

MISE AU POINT / UPDATE

Dysfonction diaphragmatique en réanimation : physiopathologie, diagnostic et prise en charge

Diaphragmatic dysfunction in Intensive Care Unit: physiopathology, diagnosis and treatment

Q. Fossé^{1,2} • M. Dres^{1,2*}

Reçu le 23 septembre 2019 ; accepté le 30 décembre 2019.
© SRLF 2020.

Résumé

Le diaphragme est un muscle très sollicité en réanimation et sa dysfonction est associée à une importante morbi-mortalité. Outre l'effet délétère bien établi de la ventilation mécanique sur la fonction diaphragmatique, d'autres facteurs de risque interviennent (sepsis notamment) ce qui justifie de remplacer le concept physiopathologique de dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation pour celui de dysfonction diaphragmatique associée à la réanimation. La prévalence de la dysfonction diaphragmatique est élevée en réanimation puisqu'elle touche plus de 60 % des patients dès l'admission et jusqu'à 80 % des patients présentant un sevrage prolongé. En pratique, l'existence d'une dysfonction diaphragmatique est évoquée à l'heure du sevrage de la ventilation mécanique, en cas d'échecs répétés. Le diagnostic repose sur la mesure de la capacité du diaphragme à générer une pression mais une telle évaluation n'est pas réalisée en routine. L'échographie diaphragmatique qui permet une approche non invasive et un examen en temps réel de l'excursion et de l'épaississement du muscle pourrait constituer l'examen de choix mais ses modalités de réalisation et sa validité restent à déterminer. En l'absence de traitement curatif, la promotion d'efforts inspiratoires spontanés exercés dans des limites physiologiques reste à l'heure d'aujourd'hui la stratégie la plus raisonnable.

Abstract

The diaphragm is particularly involved in critically ill patients and diaphragm dysfunction is associated with a heavy burden in terms of morbidity and mortality. Beyond the well-established deleterious effect of mechanical ventilation on diaphragmatic function, other risk factors (notably sepsis) are involved. Therefore, the term "ventilator induced diaphragm dysfunction" might be substituted by the term "intensive care unit associated diaphragm weakness". The prevalence of diaphragmatic dysfunction is high since it is encountered in 60% of the patients upon admission and up to 80% at later stages. In routine, diaphragm dysfunction can be suspected at the time of liberation from mechanical ventilation, especially in case of repeated weaning attempt failures. The diagnosis is based on the evaluation of the generating pressure capacity of the diaphragm, but such an evaluation is not performed routinely. Therefore, diaphragm ultrasound which allows a non-invasive approach and a real-time examination of diaphragm displacement and diaphragm thickening, can be viewed as the preferred technique, but acquisition modalities and validity remain to be determined. Nowadays, there is no curative treatment of diaphragm dysfunction. Promotion of spontaneous inspiratory efforts maintained within physiological ranges constitutes the best strategy.

* Dr Martin Dres

Service de Pneumologie, Médecine intensive – Réanimation Site Pitié-Salpêtrière
Groupe Hospitalier Universitaire APHP. Sorbonne Université
martin.dres@aphp.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



Introduction

Le diaphragme est un muscle inspiratoire impliqué dans la ventilation tout au long de la vie. Chez les patients de réanimation, il est particulièrement sollicité en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ou lors de l'étape de séparation du ventilateur. Comme tous les autres organes, le diaphragme est en effet susceptible de présenter une dysfonction induite par la sévérité de la maladie à l'origine de l'admission en réanimation ou par des facteurs de risque inhérents au séjour en réanimation. Les données les plus récentes montrent que cette dysfonction impacte significativement le pronostic des patients en augmentant de façon indépendante la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour, la morbi-mortalité en réanimation et à l'hôpital. Ce sujet est d'importance compte tenu de la prévalence élevée de la dysfonction diaphragmatique en réanimation. Pendant longtemps, les réanimateurs ont associé la survenue de la dysfonction diaphragmatique avec le recours à la ventilation mécanique (*ventilator induced diaphragm dysfunction*) [1]. Pourtant, la dysfonction diaphragmatique est présente très tôt au cours du séjour en réanimation, quelques heures seulement après l'intubation [2].

Cette mise au point se donne pour objectif de décrire l'épidémiologie, les facteurs de risque et les techniques diagnostiques de la dysfonction diaphragmatique rencontrée chez les patients de réanimation. L'utilisation croissante de l'échographie dans cette indication sera également abordée avec notamment la question de son indication. Cette mise au point s'intéresse spécifiquement à la dysfonction diaphragmatique acquise en réanimation. Ne seront pas discutées ici les paralysies phréniques ou dysfonctions musculaires préexistantes à l'admission des patients en réanimation.

Le diaphragme et la fonction diaphragmatique

Anatomie et physiologie du diaphragme normal

Le diaphragme est une fine membrane musculo-tendineuse en forme de dôme qui sépare le thorax de la cavité abdominale (Figure 1). Il est composé d'un centre tendineux duquel rayonnent des fibres musculaires striées aux insertions sternales et costales en avant et vertébrales en arrière. Il est innervé par les nerfs phréniques gauche et droit issus du plexus cervical C4 lui assurant une innervation motrice exclusive. Ils descendent le long du médiastin et se divisent en de multiples terminaisons nerveuses au niveau du muscle. Dans les conditions physiologiques, le diaphragme agit comme un piston dans une seringue. Sa contraction négative la pression intra-thoracique ce qui génère le débit inspiratoire alors que dans le même temps, le

diaphragme s'abaisse et comprime le contenu de la cavité abdominale. La résultante de ces changements de pressions, la pression transdiaphragmatique (Pdi), est la somme (en valeur absolue) des pressions gastrique et œsophagienne (Figure 2). Cette dernière est un témoin physiologique reconnu de la fonction diaphragmatique et permet de la quantifier [3]. Par conséquent, la dysfonction diaphragmatique se définit par une diminution de la capacité du diaphragme à générer une pression (transdiaphragmatique ou endotrachéale chez le patient intubé). Cette définition est la plus utilisée en pratique clinique [3] et ne doit pas être confondue avec la fatigue diaphragmatique qui se définit comme la perte de capacité d'un muscle à produire une force, phénomène réversible au repos. La fatigue musculaire implique de pouvoir mesurer la force musculaire et l'observation d'une réduction de la capacité du muscle à produire une force lors des mesures répétées. De plus, la mise en évidence d'une récupération musculaire après mise au repos est nécessaire. Pour cette raison, le terme le plus approprié en pratique clinique est celui de faiblesse musculaire (diminution de la capacité à produire une force ou une pression à un moment donné).

Prévalence de la dysfonction diaphragmatique en réanimation

La dysfonction diaphragmatique est présente chez la majorité des patients sous ventilation mécanique. La prévalence de la dysfonction diaphragmatique dépend naturellement de la population étudiée et des modalités d'investigation. Il est possible de retenir que deux tiers – au moins – des patients présentent une dysfonction diaphragmatique. Cette prévalence élevée (64 %) a été rapportée par Demoule *et al.* dans les 24 premières heures suivant l'instauration de la ventilation mécanique [2] et par Dres *et al.* (63 %) chez des patients prêts à réaliser une épreuve de sevrage [4]. Ces deux derniers travaux ont utilisé la technique de référence (la stimulation magnétique des nerfs phréniques) pour évaluer la fonction diaphragmatique. En cas de ventilation mécanique prolongée, la dysfonction diaphragmatique peut concerner jusqu'à 80 % des patients [5–7]. Lorsque la dysfonction diaphragmatique est identifiée par des critères échographiques, la prévalence est plus faible, entre 25 et 35 % [8, 9] mais la définition est moins arbitraire qu'avec la technique de référence et varie selon les études.

Quels sont les facteurs de risque de dysfonction diaphragmatique ?

En réanimation, le diaphragme subit de nombreuses agressions constituant autant de facteurs de risque de

dysfonction [10]. Celle-ci est multifactorielle et temps-dépendante [11]. De fait, il est difficile de préciser la contribution respective d'un facteur de risque par rapport à d'autres. Les études animales sont utiles pour étudier isolément l'effet d'un de ces facteurs de risque mais la transposition clinique de ces observations expérimentales ne doit pas être systématique. L'implication de ces nombreux facteurs de risque justifie d'abandonner le concept trop restrictif de dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation pour parler désormais de dysfonction diaphragmatique associée à la réanimation [10].

La ventilation mécanique

Sous-activité diaphragmatique

Il est aujourd'hui admis que la ventilation contrôlée induit une altération temps-dépendante des propriétés contractiles du diaphragme tel que cela a été montré chez l'animal [12-14]. Ce sont ces travaux, conduits chez l'animal, qui ont abouti au concept de dysfonction diaphragmatique induite par le ventilateur (*Ventilator Induced Diaphragmatic Dysfunction*, VIDF [1]). Le terme « dysfonction » renvoie – selon les travaux considérés – à l'observation d'une atrophie des fibres musculaires diaphragmatiques, à une diminution de la force générée par la contraction de ces fibres [14] et à des altérations

structurales au niveau de la fibre musculaire (diminution de la résistance au stress oxydant, augmentation de la protéolyse, diminution de la synthèse protéique). Chez l'humain, le premier lien entre ventilation prolongée et l'observation d'une atrophie des fibres musculaires diaphragmatiques a été histologiquement rapportée dans une série autopsique d'enfants ventilés mécaniquement au moins 12 jours [15]. Ces données ont été confirmées par Levine *et al.* qui ont réalisé une analyse histologique de fibres diaphragmatiques de patients en état de mort encéphalique ayant reçu une durée de ventilation de 18 à 69 heures [16]. Les auteurs ont observé que les fibres diaphragmatiques des patients en mort encéphalique présentaient des signes d'atrophie non retrouvés chez la population contrôle constituée de patients ayant reçu une durée de ventilation de 2 à 3 heures dans le cadre d'une chirurgie thoracique programmée [16]. En outre, ce travail montrait que les fibres musculaires du muscle pectoralis des patients contrôles avaient les mêmes caractéristiques histologiques que celles des patients en mort encéphalique. Une autre étude conduite par Welvaart *et al.* rapporte une diminution de la force générée par les fibres musculaires diaphragmatiques mesurée *ex vivo* qui était non retrouvée au niveau des fibres musculaires du muscle dorsal latéral [17]. Ces données sont remarquables sur deux aspects. Le premier est de démontrer

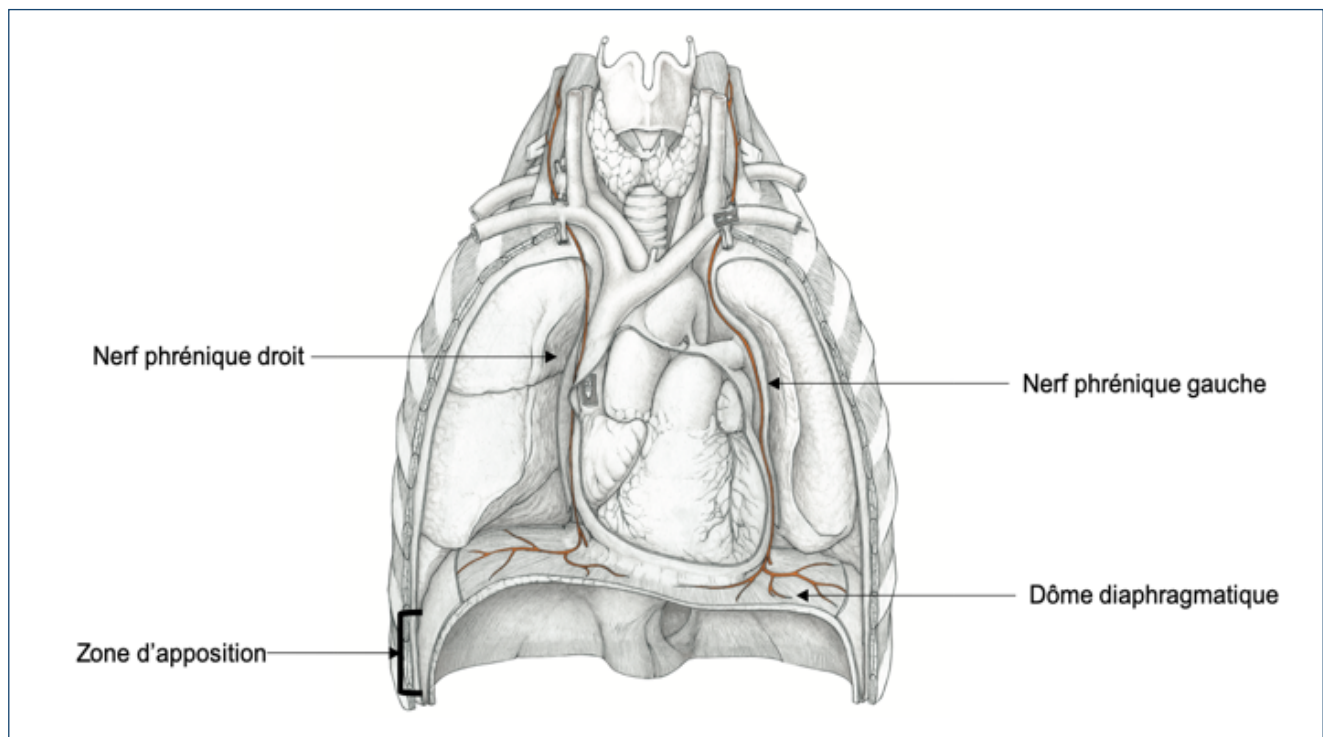


Figure 1 - Schéma anatomique d'un thorax de face en coupe coronale représentant l'hémi-diaphragme droit et gauche avec les nerfs phréniques. (Crédit Robin JACQUELINE).

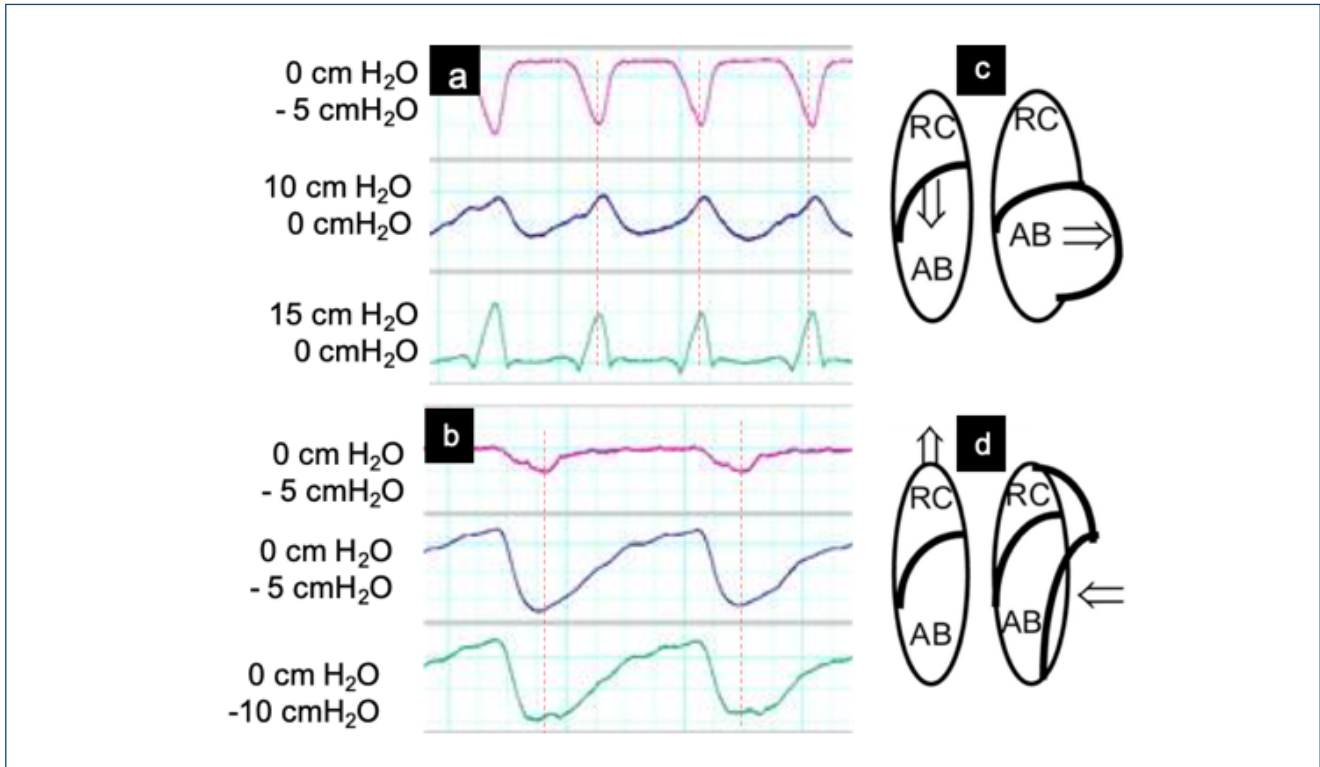


Figure 2 - À gauche, tracés montrant la pression œsophagienne en rose, la pression gastrique en bleue et la pression transdiaphragmatique en vert.

a) patient sans dysfonction diaphragmatique : dépression œsophagienne en regard d'une augmentation de pression gastrique

b) patient avec dysfonction diaphragmatique : dépression faible de la pression œsophagienne avec en regard un mouvement paradoxal du diaphragme entraînant une diminution de la pression gastrique.

À droite, schéma d'un tronc avec en haut le thorax (RC) et l'abdomen (AB), séparé par le diaphragme. Illustration schématique du déplacement diaphragmatique à l'inspiration selon Similowski *et al.* [72] :

c) normal, d) en cas de dysfonction diaphragmatique sévère.

la sensibilité spécifique du diaphragme (par rapport aux autres muscles) à l'inactivité induite par la ventilation mécanique. Le deuxième est d'avoir permis l'observation de l'effet isolé de la ventilation sur le diaphragme (les patients en mort encéphalique étant supposés indemnes de sepsis ou d'autres facteurs confondants). L'analyse d'échantillons histologiques n'étant évidemment pas possible en routine, il a été proposé d'évaluer au cours du temps l'épaisseur diaphragmatique à l'échographie pour documenter la survenue d'une atrophie [18–20]. Dans une première série de sept patients, Grosu *et al.* ont montré une diminution progressive de l'épaisseur diaphragmatique au cours du temps [19]. Ces premières données ont été confirmées par d'autres travaux de plus grande ampleur montrant que l'épaisseur diaphragmatique mesurée au niveau de la zone d'apposition diminue alors que la durée de la ventilation mécanique augmente [11, 21, 22]. Contre toute attente, il doit être mentionné

qu'il a également été rapporté une augmentation de l'épaisseur diaphragmatique sous ventilation mécanique sans que cette observation puisse être expliquée [11]. Cette augmentation pourrait correspondre à de l'inflammation, de l'œdème ou à de la surcharge hydrique. Dans la mesure où les patients présentant une diminution de l'épaisseur diaphragmatique semblent – au même titre que les patients présentant une augmentation de l'épaisseur diaphragmatique – être associés à un plus mauvais pronostic [23], les conclusions de cette observation nécessitent d'être confirmées.

De manière intéressante, le degré d'atrophie diaphragmatique semble modulé par l'intensité de l'effort inspiratoire [11] : l'atrophie est d'autant plus prononcée que l'effort inspiratoire est faible. Cette donnée pourrait avoir un impact clinique puissant en encourageant le maintien d'un certain niveau d'activité diaphragmatique chez les patients recevant de la ventilation mécanique. Toutefois,

dans ce travail [11], l'épaisseur diaphragmatique était évaluée par échographie, tout comme l'effort inspiratoire lui-même calculé à partir de la mesure d'épaisseur, ce qui est susceptible d'induire un biais.

Outre la survenue d'une atrophie induite par l'inactivité musculaire, la ventilation mécanique s'associe à une diminution de la capacité du diaphragme à générer une pression. Cette observation a été rapportée dans deux séries de patients de réanimation témoignant du caractère temps dépendant de cette dysfonction [24, 25]. Jaber *et al.* rapportent une diminution de la capacité du diaphragme à générer une pression de 36 % en moyenne à 6 jours de ventilation, par rapport à son initiation [24]. De la même façon, Hermans *et al.* rapportent une corrélation importante entre la durée de ventilation mécanique et la diminution de pression transdiaphragmatique, également mesurée après stimulation phrénique ($R = 0,69$, $p = 0,038$) [25].

Suractivité diaphragmatique

La dysfonction diaphragmatique peut également résulter d'une suractivité du diaphragme notamment en cas d'efforts inspiratoires intenses, tel que rapporté par Orozco-Levi *et al.* chez des patients BPCO [26]. Comme mentionné plus haut, il a été rapporté une augmentation de l'épaisseur échographique du diaphragme chez plus de 20 % des patients après 7 jours de ventilation mécanique [23]. Paradoxalement, cette « hypertrophie » semble être associée à un surrisque d'échec de sevrage par rapport au groupe de patients chez lesquels l'épaisseur diaphragmatique reste stable au cours du temps [23]. Cette augmentation d'épaisseur semble être la conséquence d'une sous-assistance du patient par le ventilateur, peut-être du fait d'efforts inspiratoires trop importants pendant trop longtemps.

Dans un tout autre contexte, il a été observé qu'au cours de l'accouchement, des femmes réalisant des contractions diaphragmatiques intenses et répétées présentent une dysfonction diaphragmatique objectivée par une diminution de la pression inspiratoire maximale et une diminution de l'activité électrique du diaphragme [27]. À l'extrême, il a été rapporté des cas de rupture diaphragmatique sur muscle antérieurement sain, lors d'efforts inspiratoires intenses au cours du travail [28]. Sans aller jusqu'à ces efforts extrêmes, il est possible que des efforts inappropriés comme les asynchronies patient-ventilateur telles qu'elles peuvent être rencontrées chez les patients sous ventilation mécanique [29] puissent participer à la survenue ou à l'entretien d'une dysfonction diaphragmatique même si la relation causale n'est pas établie (la dysfonction diaphragmatique est-elle la cause ou la conséquence de l'asynchronie observée ?). Les auto-déclenchements et les doubles déclenchements entraînent une ventilation excessive responsable d'une

hyperinflation dynamique qui pourrait favoriser les altérations microstructurelles du diaphragme [30]. Il apparaît donc important de les rechercher et les corriger d'autant plus qu'elles augmentent significativement la durée de ventilation mécanique [31] et qu'elles sont, de manière indépendante, associées à la mortalité [29]. Il n'existe toutefois pas de données directes soutenant cette hypothèse mais l'effet bénéfique démontré des curares au cours du syndrome de détresse respiratoire aigu [32] pourrait être expliqué – parmi d'autres raisons – par une diminution des asynchronies, notamment celles du type « *reverse triggering* » [30, 33]. En théorie, ces données s'opposent à la promotion de la ventilation spontanée susceptible de majorer le nombre et les conséquences des asynchronies sur le risque de lésions alvéolaires induites par la ventilation mécanique [30] d'une part mais également sur le risque de suractivité diaphragmatique d'autre part. Cette discussion conforte l'hypothèse que la suractivité diaphragmatique est vraisemblablement tout aussi délétère que la sous-activité sur le pronostic des patients. Ces réflexions ouvrent de nouvelles perspectives pour la prise en charge des patients avec l'élaboration de nouvelles modalités de ventilation visant à promouvoir une activité diaphragmatique située dans des limites physiologiques tout en minimisant les effets délétères de la ventilation sur le parenchyme pulmonaire. Tout l'enjeu est ici de déterminer ces limites physiologiques et d'évaluer si celles-ci sont compatibles avec la stratégie de ventilation adaptée au motif d'intubation.

Sepsis

La dysfonction diaphragmatique peut également précéder l'admission du patient en réanimation. Elle apparaît alors comme une autre défaillance d'organe et comme un marqueur de sévérité associé à un pronostic sombre [2]. La dysfonction associée au sepsis en est le principal exemple. Hussain *et al.* ont montré qu'un sepsis induit par une endotoxine sur des chiens en ventilation spontanée était responsable d'une diminution de la force contractile du diaphragme [34]. Les anomalies de la contraction intrinsèque du diaphragme semblent précéder l'apparition de l'atrophie [35] dans un modèle de sepsis induit par une endotoxine chez le rat. Demoule *et al.* ont montré, chez l'humain, que le sepsis est un facteur indépendant de dysfonction diaphragmatique après 24 heures de ventilation mécanique [2]. Les deux facteurs prédictifs indépendants de cette dysfonction étaient la sévérité de la maladie du patient à l'admission en réanimation et la présence d'un sepsis, ce qui va dans le sens des modèles animaux [14]. De façon intéressante, une étude ancillaire a montré que chez 9/23 (39 %) patients qui présentaient une dysfonction diaphragmatique initiale, la fonction diaphragmatique s'améliorait au cours du séjour

et sous ventilation mécanique [36]. Ce résultat évoque l'hypothèse d'une réversibilité de ce mécanisme lié au sepsis au même titre que le mécanisme de dysfonction myocardique lié au sepsis [37]. Les effets de la ventilation mécanique sur la fonction diaphragmatique exposée à un environnement septique ne sont toutefois pas univoques. La ventilation mécanique semble moduler les effets du sepsis sur le diaphragme. En mode contrôlé et initié à partir de la 12e heure après l'initiation d'un sepsis induit par l'administration de lipopolysaccharide chez le rat, la ventilation altère la fonction diaphragmatique [38]. En revanche, l'instauration très précoce de la ventilation mécanique avant l'instauration de l'endotoxine bactérienne, et pour une durée de 4 heures, semble protéger le rat de la dysfonction diaphragmatique induite par ce modèle de sepsis [39].

Autres facteurs de risque

L'utilisation de médicaments largement répandus en réanimation, comme les hypnotiques, les curares, et les corticostéroïdes est également à risque de dysfonction diaphragmatique [10]. Étudiée séparément par l'intermédiaire de modèles expérimentaux, chacune de ces substances est susceptible d'induire une dysfonction diaphragmatique. Toutefois, la pertinence de ces observations pour la pratique clinique n'est pas évidente et la prudence s'impose avant d'incriminer la responsabilité d'une molécule ayant par ailleurs des effets thérapeutiques bien démontrés.

La dysfonction diaphragmatique peut également survenir dans le contexte post-opératoire. La chirurgie cardiaque a été identifiée comme facteur de risque de lésion phrénique, le plus souvent par atteinte directe des nerfs phréniques au niveau du péricarde [40 41]. La chirurgie thoracique est également à risque d'atteinte phrénique ou diaphragmatique bien que celle-ci diminue avec les voies d'abord vidéo-assistées mini-invasives [42]. Notons alors que l'atteinte est plus volontiers unilatérale. La chirurgie abdominale, notamment de la partie supérieure de l'abdomen, est également à risque de dysfonction diaphragmatique [43, 44], soit par lésion diaphragmatique directe, soit par perte d'amplitude de la course diaphragmatique en raison de la douleur générée.

Relation entre neuromyopathie de réanimation et dysfonction diaphragmatique

La neuromyopathie de réanimation touche 25 % des patients exposés à la ventilation mécanique [45]. Cette atteinte, définie comme la survenue d'un déficit moteur pouvant atteindre le stade de la paralysie, est la plus fréquente des maladies neuromusculaires rencontrées en réanimation. Sur la base de plusieurs

arguments séduisants, il a été suggéré que la dysfonction diaphragmatique soit intégrée à cette atteinte pour n'en représenter qu'un aspect du tableau clinique global [46]. Premièrement, il existe une association entre la présence d'une neuromyopathie de réanimation et une diminution de la force musculaire respiratoire (non spécifiquement liée à une dysfonction diaphragmatique) [46]. Deuxièmement, la présence d'une neuromyopathie de réanimation, au même titre que la diminution de la force musculaire respiratoire, est associée à des difficultés de sevrage et à une augmentation de la durée de ventilation mécanique [46, 47]. Troisièmement, les deux entités partagent des facteurs de risque communs comme la sévérité initiale et la durée de ventilation mécanique [48]. Toutefois, il existe d'autres arguments qui s'opposent à l'hypothèse d'une dysfonction musculaire globale. D'abord, même si la dysfonction diaphragmatique et la neuromyopathie de réanimation partagent des facteurs de risque communs, cela ne signifie pas nécessairement que les deux atteintes constituent une seule et même maladie. En effet, l'identification des facteurs de risque de neuromyopathie de réanimation et dysfonction diaphragmatique n'est pas facile chez le patient de réanimation souvent exposé à de multiples agressions [49]. D'autre part, à la grande différence des autres muscles, le diaphragme, à l'exception du myocarde, est le seul à ne jamais voir son activité s'interrompre au cours du fonctionnement physiologique, de la naissance au décès. Il est donc vraisemblable qu'une mise au repos plus ou moins complète d'un muscle non physiologiquement programmé pour connaître une interruption de son activité ait des conséquences sur son fonctionnement. Ceci est suggéré par les données montrant que le repos induit par la ventilation mécanique induit une atrophie diaphragmatique qui n'est pas observée sur le muscle pectoralis ou le muscle dorsal latéral [16, 17]. Des études ont d'ailleurs montré une dissociation entre la présence d'une dysfonction diaphragmatique et la présence d'une neuromyopathie de réanimation [4, 6]. En revanche, il est intéressant de remarquer que la corrélation entre la faiblesse des muscles respiratoires (évaluée globalement par la mesure de la pression inspiratoire maximale) et la neuromyopathie de réanimation est plus forte chez les patients ventilés de façon prolongée (plus de 7 jours) suggérant une convergence des deux atteintes au cours du temps [46]. Ainsi, bien que partageant des caractéristiques communes et des facteurs de risque commun (ventilation mécanique, sepsis), la dysfonction diaphragmatique et la neuromyopathie de réanimation semblent bien être deux atteintes distinctes possédant une physiopathologie propre. Cette distinction revêt un intérêt clinique d'importance car elle signifie que la présence d'une dysfonction diaphragmatique ne peut

pas être suspectée *a priori* sur la seule présence d'une neuromyopathie de réanimation.

Comment évaluer la fonction diaphragmatique en réanimation ?

Mesure de la force inspiratoire maximale

Cette approche globale évalue la force inspiratoire de l'ensemble des muscles inspiratoires (diaphragme et autres muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques). Elle est réalisée en mesurant la pression à la bouche soutenue pendant une seconde au cours d'un effort inspiratoire statique maximal : pression inspiratoire maximale (P_Imax). Cette manœuvre demande la pleine collaboration du sujet, ce qui n'est pas toujours possible en réanimation. Dans le cas particulier des patients ventilés artificiellement, il est possible d'obtenir une information équivalente en mesurant la pression dans les voies aériennes lors d'efforts inspiratoires contre une occlusion d'une seconde même si la reproductibilité de cette méthode est discutable [50]. Une autre technique utilise une valve unidirectionnelle positionnée à l'extrémité de la sonde d'intubation. Le patient réalise alors des efforts inspiratoires successivement croissants permettant d'obtenir un effort comparable à un effort inspiratoire maximal à un volume pulmonaire approchant le volume résiduel [51]. Cette technique permet l'évaluation des patients en s'affranchissant de leur coopération [5, 51] (Figure 3). Cette approche doit être préférée à la méthode d'occlusion car les efforts générés sont plus élevés [51]. Sahn et Lakshminarayan

ont été les premiers à proposer une valeur de P_Imax de - 30 cmH₂O en dessous de laquelle les patients étaient sevrés avec succès tandis que des P_Imax moins négatives que -20cm H₂O étaient associées à un échec de sevrage [52]. De Jonghe *et al.* retrouvent également la valeur seuil de - 30 cmH₂O pour différencier les patients présentant un sevrage ventilatoire prolongé des autres [46].

Mesure spécifique de la fonction diaphragme

La spécificité du diaphragme réside dans le fait qu'il est le seul muscle capable d'augmenter simultanément la pression abdominale (évaluée par la pression gastrique) tout en diminuant la pression œsophagienne, reflet de la pression intra-thoracique [33]. La contribution inspiratoire du diaphragme peut donc être approchée par la P_{di} définie comme la somme en valeur absolue des variations des pressions gastrique et œsophagienne. La P_{di} maximale (P_{di} max) correspond à la P_{di} inspiratoire maximale, mesurée au cours d'une épreuve de P_Imax précédemment décrite [5]. La P_{di} peut aussi être mesurée au cours d'un effort non volontaire, lors d'une stimulation magnétique bilatérale des nerfs phréniques au niveau cervical antérieur [3]. Elle repose sur la génération d'un champ magnétique produit par la décharge d'un courant au sein de bobine de fil métallique [53, 54]. Cette technique permet de s'affranchir de la participation du patient et de proposer une stimulation phrénique supramaximale, standardisée entraînant une dépolarisation d'un maximum de fibres des nerfs phréniques et en réponse une contraction du diaphragme.

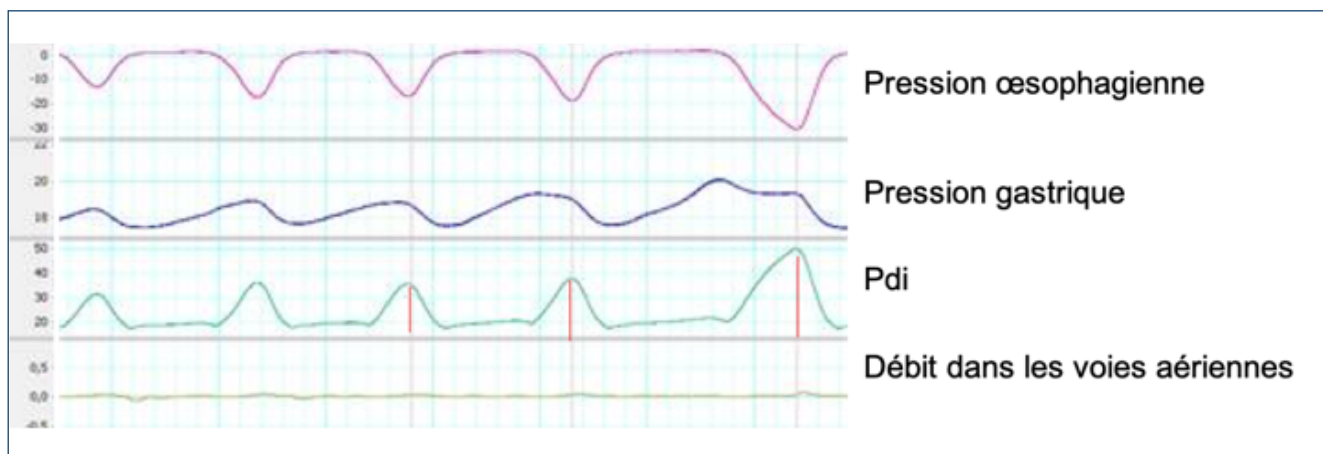
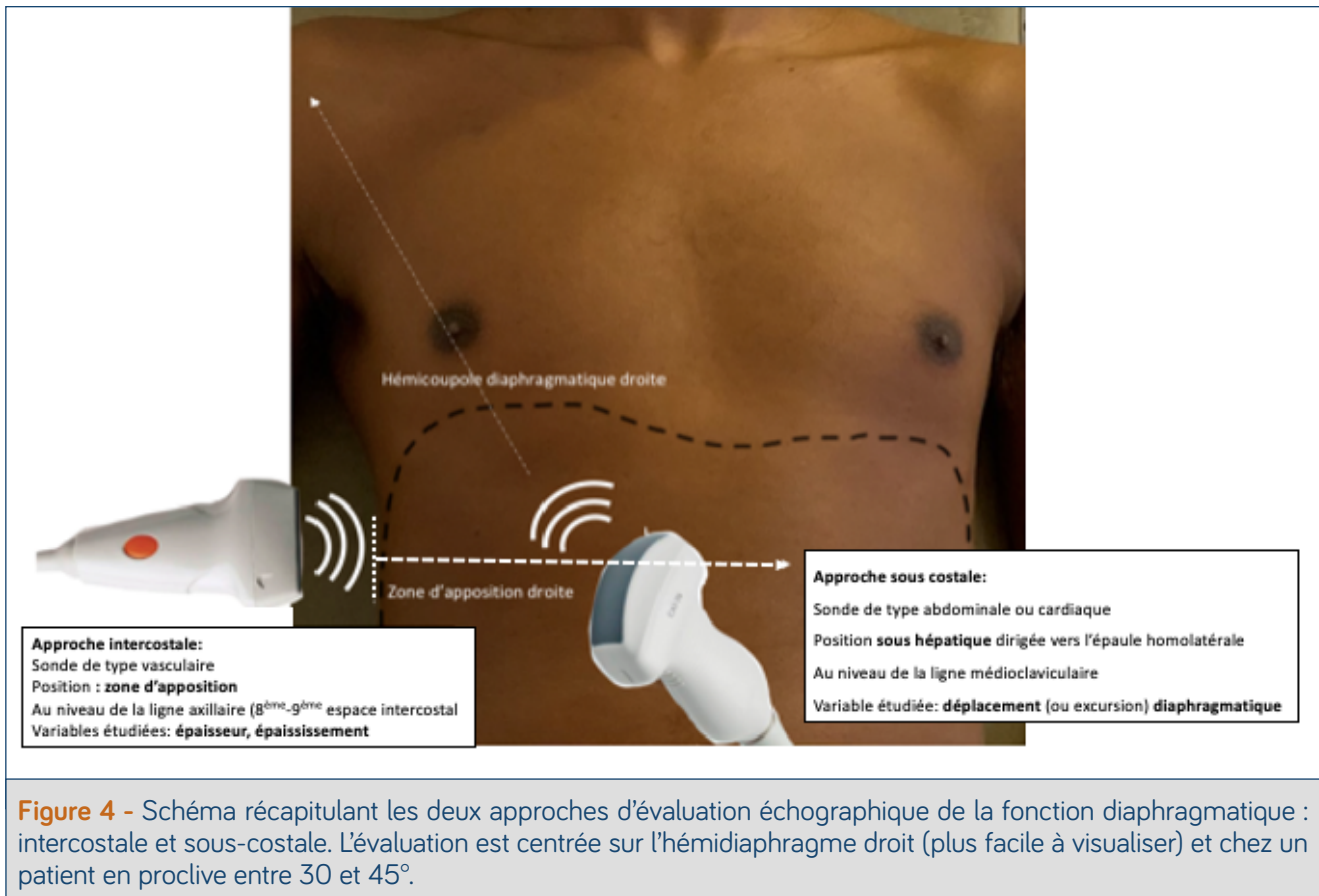


Figure 3 - Mesure de la pression œsophagienne (Pes) (rose), de la pression gastrique (bleue) et de leur résultante la pression transdiaphragmatique (P_{di}) (vert), ainsi que du débit dans les voies aériennes (jaune) au cours de la réalisation d'une manœuvre inspiratoire forcée contre une valve unidirectionnelle. On observe que le débit est nul (occlusion inspiratoire) et que la pression transdiaphragmatique augmente jusqu'à l'obtention de la pression transdiaphragmatique maximale.



La fonction diaphragmatique est alors évaluée comme sa capacité à générer une pression, laquelle pression peut être la pression transdiaphragmatique [3] ou la pression endotrachéale [5]. Toutefois, ces explorations spécialisées reposant sur la technique de stimulation des nerfs phréniques restent réservées à des situations de sevrage complexe.

Évaluation échographique de la fonction diaphragmatique

Lorsqu'il se contracte, le diaphragme s'abaisse et s'épaissit [55]. Cette observation couplée aux nombreux avantages offerts par l'échographie (disponibilité immédiate, visualisation directe, approche non invasive) a justifié l'intérêt croissant de cette technique en réanimation. L'échographie offre deux approches descriptives de la fonction du diaphragme [55]. L'approche intercostale « regarde » le diaphragme au niveau de la zone d'apposition, portion verticale du muscle, en contact avec la partie interne du grill costal (Figure 1). L'autre approche, sous costale, évalue par voie abdominale, la course du dôme diaphragmatique. Les deux approches sont complémentaires (Figure 4). L'approche intercostale renseigne sur l'épaisseur et l'épaississement du muscle,

l'approche sous costale analyse son excursion. Bien qu'en théorie, le diaphragme puisse être visualisé bilatéralement, l'approche droite est souvent préférée pour des raisons de commodité et de facilité d'acquisition. L'hémi-diaphragme droit étant plus superficiel, les travaux publiés s'y réfèrent quasi exclusivement. L'analyse échographique de la fonction diaphragmatique s'effectue chez un patient demi-assis entre 30° et 45°, en ventilation spontanée avec la plus faible assistance possible afin d'éviter une sous-estimation du travail diaphragmatique. Le diaphragme est visualisé avec le mode 2D, dans lequel le diaphragme est représenté dans le plan axial en temps réel, et avec le mode temps-mouvement (TM) qui permet une étude focalisée d'une ligne perpendiculaire au plan échographique en fonction du temps. Le mode 2D permet de repérer les structures anatomiques. Le mode TM permet ensuite l'analyse des mouvements des structures anatomiques le long des lignes exploratoires. Le diaphragme est localisé entre les feuillets péritonéal et pleural qui apparaissent hyperéchogènes. L'observation d'un feuillet échogène flottant entre les deux feuillets péritonéal et pleural est possible chez la majorité des sujets et témoigne du bon repérage du diaphragme.

Approche intercostale

L'analyse de l'épaisseur du diaphragme par l'approche intercostale nécessite un échographe muni d'une sonde linéaire de haute fréquence (8-13 MHz). Le diaphragme est visualisé (mode 2D) en posant la sonde parallèlement à la ligne axillaire médiane entre le 8e et 9e espace intercostal. Le diaphragme est alors localisé entre les feuillets péritonéal et pleural. Le mode TM est utilisé pour obtenir une visualisation instantanée en temps réel des mouvements des différentes couches tissulaires. De cette façon, ce mode permet de mesurer l'épaisseur diaphragmatique en fin d'expiration et en fin d'inspiration. La fraction d'épaississement (thickening fraction, TFdi) se calcule comme la différence entre l'épaisseur de fin d'inspiration et l'épaisseur de fin d'expiration, l'ensemble divisé par l'épaisseur de fin d'expiration (Figure 5). Une TFdi < 20 %, en inspiration spontanée, serait en faveur d'une dysfonction diaphragmatique [56]. L'intérêt de mesurer TFdi a été proposé pour prédire le succès de l'épreuve de sevrage de la ventilation mécanique [57]. Une valeur de TFdi supérieure à 25-35 % permettrait de prédire le succès du sevrage [23, 58].

Approche sous costale

L'approche sous costale est réalisée par une sonde basse fréquence (< 5 MHz) de type sonde abdominale ou sonde cardiaque. La sonde est positionnée sous le bord costal droit, perpendiculairement à la ligne médio-claviculaire et dirigée vers le foie. En mode 2D, le diaphragme apparaît alors comme une ligne hyperéchogène diamétralement opposée à la sonde et entourant le foie. Le mode TM dirigé perpendiculairement au dôme diaphragmatique permet de visualiser des excursions de la ligne de base sur plusieurs cycles ventilatoires. L'élévation de la ligne de base témoigne que le dôme s'éloigne de la sonde (Figure 5). Le seuil optimal d'excursion diaphragmatique

(EXdi) définissant une dysfonction diaphragmatique varie selon les études [6, 40], mais il est admis qu'une EXdi inférieure à 1 cm est en faveur d'une dysfonction diaphragmatique [9]. Par ailleurs, une mesure de EXdi supérieure à 1 cm est associée à un succès de l'épreuve de ventilation spontanée [4].

Chez des patients ayant réussi le test de sevrage de la ventilation, ni le TFdi, ni l'EXdi mesurés après l'épreuve de sevrage ne permettent de prédire le risque d'échec d'extubation [59].

Ces résultats suggèrent que dès lors que le test de sevrage est réussi, la fonction diaphragmatique ne constitue plus un déterminant de la réussite de l'extubation, laquelle est principalement dépendante du contrôle du carrefour oro-pharyngé et de l'effort de toux.

Malgré une bonne reproductibilité inter-observateur rapportée par des travaux de recherche [60], l'échographie reste un examen opérateur dépendant, qui dépend beaucoup des conditions d'acquisition (angulation de la sonde, positionnement sur le thorax). De ce point de vue, l'utilisation de l'approche sous costale apparaît plus pratique et faisable (la mesure est de l'ordre du centimètre) alors que l'approche intercostale reste réservée aux travaux de recherche (l'ordre de grandeur des mesures est le millimètre) [8, 59].

Développements récents : L'élastographie par onde de cisaillement

Plus récemment, les techniques ultrasonores se sont enrichies avec la possibilité de mesurer la rigidité des tissus, technique appelée élastographie par onde de cisaillement [61]. Il s'agit d'une méthode non invasive qui quantifie la rigidité des tissus en kilopascal (kPa). Cette technique utilise des ultrasons focalisés dans le tissu d'intérêt qui génèrent en réponse des ondes de

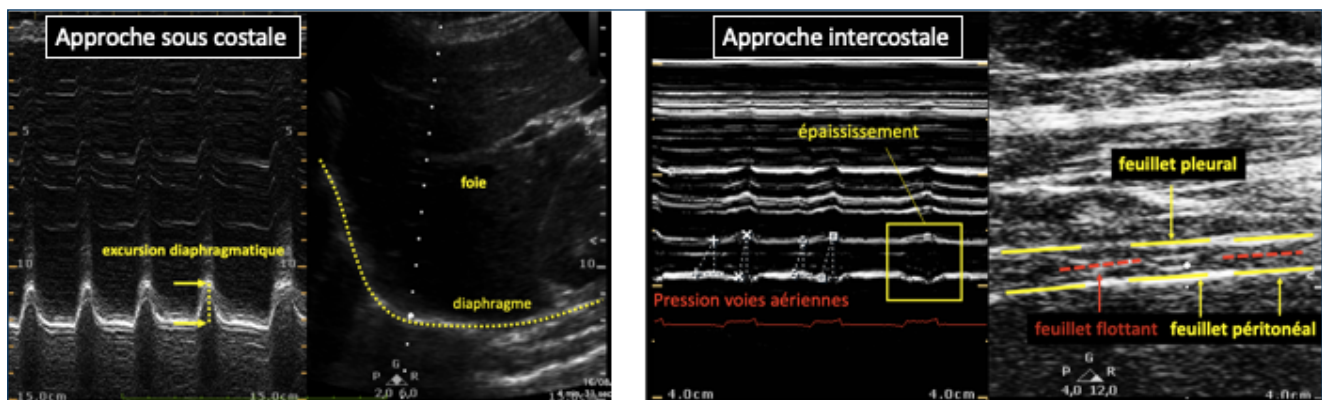


Figure 5 - Clichés échographiques en mode temps-mouvement et en mode 2D de l'approche sous-costale et de l'approche intercostale.

cisaillement perpendiculaires au plan des ultrasons. Un mode d'imagerie, ultrarapide, permet de calculer la vitesse de propagation de ces ondes et de déterminer le module de rigidité (Figure 6). Dans une étude conduite chez des sujets sains, il a été rapporté une bonne corrélation entre le module de rigidité (SMdi) et la pression transdiaphragmatique notamment lors d'efforts inspiratoires contre résistance [62].

Quand suspecter une dysfonction diaphragmatique ?

La dysfonction diaphragmatique est fréquemment rencontrée chez les patients de réanimation puisqu'elle concerne plus de 2/3 d'entre eux. Le clinicien l'évoquera volontiers en cas d'échecs répétés du sevrage ventilatoire mettant en évidence un déséquilibre entre les capacités des muscles respiratoires et les charges imposées à ces muscles. Avant d'incriminer une possible dysfonction diaphragmatique, il est nécessaire d'éliminer d'autres causes fréquentes d'échec de sevrage (atélectasie, œdème aigu pulmonaire, pneumonie). Un examen clinique rigoureux peut identifier des signes cliniques directs d'atteinte diaphragmatique. Une dépression abdominale concomitante d'une expansion thoracique à l'inspiration (respiration abdominale paradoxale) témoigne d'une dysfonction bilatérale sévère du diaphragme. L'absence de respiration abdominale n'exclut cependant pas une

dysfonction diaphragmatique modérée. L'ascension radiographique d'une héli-coupole n'est informative que lors d'atteintes importantes. L'évaluation échographique à visée de dépistage peut prendre ici une place intéressante mais qui reste à déterminer. L'observation d'une TFDi inférieure à 20 % ou une mesure de EXDi inférieure à 1 cm de l'héli-diaphragme évalué sont des éléments pouvant évoquer une dysfonction diaphragmatique dans le contexte. Le caractère unilatéral doit faire évoquer une cause locale (post-opératoire) alors qu'une atteinte bilatérale doit plutôt faire évoquer une cause systémique (dysfonction diaphragmatique associée à la réanimation, connectivites, neuropathies inflammatoires). La confirmation de l'atteinte diaphragmatique, son étiologie et sa latéralité reposent donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Une proposition de prise en charge diagnostique de la dysfonction diaphragmatique en réanimation est détaillée en figure 7.

Quelle prise en charge ?

Prévention

Le diagnostic de dysfonction diaphragmatique est souvent posé tardivement. À l'heure où aucun traitement curatif n'existe, les mesures de prévention permettant de limiter ou de retarder la survenue d'une dysfonction ont toute leur place. Elles permettent de maintenir un

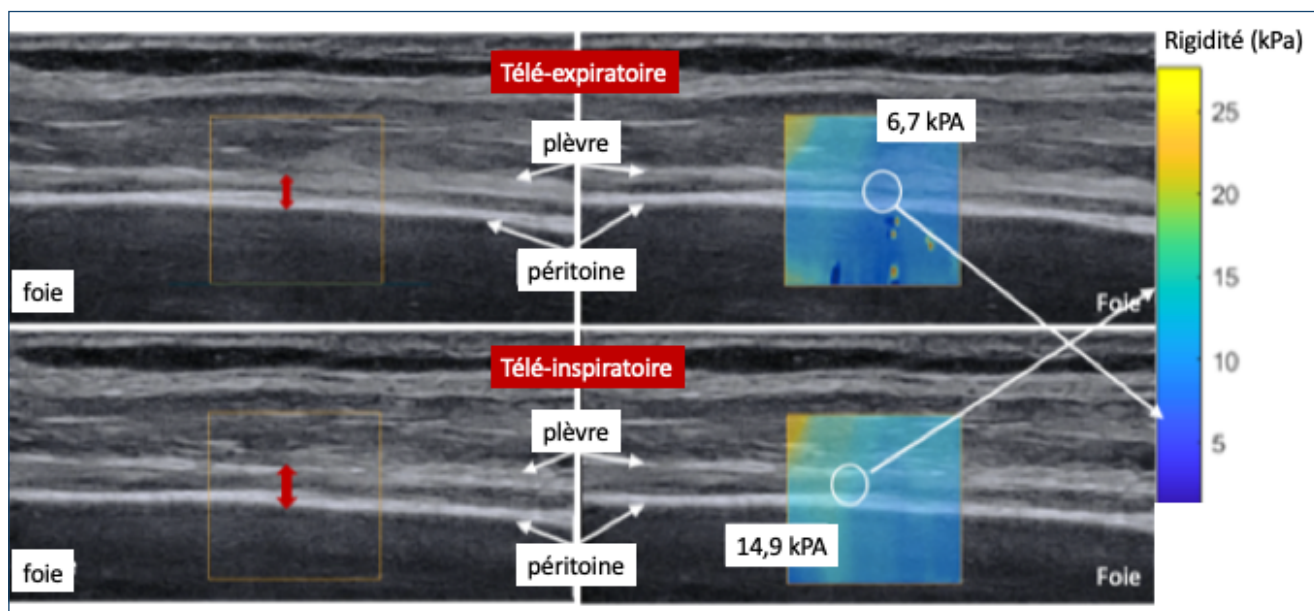


Figure 6 - Clichés échographiques (à gauche) et élastographiques (à droite) du diaphragme en mode 2D lors d'une approche intercostale. Le diaphragme est délimité en haut par la plèvre et en bas par le péritoine. On observe une augmentation d'épaisseur pendant l'inspiration (flèche rouge) avec en parallèle une augmentation de rigidité qui passe de 6.7 kPa en télé-expiratoire à 14.9 kPa à l'inspiration.

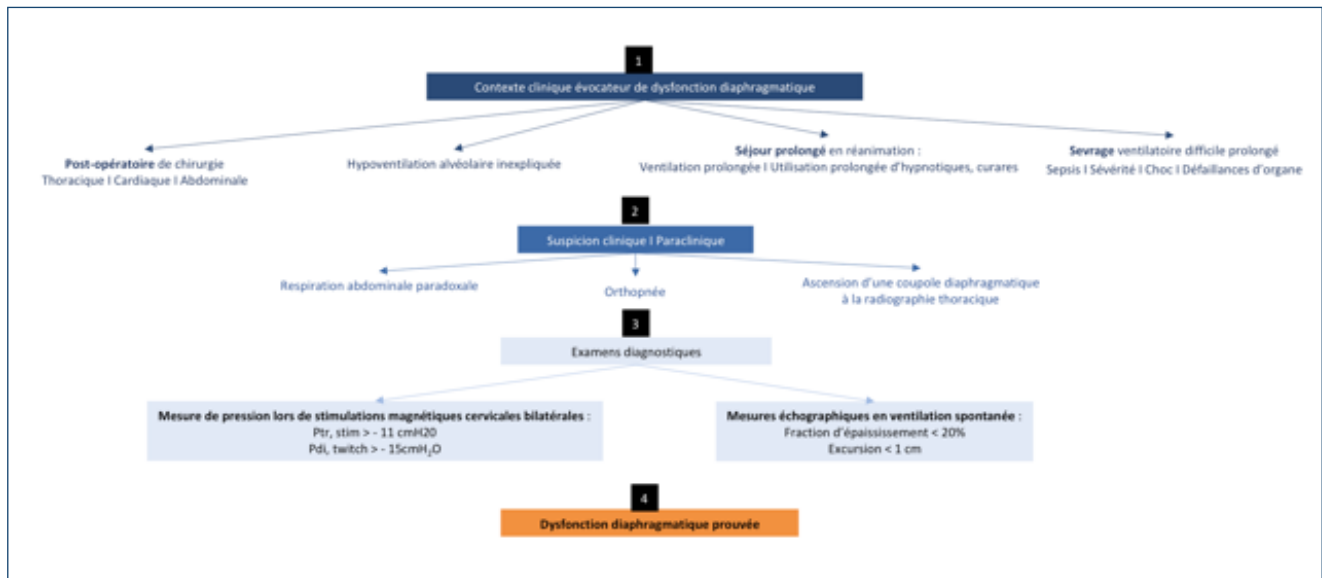


Figure 7 - Arbre diagnostique d'une dysfonction diaphragmatique chez un patient intubé en réanimation.

certain niveau d'activité diaphragmatique par promotion de la ventilation spontanée. Les modes de ventilation dits « proportionnels » (PAV, NAVA) peuvent avoir leur intérêt dans cette indication [63]. Ces modes de ventilation adaptent l'assistance du ventilateur à la demande du patient et contribuent à réduire les asynchronies patient-ventilateur. Le bénéfice sur la fonction diaphragmatique est théorique mais n'a pas été prouvé à ce jour. Une telle stratégie s'oppose toutefois avec le concept de ventilation pulmonaire protectrice qui repose sur un contrôle total de l'activité musculaire des muscles respiratoires. On peut raisonnablement donner le message qu'il faut, dès lors que les conditions cliniques le permettent, promouvoir les efforts inspiratoires, à condition que le volume courant généré ne soit pas excessif pour limiter les effets délétères de la ventilation sur le parenchyme pulmonaire.

La présence d'une hypophosphorémie a été associée à une dysfonction diaphragmatique réversible en quelques heures après correction chez des patients de réanimation [64]. Ceci plaide pour une surveillance du ionogramme en cas de difficultés de sevrage.

Curatif

Il n'existe pas de traitement médicamenteux curatif de la dysfonction diaphragmatique. Des traitements favorisant l'inotropisme musculaire tels que la théophylline [65] et les sensibilisateurs de calcium (lévosimendan) ont été évalués chez l'homme. L'administration de lévosimendan était associée à une amélioration de l'efficacité neuro-mécanique diaphragmatique de plus de 20 % chez des sujets sains [66]. Toutefois, un essai randomisé récent n'a

pas confirmé l'intérêt de ce traitement chez des patients en cours de sevrage de la ventilation mécanique [67].

L'intérêt de l'entraînement musculaire inspiratoire, qui consiste à faire inspirer, plusieurs fois par jour, les patients présentant un sevrage difficile, contre des charges inspiratoires résistives ou élastiques (sorte de « musculation inspiratoire ») a été évalué dans plusieurs travaux. Une étude a inclus 69 patients en sevrage prolongé [57, 58]. L'entraînement musculaire inspiratoire consistait en un programme de 5 jours par semaine avec quatre séries de 6 à 10 inspirations forcées par jour. Les patients « contrôles » devaient effectuer les mêmes efforts mais en utilisant des dispositifs factices. Au cours de chaque série, les patients inspiraient à travers un dispositif inspiratoire avec charges à seuil. Dans cette étude, l'entraînement musculaire inspiratoire améliorait la pression inspiratoire maximale et la probabilité du succès du sevrage [68]. Une autre étude a montré que l'entraînement des muscles inspiratoires effectué cette fois après succès d'extubation améliorait la fonction musculaire inspiratoire mais sans bénéfice clinique [69]. De façon non attendue, le groupe de patients avec l'intervention avait une tendance à une mortalité plus élevée (12 % contre 0 %, $p = 0,051$). En résumé, l'entraînement musculaire inspiratoire semble être efficace pour améliorer la force des muscles respiratoires, mais ne produit aucun bénéfice clinique, en particulier sur la durée de la ventilation mécanique.

La stimulation diaphragmatique transveineuse est une nouvelle méthode qui offre l'avantage de stimuler les nerfs phréniques de façon temporaire et de façon relativement non invasive. Un stimulateur du nerf phré-

nique a été développé pour être mis en place temporairement et par voie percutanée [70]. Un essai contrôlé randomisé étudie actuellement l'effet de la stimulation diaphragmatique thérapeutique au cours du sevrage de la ventilation (NCT03107949).

Comment gérer le sevrage de la ventilation ?

Que la dysfonction diaphragmatique soit présente à l'admission ou qu'elle se développe au cours du séjour en réanimation, il semble raisonnable de promouvoir – dès lors que les conditions cliniques le permettent – le travail diaphragmatique par la ventilation spontanée. Lorsque le patient réunit les critères de sevrabilité [71], une épreuve de sevrage doit être réalisée même en cas de dysfonction diaphragmatique. Toute la difficulté est de déterminer le poids de la dysfonction diaphragmatique dans l'échec du sevrage, dont on sait qu'il est souvent multifactoriel. Il est par ailleurs bien clair que beaucoup de patients présentant une dysfonction diaphragmatique peuvent en définitive être séparés avec succès du ventilateur [4, 6]. Ainsi, la présence d'une dysfonction diaphragmatique ne doit pas en tant que telle décourager le clinicien d'envisager la séparation du ventilateur. Si l'échec de sevrage est répété, le patient rentre dans la catégorie des sevrages dits « prolongés » et la réalisation d'une trachéotomie se pose. Il s'agit là d'une décision lourde et engageante, tant pour le patient et son entourage que pour l'équipe médicale. L'alternative est le recours à la ventilation non invasive dans son indication facilitatrice. La ventilation non invasive est l'une des seules thérapeutiques ayant montré son efficacité au cours d'une atteinte diaphragmatique bilatérale telle qu'elle est rencontrée chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. La place de la ventilation non invasive chez les patients en sevrage prolongé et présentant une dysfonction diaphragmatique acquise en réanimation reste à définir. Le recours à des structures expertes dédiées aux patients présentant un sevrage prolongé est une alternative à envisager.

L'échec d'extubation étant associé à une surmortalité, toute stratégie visant à réduire le risque d'insuffisance respiratoire post-extubation et la réintubation mérite d'être étudiée. L'intérêt de l'utilisation préventive de la ventilation non invasive dans ce contexte a été montré chez des patients à risque (> 65 ans, patients présentant une insuffisance cardiaque ou une maladie respiratoire sous-jacente). S'il était montré que la dysfonction diaphragmatique constituait un facteur de risque supplémentaire d'échec de l'extubation, l'utilisation de la ventilation non invasive préventive pourrait être élargie dans cette indication.

Conclusion

La dysfonction diaphragmatique est fréquente en réanimation. Elle concerne 60 à 80 % des patients ventilés,

obérant souvent le sevrage de la ventilation mécanique. Outre la ventilation mécanique, d'autres facteurs de risque sont susceptibles d'intervenir et d'induire une telle dysfonction. En pratique, la question d'une dysfonction diaphragmatique se pose à l'heure de la séparation avec le ventilateur. Après avoir éliminé les causes fréquentes d'échec, l'intrication d'une dysfonction diaphragmatique peut être évoquée. La place de l'échographie dans cette indication est intéressante mais reste à préciser. À l'heure d'aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif de la dysfonction diaphragmatique et les mesures préventives ont toute leur place notamment par la promotion de la ventilation spontanée lorsqu'elle est possible.

Conflits d'intérêts

Quentin Fossé et Martin Dres ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Affiliations

¹Sorbonne Université, INSERM, UMR1158

Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique
Paris, France

²AP-HP Sorbonne Université. Hôpital Pitié-Salpêtrière,

Service de Pneumologie, Médecine intensive – Réanimation
F-75013, Paris, France

Références

- Vassilakopoulos T, Petrof BJ (2004) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:336–341. DOI : 10.1164/rccm.200304-489CP
- Demoule A, Jung B, Prodanovic H, et al (2013) Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 188:213–219. DOI : 10.1164/rccm.201209-1668OC
- Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al (2019) ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 53 DOI : 10.1183/13993003.01214-2018
- Dres M, Dubé B-P, Mayaux J, et al (2017) Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 195:57–66. DOI : 10.1164/rccm.201602-0367OC
- Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, et al (2001) Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 29:1325–1331. DOI : 10.1097/00003246-200107000-00005
- Jung B, Moury PH, Mahul M, et al (2016) Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med* 42:853–861. DOI : 10.1007/s00134-015-4125-2
- Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, et al (2003) Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med* 167:120–127. DOI : 10.1164/rccm.200210-1246OC
- Dubé B-P, Dres M, Mayaux J, et al (2017) Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison

- to phrenic stimulation and prognostic implications. *Thorax* 72:811–818. DOI : 10.1136/thoraxjnl-2016-209459
9. Kim WY, Suh HJ, Hong S-B, et al (2011) Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 39:2627–2630. DOI : 10.1097/CCM.0b013e3182266408
 10. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ (2017) Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med* 43:1441–1452. DOI : 10.1007/s00134-017-4928-4
 11. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al (2015) Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1080–1088. DOI : 10.1164/rccm.201503-0620OC
 12. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, et al (1994) Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1539–1544. DOI : 10.1164/ajrccm.149.6.8004310
 13. Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC (2002) Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 92:2585–2595. DOI : 10.1152/jappphysiol.01213.2001
 14. Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ (2011) Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction—human studies confirm animal model findings! *Crit Care* 15:206. DOI : 10.1186/cc10023
 15. Knisely AS, Leal SM, Singer DB (1988) Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr* 113:1074–1077. DOI : 10.1016/s0022-3476(88)80585-7
 16. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358:1327–1335. DOI : 10.1056/NEJMoa070447
 17. Welvaart WN, Paul MA, Stienen GJM, et al (2011) Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Ann Surg* 254:1044–1049. DOI : 10.1097/SLA.0b013e318232e75b
 18. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, et al (2015) Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* 41:734. DOI : 10.1007/s00134-015-3724-2
 19. Grosu HB, Lee YI, Lee J, et al (2012) Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest* 142:1455–1460. DOI : 10.1378/chest.11-1638
 20. Jorens PG, Schepens T (2016) Ultrasound: a novel translational tool to study diaphragmatic dysfunction in critical illness. *Ann Transl Med* 4:515. DOI : 10.21037/atm.2016.12.49
 21. Schepens T, Verbrugge W, Dams K, et al (2015) The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care* 19:422. DOI : 10.1186/s13054-015-1141-0
 22. Zambon M, Greco M, Bocchino S, et al (2017) Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med* 43:29–38. DOI : 10.1007/s00134-016-4524-z
 23. Goligher EC, Dres M, Fan E, et al (2018) Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 197:204–213. DOI : 10.1164/rccm.201703-0536OC
 24. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al (2011) Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183:364–371. DOI : 10.1164/rccm.201004-0670OC
 25. Hermans G, Agten A, Testelmans D, et al (2010) Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care* 14:R127. DOI : 10.1186/cc9094
 26. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, et al (2001) Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1734–1739. DOI : 10.1164/ajrccm.164.9.2011150
 27. Nava S, Zanotti E, Ambrosino N, et al (1992) Evidence of acute diaphragmatic fatigue in a “natural” condition. The diaphragm during labor. *Am Rev Respir Dis* 146:1226–1230. DOI : 10.1164/ajrccm/146.5_Pt_1.1226
 28. Hamoudi D, Bouderkha MA, Benissa N, Harti A (2004) Diaphragmatic rupture during labor. *Int J Obstet Anesth* 13:284–286. DOI : 10.1016/j.ijoa.2004.04.001
 29. Blanch L, Villagra A, Sales B, et al (2015) Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med* 41:633–641. DOI : 10.1007/s00134-015-3692-6
 30. Dres M, Rittayamai N, Brochard L (2016) Monitoring patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care* 22:246–253. DOI : 10.1097/MCC.0000000000000307
 31. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515–1522. DOI : 10.1007/s00134-006-0301-8
 32. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–1116. DOI : 10.1056/NEJMoa1005372
 33. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al (2014) The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 189:520–531. DOI : 10.1164/rccm.201312-2193CI
 34. Hussain SN, Simkus G, Roussos C (1985) Respiratory muscle fatigue: a cause of ventilatory failure in septic shock. *J Appl Physiol* 58:2033–2040. DOI : 10.1152/jappphysiol.1985.58.6.2033
 35. Boczkowski J, Dureuil B, Branger C, et al (1988) Effects of sepsis on diaphragmatic function in rats. *Am Rev Respir Dis* 138:260–265. DOI : 10.1164/ajrccm/138.2.260
 36. Demoule A, Molinari N, Jung B, et al (2016) Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. *Ann Intensive Care* 6:75. DOI : 10.1186/s13613-016-0179-8
 37. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–490. DOI : 10.7326/0003-4819-100-4-483
 38. Maes K, Stamiris A, Thomas D, et al (2014) Effects of controlled mechanical ventilation on sepsis-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med* 42:e772–782. DOI : 10.1097/CCM.0000000000000685
 39. Ebihara S, Hussain SNA, Danielou G, et al (2002) Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis: interaction of oxidative and mechanical stresses. *Am J Respir Crit Care Med* 165:221–228. DOI : 10.1164/ajrccm.165.2.2108041
 40. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, et al (2009) Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 135:401–407. DOI : 10.1378/chest.08-1531
 41. Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P, et al (1994) Clinically relevant diaphragmatic

- dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:487-498
42. Spadaro S, Grasso S, Dres M, et al (2019) Point of Care Ultrasound to Identify Diaphragmatic Dysfunction after Thoracic Surgery. *Anesthesiology* 131:266-278. DOI : 10.1097/ALN.0000000000002774
 43. Simonneau G, Vivien A, Sartene R, et al (1983) Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis* 128:899-903. DOI : 10.1164/arrd.1983.128.5.899
 44. Dureuil B, Viirès N, Cantineau JP, et al (1986) Diaphragmatic contractility after upper abdominal surgery. *J Appl Physiol* 61:1775-1780. DOI : 10.1152/jappl.1986.61.5.1775
 45. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, et al (2008) Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 178:261-268. DOI : 10.1164/rccm.200712-1829OC
 46. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand M-C, et al (2007) Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 35:2007-2015. DOI : 10.1097/01.ccm.0000281450.01881.d8
 47. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, et al (2005) Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 33:349-354. DOI : 10.1097/01.ccm.0000153521.41848.7e
 48. American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166:518-624. DOI : 10.1164/rccm.166.4.518
 49. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, et al (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859-2867. DOI : 10.1001/jama.288.22.2859
 50. Multz AS, Aldrich TK, Prezant DJ, et al (1990) Maximal inspiratory pressure is not a reliable test of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 142:529-532. DOI : 10.1164/ajrccm/142.3.529
 51. Caruso P, Friedrich C, Denari SD, et al (1999) The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest* 115:1096-1101. DOI : 10.1378/chest.115.4.1096
 52. Sahn SA, Lakshminarayan S (1973) Bedside Criteria for Discontinuation of Mechanical Ventilation. *CHEST* 63:1002-1005. DOI : 10.1378/chest.63.6.1002
 53. Demoule A, Morelot-Panzini C, Prodanovic H, et al (2011) Identification of prolonged phrenic nerve conduction time in the ICU: magnetic versus electrical stimulation. *Intensive Care Med* 37:1962-1968. DOI : 10.1007/s00134-011-2374-2
 54. Similowski T, Fleury B, Launois S, et al (1989) Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* 67:1311-1318. DOI : 10.1152/jappl.1989.67.4.1311
 55. Matamis D, Soilemezi E, Tzagourias M, et al (2013) Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* 39:801-810. DOI : 10.1007/s00134-013-2823-1
 56. Gottesman E, McCool FD (1997) Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1570-1574. DOI : 10.1164/ajrccm.155.5.9154859
 57. Dres M, Goligher EC, Dubé B-P, et al (2018) Diaphragm function and weaning from mechanical ventilation: an ultrasound and phrenic nerve stimulation clinical study. *Ann Intensive Care* 8:53. DOI : 10.1186/s13613-018-0401-y
 58. Dres M, Demoule A (2018) Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit Care* 22:73. DOI : 10.1186/s13054-018-1992-2
 59. Vivier E, Muller M, Putegnat J-B, et al (2019) Inability of Diaphragm Ultrasound to Predict Extubation Failure: A Multicenter Study. *Chest* 155:1131-1139. DOI : 10.1016/j.chest.2019.03.004
 60. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, et al (2012) Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 38:796-803. DOI : 10.1007/s00134-012-2547-7
 61. Defieux T, Gennisson J-L, Bousquet L, et al (2015) Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *J Hepatol* 62:317-324. DOI : 10.1016/j.jhep.2014.09.020
 62. Bachasson D, Dres M, Niérat M-C, et al (2019) Diaphragm shear modulus reflects transdiaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against inspiratory loading. *J Appl Physiol* 126:699-707. DOI : 10.1152/jappphysiol.01060.2018
 63. Schmidt M, Kindler F, Cecchini J, et al (2015) Neurally adjusted ventilatory assist and proportional assist ventilation both improve patient-ventilator interaction. *Crit Care* 19:56. DOI : 10.1186/s13054-015-0763-6
 64. Aubier M, Murciano D, Lecocquic Y, et al (1985) Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 313:420-424. DOI : 10.1056/NEJM198508153130705
 65. Aubier M (1987) Effect of theophylline on diaphragmatic muscle function. *Chest* 92:27S-31S. DOI : 10.1378/chest.92.1_supplement.27s
 66. Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, et al (2012) The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Respir Crit Care Med* 185:90-95. DOI : 10.1164/rccm.201107-1268OC
 67. Roesthuis L, van der Hoeven H, Sinderby C, et al (2019) Effects of levosimendan on respiratory muscle function in patients weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 45:1372-1381. DOI : 10.1007/s00134-019-05767-y
 68. Martin AD, Smith BK, Davenport PD, et al (2011) Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care* 15:R84. DOI : 10.1186/cc10081
 69. Bissett BM, Leditschke IA, Neeman T, et al (2016) Inspiratory muscle training to enhance recovery from mechanical ventilation: a randomised trial. *Thorax* 71:812-819. DOI : 10.1136/thoraxjnl-2016-208279
 70. Evans D, Shure D, Clark L, et al (2019) Temporary transvenous diaphragm pacing vs. standard of care for weaning from mechanical ventilation: study protocol for a randomized trial. *Trials* 20:60. DOI : 10.1186/s13063-018-3171-9
 71. Boles J-M, Bion J, Connors A, et al (2007) Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 29:1033-1056. DOI : 10.1183/09031936.00010206
 72. Similowski T, Duguet A, Prodanovic H, Straus C (2003) Exploration du diaphragme en réanimation | Studying diaphragm function in the intensive care unit. *Réanimation* 12:6-18. DOI : 10.1016/S1624-0693(02)00003-8