couper K, Ryan EG, Gates S, Hart N, Perkins GD. Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med*. déc 2018;44(12):2192-204.
44. 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.
45. Tillquist M, Kutsogiannis DJ, Wischmeyer PE, Kummerlen C, Leung R, Stollery D, et al. Bedside ultrasound is a practical and reliable measurement tool for assessing quadriceps muscle layer thickness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. sept 2014;38(7):886-90.
46. Mourtzakis M, Wischmeyer P. Bedside ultrasound measurement of skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. sept 2014;17(5):389-95.
47. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest*. 1 nov 2016;150(5):1129-40.
48. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. 25 avr 2019;6(3):233-46.
49. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriasi M, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand*. sept 2008;118(3):175-81.
50. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 8 nov 2001;345(19):1359-67.
51. 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.
52. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med.* févr 2011;39(2):371-9.
 53. de Jonghe B, Lacherade J-C, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med.* oct 2009;37(10 Suppl):S309-315.
 54. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. The Association Between Nutritional Adequacy and Long-Term Outcomes in Critically Ill Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation: A Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med.* août 2015;43(8):1569-79.
 55. Kramer CL. Intensive Care Unit–Acquired Weakness. *Neurologic Clinics.* 1 nov 2017;35(4):723-36.
 56. admin_sfar. Nutrition artificielle en réanimation - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/nutrition-artificielle-en-reanimation%e2%80%a8/>
 57. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med.* oct 2013;1(8):621-9.
 58. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care.* 5 août 2015;19:274.
 59. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* juill 1999;27(7):1325-9.
 60. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 19 juill 2013;13:72.
 61. Score NUTRIC - Nutrition des soins intensifs [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.criticalcarenutrition.com/resources/nutric-score>
 62. Shin SR, Kim WH, Kim DJ, Shin I-W, Sohn J-T. Prediction and Prevention of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2985148.