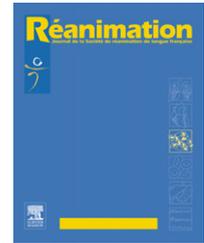




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## MISE AU POINT

# Conséquences respiratoires de la neuromyopathie de réanimation

## Respiratory consequences of critical illness neuromyopathy

B. De Jonghe<sup>a,\*</sup>, H. Outin<sup>a</sup>, J.-C. Lachéradé<sup>a</sup>, T. Sharshar<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de réanimation médicochirurgicale, centre hospitalier de Poissy-Saint-Germain, 10, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

<sup>b</sup> Service de réanimation médicale, centre hospitalier universitaire Raymond-Poincaré, Garches, France

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

### MOTS CLÉS

Neuromyopathie de réanimation ;  
Ventilation mécanique ;  
Sevrage ;  
Faiblesse des muscles respiratoires ;  
Diaphragme

**Résumé** La neuromyopathie de réanimation (NMR) survient chez le patient ayant présenté une défaillance multiviscérale prolongée. Elle rallonge la durée de sevrage de la ventilation mécanique et expose à un risque élevé de réintubation parfois différée. L'identification au début du sevrage est essentiellement clinique et repose sur la mise en évidence d'une faiblesse musculaire diffuse prédominant sur les racines et quantifiable avec le score MRC. Chez les patients présentant un trouble de l'éveil et de la compréhension persistant au début du sevrage, ou chez ceux dont le contexte étiologique est atypique, le recours à une exploration électrophysiologique est nécessaire. La confirmation clinique de l'atteinte neuromusculaire respiratoire est délicate chez les patients peu coopérants et ceux ne tolérant pas les manœuvres nécessaires à la mesure des pressions inspiratoire ou expiratoire maximales. Les niveaux d'atteinte neuromusculaire respiratoire et locomotrice sont corrélés, et la mesure de la force respiratoire n'améliore pas la prédiction de prolongation de ventilation obtenue avec la simple mesure du score MRC. Il est probable que les facteurs de risque de l'atteinte locomotrice soient également impliqués dans l'atteinte respiratoire. Les données expérimentales soulignent le rôle délétère du sepsis et surtout de l'immobilisation diaphragmatique sous l'effet d'une ventilation mécanique contrôlée stricte, sans possibilité de déclencher le respirateur. Chez les patients atteints d'une NMR sévère des membres au début du sevrage, une stratégie de sevrage calquée sur celle utilisée dans les maladies neuromusculaires semble raisonnable.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [bdejonghe@chi-poissy-st-germain.fr](mailto:bdejonghe@chi-poissy-st-germain.fr) (B. De Jonghe).

**KEYWORDS**

Critical illness neuromyopathy;  
Mechanical ventilation;  
Weaning;  
Respiratory muscle weakness;  
Diaphragm

**Summary** Critical illness neuromyopathy (CINM) occurs mainly in patients with prolonged multiorgan failure. CINM prolongs the duration of weaning from the ventilator and is associated with a higher risk of delayed reintubation. The diagnosis is mainly clinical, based on the recognition of a diffuse muscle weakness preferentially involving proximal parts of the limbs. Muscle weakness can be quantified using the MRC score. In patients with persisting altered consciousness at weaning onset as well as in those with an atypical context, an electrophysiological examination is necessary. Levels of locomotor and respiratory muscle involvement are correlated, and measurement of respiratory muscle strength parameters does not improve the prediction of MV prolongation obtained with measurement of the MRC score. Factors involved in the development of limb and respiratory muscle weakness might be similar. Among those, diaphragmatic inactivity under strictly controlled mechanical ventilation plays an important role as demonstrated in experimental studies. In CINM, patients with a severe limb involvement at weaning onset, a weaning strategy similar to the one used in neuromuscular patients is likely reasonable. © 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Une faiblesse musculaire généralisée est de plus en plus fréquemment identifiée chez des patients indemnes de toute pathologie neuromusculaire admis en réanimation pour une affection grave et prolongée. Cette faiblesse musculaire est due à une atteinte axonale et musculaire qui s'est développée au cours du séjour en réanimation et dénommée neuromyopathie de réanimation (NMR) [1]. C'est actuellement la pathologie neuromusculaire périphérique la plus souvent rencontrée en milieu de réanimation adulte. Elle se rencontre également en réanimation pédiatrique [2].

Une meilleure identification de la pathologie explique vraisemblablement cette incidence croissante. En effet, la pathologie a longtemps été sous-estimée, la faiblesse musculaire et l'alitement prolongé étant mis sur le compte d'une fatigue non spécifique. Par ailleurs, l'amélioration de la prise en charge en réanimation permet maintenant à des patients graves présentant une défaillance multiviscérale, facteur clairement associée avec la survenue de NMR, de survivre au prix d'une atteinte neuromusculaire périphérique.

Les muscles locomoteurs et respiratoires peuvent être touchés par la NMR. L'atteinte locomotrice, de loin la mieux explorée, est responsable d'une faiblesse musculaire parfois très prolongée après la sortie de réanimation [3,4], à l'origine d'un retour retardé à l'autonomie physique. L'atteinte neuromusculaire respiratoire a été moins étudiée. Son enjeu est cependant majeur, puisqu'elle peut interférer avec la conduite du sevrage du ventilateur, et entraîner une prolongation de la ventilation mécanique, comme cela a été souligné dans la dernière conférence de consensus européenne sur le sevrage de la ventilation [5].

### La NMR prolonge le sevrage et la durée de ventilation mécanique

À ce jour, une dizaine d'études, conduites chez des patients ayant le plus souvent nécessité une ventilation mécanique (VM) de plus de sept jours pour une pathologie spécifique (sepsis sévère ou choc septique, asthme, complication de chirurgie cardiaque) ou non spécifique, ont montré une augmentation significative de la durée totale de VM chez des

patients chez lesquels une NMR était identifiée au niveau des membres par un examen clinique ou le plus souvent électrophysiologique [6]. Ces résultats établissent une relation étroite entre NMR et durée de VM, sans qu'il soit possible, en l'absence de précisions chronologiques, de distinguer l'effet de la NMR sur la durée de VM de celui d'une VM prolongée sur la survenue d'une NMR.

Dans deux études cependant, la recherche d'une NMR a été effectuée au début du sevrage de la VM, la durée de sevrage de la VM pouvant alors être considérée comme une conséquence de la NMR. Ces deux études ont aussi comporté une analyse multivariée des facteurs autres que la NMR susceptibles d'influencer la durée de sevrage. Dans la première étude, réalisée chez 75 patients ayant nécessité plus de sept jours de VM et ayant recouvré un niveau de conscience satisfaisant, la NMR était détecté cliniquement à l'aide du score MRC (Tableau 1) [7]. Le sevrage était standardisé sans tenir compte du score MRC. La présence d'une NMR au réveil était un facteur indépendant de durée de VM après le réveil (OR 2,4, IC95% 1,4–4,2), de même que la présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (OR 2,6, IC95% 1,5–4,5).

**Tableau 1** Score MRC.

Fonctions évaluées (6 à droite et 6 à gauche)	Score attribué à chaque groupe musculaire
Antepulsion du bras	0 = absence de contraction visible
Flexion de l'avant-bras	1 = contraction visible sans mouvement du membre
Extension du poignet	2 = mouvement insuffisant pour vaincre la pesanteur
Flexion de cuisse	3 = mouvement permettant de vaincre la pesanteur
Extension de la jambe	4 = mouvement contre la pesanteur et contre résistance
Flexion dorsale du pied	5 = force musculaire normale

Chaque membre est coté de 0 à 15. Le score total va de 0 (tétraplégie complète) à 60 (force musculaire normale).

Dans la deuxième étude publiée quelques mois plus tard et portant sur 64 patients ventilés plus de sept jours pour un sepsis sévère ou un choc septique, la NMR était détectée par une exploration électrophysiologique à l'initiation du sevrage [8]. La durée de sevrage s'est révélée beaucoup plus longue chez les patients avec que chez ceux sans NMR (15 versus 2 jours,  $p < 0,001$ ). De plus, les échecs de sevrage, définis par un échec d'extubation ou la nécessité de recourir à une trachéotomie, étaient significativement plus fréquents chez les patients avec NMR (79% versus 20%,  $p < 0,001$ ). La mise en évidence d'une NMR au début du sevrage était le seul facteur indépendant associé avec un échec de sevrage en analyse multivariée. Le risque de réintubation, souvent différé, a été souligné par d'autres auteurs [9] et se trouve confirmé dans la pratique quotidienne.

### Mise en évidence de la NMR au moment du sevrage

Le diagnostic de NMR au début du sevrage ventilatoire est essentiellement clinique [10].

Le signe principal est une faiblesse musculaire qui touche de façon relativement symétrique les quatre membres et prédomine au niveau des racines [11]. Elle peut aller jusqu'à la tétraplégie dans les formes les plus sévères. L'évaluation de la force musculaire impose de vérifier au préalable que le patient est éveillé et comprend les ordres simples, ce qui est souvent le cas au début du sevrage.

La force musculaire des membres peut être quantifiée à l'aide du score MRC (Tableau 1), qui varie de 0 (tétraplégie complète) à 60 (force musculaire normale) [12]. Un seuil de 48 est généralement utilisé pour distinguer les patients avec et sans NMR. Ce score est facile à utiliser. Sa reproductibilité au cours de la ventilation mécanique a été établie chez des patients atteints de syndrome de Guillain-Barré [13] ou d'accident vasculaire cérébral [14]. Les muscles de la face sont épargnés, la préservation de la motricité faciale étant mise à profit pour tester le niveau de compréhension des ordres simples. Des troubles de la sensibilité sont possibles mais inconstants, les réflexes ostéotendineux sont le plus diminués ou abolis. En tout état de cause, un déficit moteur franchement asymétrique, des réflexes vifs ou la présence d'un signe de Babinski doivent faire remettre en question le diagnostic de NMR.

La confirmation des anomalies cliniques par une exploration électrophysiologique ne s'impose pas chez tous les patients, en particulier lorsque le déficit moteur est typique et survient dans un contexte évocateur, c'est-à-dire au décours d'une défaillance viscérale de plusieurs jours [10]. L'examen clinique est pris en défaut chez les patients peu ou pas conscients à l'initiation du sevrage ventilatoire, situation potentiellement fréquente dans les réanimations neurochirurgicales. Dans ce cas, seule l'exploration électrophysiologique permet le diagnostic de NMR, en montrant dans plusieurs territoires différents une diminution du potentiel d'action musculaire lors de la stimulation du nerf moteur, des activités électriques musculaires spontanées et des vitesses de conduction nerveuses normales [15].

### Confirmation de l'atteinte neuromusculaire respiratoire

La confirmation de l'atteinte neuromusculaire respiratoire chez un patient présentant une faiblesse musculaire des membres au moment du sevrage est délicate. La mesure directe de la force musculaire respiratoire (Pression inspiratoire maximale [PiMax], pression expiratoire maximale [PeMax], capacité vitale [CV]...) est souvent considérée comme difficile chez le patient intubé ventilé [16]. Le problème peut être contourné par la mesure de la pression inspiratoire transdiaphragmatique [17] ou trachéale [18] lors d'une stimulation électrique ou magnétique du nerf phrénique au niveau cervical. Les valeurs de pressions transdiaphragmatiques ainsi obtenues sont effondrées chez de nombreux patients au moment du sevrage [17]. Malheureusement, la disponibilité de cette technique reste limitée en pratique quotidienne. L'exploration électrophysiologique du nerf phrénique et du diaphragme, d'une aide pourtant précieuse [19], est elle-aussi irréalisable dans la majorité des services de réanimation pour des raisons logistiques. Pourtant, dans le cadre d'études de recherche cliniques, des anomalies diaphragmatiques sont très fréquemment identifiées chez des patients de réanimation suspects de NMR et en échec de sevrage. Ces anomalies sont très proches de celles constatées au niveau des membres [20]. Seuls certains patients avec des anomalies électrophysiologiques modérées au niveau des membres ne présentent pas d'anomalies respiratoires [21].

La mesure de la PiMax, PeMax et CV au début du sevrage nécessite une bonne compréhension de la part du patient [22], comme pour l'évaluation de la force au niveau des membres. De plus, après plusieurs jours de connexion permanente à un respirateur, les manœuvres nécessitées par la mesure de la PiMax et de la PeMax (mouvement inspiratoire ou expiratoire contre une sonde occluse ou équipée d'une valve unidirectionnelle) peuvent générer une angoisse importante rendant la mesure ininterprétable. Ainsi, chez des patients ayant recouvré un état d'éveil et de compréhension normal après plus de sept jours de VM, une mesure de la PiMax, PeMax et CV n'a été possible que chez 75% d'entre eux [23]. Chez ces derniers néanmoins, les valeurs obtenues se sont avérées globalement très altérées. Les anomalies de PiMax et PeMax au début du sevrage étaient associées de façon significative et indépendante avec la durée du sevrage ventilatoire, prenant en compte la durée de VM avant l'extubation, et le cas échéant, après une réintubation. Il est intéressant de noter que les valeurs de PiMax, PeMax et CV étaient significativement corrélées à la valeur du score MRC mesuré le même jour, suggérant que les muscles des membres et respiratoires sont atteints d'une façon relativement proportionnelle. De plus, la prédiction de la durée de sevrage n'était pas différente selon qu'un paramètre de force respiratoire (PiMax ou PeMax) ou de force des membres (MRC) était utilisé [23]. Cela suggère que la mesure de la force des membres est suffisante pour apprécier le risque de prolongation de la durée de ventilation mécanique liée à la NMR.

Une question non résolue reste le niveau d'atteinte des muscles pharyngés et laryngés chez les patients ayant développé une NMR. Cette atteinte pourrait entraîner des

troubles de déglutition à l'origine de détresse respiratoire après l'extubation.

## Facteurs de risque et physiopathologie de l'atteinte neuromusculaire respiratoire

Les facteurs de risque de NMR ont été décrits essentiellement pour l'atteinte des membres [6].

Les principaux facteurs incriminés sont l'existence d'une défaillance multiviscérale prolongée (souvent présente chez les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique) et l'inactivité musculaire, ainsi que des facteurs métabolique et médicamenteux. Le principal facteur métabolique suspecté est l'hyperglycémie, une insulinothérapie stricte permettant de réduire l'incidence des NMR détectées par l'électrophysiologie, ainsi que la durée de VM [24–26]. Cependant, l'impact d'une insulinothérapie stricte sur l'incidence des anomalies neuromusculaires cliniques reste à ce jour mal apprécié. De plus, il est difficile de conclure à partir des données existantes que la réduction de la durée de ventilation mécanique sous insulinothérapie stricte est due à un effet protecteur sur le système neuromusculaire respiratoire et pas simplement à la guérison plus rapide de la pathologie initiale et de ses défaillances viscérales. Enfin, l'innocuité et la faisabilité d'une stratégie de contrôle strict de la glycémie ont récemment été remise en cause [27]. Les deux facteurs médicamenteux incriminés sont les corticostéroïdes et les curares. Cependant, le caractère contradictoire des résultats disponibles ne permet pas de conclure fermement quant à la responsabilité réelle de ces deux classes thérapeutiques [28].

Bien que les muscles respiratoires et locomoteurs soient de type strié squelettique, ces deux catégories musculaires présentent des différences non seulement en terme de niveau d'activité chez le sujet sain (le diaphragme n'est jamais inactif contrairement aux muscles des membres), mais aussi en terme de niveau d'inactivité chez le patient de réanimation immobilisé dans un lit et ventilé. Le diaphragme, bien qu'inactif sous ventilation mécanique contrôlée, est soumis à des raccourcissements passifs répétés de façon cyclique, voire à un raccourcissement partiel permanent en cas d'application d'une pression expiratoire positive. La question de l'extrapolation au système neuromusculaire respiratoire des facteurs de risque impliqués dans l'atteinte locomotrice est donc pertinente. Plusieurs éléments tendent à répondre par l'affirmative à cette question.

Premièrement, en pratique clinique, les atteintes locomotrices et respiratoires sont souvent associées, dans des proportions relativement similaires (cf. supra) [20,21,23]. Deuxièmement, les études animales ont identifié le rôle délétère sur la fonction diaphragmatique de plusieurs facteurs, tels que l'immobilisation sous ventilation mécanique [29], le sepsis [30,31] et l'administration de curares [32,33] ou de corticostéroïdes [34], tous ces facteurs étant plus ou moins fortement impliqués dans l'atteinte neuromusculaire des membres, tant chez l'animal que chez l'homme. Chacun de ces facteurs est susceptible d'entraîner en quelques jours une diminution significative de la force contractile diaphragmatique chez l'animal.

Parmi ces facteurs expérimentaux, l'immobilisation diaphragmatique sous ventilation mécanique et ses conséquences fonctionnelles, appelées par les anglo-saxons *ventilator induced diaphragmatic dysfunction* (VIDD) ont été particulièrement étudiées [35,36]. Après 72 heures de ventilation contrôlée stricte, la force contractile maximale du diaphragme diminue de près de moitié, parallèlement à la survenue d'une atrophie diaphragmatique avec agression oxydative et protéolyse musculaire. Ces altérations contractiles, structurelles et biochimiques sont en grande partie prévenues lorsque la possibilité est laissée à l'animal de déclencher le respirateur (en mode assisté-contrôlé par exemple), autrement dit de maintenir un certain niveau d'activité diaphragmatique [37,38]. Ces données animales sur la VIDD ont récemment été confirmées chez de patients en mort encéphalique sous ventilation mécanique depuis 18 à 69 heures ayant eu une biopsie diaphragmatique au bloc opératoire au moment du prélèvement d'organe [39].

L'hypothèse que la préservation d'un certain niveau d'activité diaphragmatique sous ventilation mécanique pourrait en pratique clinique limiter la faiblesse des muscles respiratoires, même si elle paraît raisonnable, n'a pas été confirmée pour l'instant. La tendance actuelle à alléger le niveau de sédation des patients de réanimation [40] pourrait faciliter le maintien d'une activité diaphragmatique sous ventilation. La lutte contre le stress oxydatif et l'activation de la protéolyse, qui interviennent dans la genèse de la dysfonction diaphragmatique liée à l'immobilisation sous ventilation ou au sepsis, grâce à l'utilisation de substances anti-oxydantes (vitamine E notamment) [41] ou antiprotéasiques, [42] donne des résultats intéressants sur le plan expérimental. Ces résultats n'ont cependant pas pour l'instant trouvé de traduction clinique.

## Gestion du sevrage chez les patients atteints de NMR

Il est actuellement difficile d'affirmer qu'un patient atteint de NMR au réveil, même si elle sévère, doit avoir une stratégie de sevrage ventilatoire différente de celle des autres patients. Le cas des patients avec NMR n'est pas envisagé dans la dernière conférence de consensus française sur le sevrage [43]. Cependant, il paraît logique de chercher à assimiler les patients atteints de NMR à ceux atteints d'une maladie neuromusculaire préexistant à l'arrivée en réanimation, pour lesquels les critères de sevrage diffèrent de ceux appliqués à la population générale de réanimation. Si les critères de prérequis ne semblent pas devoir différer de ceux utilisés chez la plupart des patients, l'épreuve de VS elle-même doit vraisemblablement être poursuivie sur plusieurs heures, et comporter la réalisation d'un GDS en fin d'épreuve afin de dépister une hypercapnie, qui devrait alors faire différer l'extubation. La surveillance doit être particulièrement rapprochée dans les jours qui suivent l'extubation (unité de surveillance continue), compte tenu du risque de dégradation respiratoire différée pouvant nécessiter une réintubation. En cas d'échec des premières épreuves de VS, ou de réintubation, le recours à une trachéotomie peut être rapidement envisagé avec le patient, notamment s'il présente un déficit moteur sévère.

## Références

- [1] Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140–63.
- [2] Williams S, Horrocks IA, Ouvrier RA, Gillis J, Ryan MM. Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: a review. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:18–22.
- [3] van der Schaaf M, Beelen A, de Groot IJ. Critical illness polyneuropathy: a summary of the literature on rehabilitation outcome. *Disabil Rehabil* 2000;22:808–10.
- [4] Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003;31:1012–6.
- [5] Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033–56.
- [6] De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, Sharshar T. Critical illness neuromuscular syndromes. *Neurol Clin* 2008;26:507–20.
- [7] De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004;30:1117–21.
- [8] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 2005;33:349–54.
- [9] Latronico N, Guarneri B, Alongi S, Bussi G, Candiani A. Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. Report of five patients. *Intensive Care Med* 1999;25:1302–6.
- [10] Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest* 2007;131:1541–9.
- [11] De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288:2859–67.
- [12] Kleyweg RP, van der Meche FG, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology* 1988;38:1639–41.
- [13] Kleyweg RP, VanDerMeché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103–9.
- [14] Gregson JM, Leathley MJ, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. Reliability of measurements of muscle tone and muscle power in stroke patients. *Age Ageing* 2000;29:223–8.
- [15] Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24:165–77.
- [16] Multz AS, Aldrich TK, Prezant DJ, Karpel JP, Hendler JM. Maximal inspiratory pressure is not a reliable test of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:529–32.
- [17] Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:120–7.
- [18] Cattapan SE, Laghi F, Tobin MJ. Can diaphragmatic contractility be assessed by airway twitch pressure in mechanically ventilated patients? *Thorax* 2003;58:58–62.
- [19] Maertens de Noordhout A. Etiologic electrophysiological exploration of diaphragmatic paralysis. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:1239–44.
- [20] Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998;159:186–93.
- [21] Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton CF. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995;21:737–43.
- [22] Caruso P, Friedrich C, Denari SD, Ruiz SA, Deheinzelin D. The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest* 1999;115:1096–101.
- [23] De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35:2007–15.
- [24] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
- [25] Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bexx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348–53.
- [26] Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:480–9.
- [27] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
- [28] Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007;33:1876–91.
- [29] Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2002;92:2585–95.
- [30] Nin N, Cassina A, Boggia J, Alfonso E, Botti H, Peluffo G, et al. Septic diaphragmatic dysfunction is prevented by Mn(III)porphyrin therapy and inducible nitric oxide synthase inhibition. *Intensive Care Med* 2004;30:2271–8.
- [31] Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:10–48.
- [32] Testelmans D, Maes K, Wouters P, Gosselin N, Deruisseau K, Powers S, et al. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med* 2006;34:3018–23.
- [33] Testelmans D, Maes K, Wouters P, Powers SK, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med* 2007;33:872–9.
- [34] Eason JM, Dodd SL, Powers SK. Use of anabolic steroids to attenuate the effects of glucocorticoids on the rat diaphragm. *Phys Ther* 2003;83:29–36.
- [35] Vassilakopoulos T. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med* 2008;34:7–16.
- [36] Jubran A. Critical illness and mechanical ventilation: effects on the diaphragm. *Respir Care* 2006;51:1054–61.
- [37] Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:626–32.
- [38] Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Maes K, Racz GZ, Cadot P, Zador E, et al. Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects. *Crit Care Med* 2005;33:2804–9.
- [39] Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;358:1327–35.
- [40] Sédation et analgésie en réanimation. Quatrième conférence de consensus commune. 2007. <http://www.srlf.org/Data/ModuleGestionDeContenu/application/714.pdf>.
- [41] Betters JL, Criswell DS, Shanely RA, Van Gammeren D, Falk D, DeRuisseau KC, et al. Trolox attenuates mechanical ventilation-

- induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;16:16.
- [42] Maes K, Testelmans D, Powers S, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Leupeptin inhibits ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175: 1134–8.
- [43] Richard C, Beydon L, Cantagrel S, Cuvelier A, Fauroux B, Garo B. Sevrage de la ventilation mécanique (à l'exclusion du nouveau-né et du réveil d'anesthésie). 2001. <http://www.srlf.org/Data/ModuleGestionDeContenu/PagesGenerees/Bibliotheque%20-%20Référentiels/Référentiels/Recommandations/CC/139.asp>.