



HAL
open science

[Consequences of mechanical ventilation on diaphragmatic function]

Boris Jung, D. Gleeton, A. Daurat, M. Conseil, M. Mahul, G. Rao, Stefan
Matecki, Alain Lacampagne, Samir Jaber

► **To cite this version:**

Boris Jung, D. Gleeton, A. Daurat, M. Conseil, M. Mahul, et al.. [Consequences of mechanical ventilation on diaphragmatic function]. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2015, 32 (4), pp.370 - 380. 10.1016/j.rmr.2014.08.013 . hal-01761292

HAL Id: hal-01761292

<https://hal.umontpellier.fr/hal-01761292v1>

Submitted on 1 Jun 2022

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.

Conséquences de la ventilation mécanique sur le diaphragme

Consequences of mechanical ventilation on diaphragmatic function

**B. Junga^{a,b}, D. Gleeton³, A. Daurata^{a,b}, M. Conseil³,
M. Mahul³, G. Raoa, S. Mateckib, A. Lacampagneb,
S. Jabera^{*,b}**

^a Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Inserm U-1046, université Montpellier 1, université Montpellier 2, CHU Arnaud-de-Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 5, France

MOTS CLÉS

Ventilation mécanique ;
Diaphragme ;
Sevrage ;
Insuffisance respiratoire aiguë ;
Stress oxydant

Résumé

Introduction. – La ventilation mécanique est associée à une dysfonction diaphragmatique (DDIV) chez l'animal comme chez l'homme.

État des connaissances. – Les mécanismes physiopathologiques sont intimement liés à l'absence d'activité musculaire des muscles respiratoires mais également secondaires à l'utilisation de hauts niveaux de volume courant et se potentialisent avec d'autres sources d'agression systémique (médicaments, infection, dénutrition, hypoperfusion...). Augmentation du stress oxydant, instabilité membranaire et activation des voies de signalisation cellulaire impliquant la protéolyse exagérée, diminution de la synthèse protéique, autophagie et découplage excito-contraction se potentialisent pour aboutir à la DDIV. L'exploration de la DDIV au lit du patient peut être réalisée sans la participation de ce dernier, à l'aide d'une stimulation phrénique magnétique cervicale ou faire appel à la participation du patient à l'aide d'une exploration fonctionnelle respiratoire ou d'une échographie diaphragmatique.

Conclusion et perspectives. – Chez l'homme, seule la persistance des cycles ventilatoires spontanés et peut-être la stimulation des nerfs phréniques semblent à ce jour diminuer la sévérité de la DDIV. D'autres voies thérapeutiques pharmacologiques spécifiques sont en cours d'investigation chez l'animal.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : s-jaber@chu-montpellier.fr (S. Jaber).

KEYWORDS

Mechanical ventilation;
Diaphragm;
Weaning;
Acute respiratory failure;
Oxidative stress

Summary

Introduction. – Mechanical ventilation is associated with ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD) in animal models and also in humans.

Background. – The main pathophysiological pathways implicated in VIDD seems to be related to muscle inactivity but may also be the consequence of high tidal volumes. Systemic insults from side effects of medication, infection, malnutrition and hypoperfusion also play a part. The diaphragm is caught in the cross-fire of ventilation-induced and systemic-induced dysfunctions. Intracellular consequences of VIDD include oxidative stress, proteolysis, impaired protein synthesis, autophagy activation and excitation-contraction decoupling. VIDD can be diagnosed at the bedside using non-invasive magnetic stimulation of the phrenic nerves which is the gold standard. Other techniques involve patient's participation such as respiratory function tests or ultrasound examination.

Conclusion and perspectives. – At this date, only spontaneous ventilatory cycles and perhaps phrenic nerve stimulation appear to diminish the severity of VIDD in humans but several pathways are currently being examined using animal models. Specific pharmacological options are currently under investigation in animal models.

Introduction

La ventilation mécanique est nécessaire à la survie des patients critiques dans l'attente de l'effet d'un traitement étiologique. Elle est aujourd'hui nécessaire chez 30 à 50% des patients admis en réanimation [1]. Elle peut être réalisée à l'aide d'une interface invasive (sonde d'intubation ou canule de trachéotomie) ou non invasive à l'aide d'un masque ou d'un casque. La ventilation mécanique peut être réalisée sans la participation des muscles respiratoires des patients, elle est dite alors « contrôlée » ou avec l'aide des muscles respiratoires des patients qui conservent une activité musculaire, elle est dite alors « assistée ». Alors que la ventilation mécanique est indispensable chez les patients les plus critiques, elle est associée à des complications iatrogènes, en particulier des lésions pulmonaires induites communément appelées VILI pour *ventilator-induced lung injury* [2].

Depuis près de 20 ans à partir de modèles animaux [3] et maintenant depuis quelques années chez l'homme [4,5], il a été suggéré que la ventilation mécanique pouvait également altérer la fonction du diaphragme qui est le principal muscle respiratoire. D'autres causes de dysfonction et d'altération morphologique des muscles striés squelettiques existent et sont nombreuses en réanimation [6], car les patients critiques sont à haut risque de myopathie médicamenteuse (curares, aminoglycosides, benzodiazépines, linézolide), de myopathie métabolique (hyperglycémie, hypophosphorémie), de myopathie septique et de nécrose musculaire consécutive à un état de choc, de carence nutritionnelle, de lésion chirurgicale après la chirurgie thoraco-abdominale ou d'atteinte musculaire au cours des maladies systémiques comme la BPCO [7]. Ces causes sont très probablement

aggravées par la mise en place de la ventilation mécanique mais ne seront pas détaillées dans la présente mise au point. En pratique clinique, l'atteinte neuromusculaire aiguë à l'origine d'une fatigue musculaire est la combinaison de la myopathie induite par la maladie critique mais également d'une atteinte neurologique périphérique des troncs nerveux occasionnant une neuromyopathie de réanimation. L'atteinte neurologique ne sera pas développée dans cette mise au point qui sera centrée sur le versant myogénique. En effet, aucune atteinte neurogène n'a été décrite dans la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique (DDIV).

L'objectif de cette revue est de développer les hypothèses physiopathologiques de la DDIV et de proposer une stratégie thérapeutique préventive en réanimation. La DDIV peut être définie comme la diminution de la force de contraction du diaphragme au cours de la ventilation mécanique. Chez le patient de réanimation, la participation volontaire aux épreuves fonctionnelles respiratoires est le plus souvent compromise. Ainsi, l'outil diagnostique de référence utilise la mesure de la pression transdiaphragmatique indépendante de la volonté du patient (différence entre les pressions oesophagienne et gastrique mesurées à l'aide d'une sonde nasogastrique munie de deux ballonnets) en réponse à une stimulation supramaximale des nerfs phréniques à l'aide d'un stimulateur transcutané magnétique. Une mesure de la pression trachéale à la sortie de la sonde d'intubation inférieure à 11 cmH₂O a ainsi été décrite comme étant le reflet d'une dysfonction diaphragmatique [5,8]. En réanimation, une DDIV isolée est rarement rencontrée et la dysfonction diaphragmatique s'inscrit dans un cadre plus général de dysfonction musculaire généralisée du patient critique.

- La ventilation mécanique est utilisée chez 30 à 50 % des patients admis en réanimation.
- La ventilation mécanique est parfois grevée d'une altération du diaphragme, avec baisse de la force de sa contraction, appelée dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique (DDIV).
- Une pression trachéale à la sortie de la sonde d'intubation de moins de 11 cmH₂O après stimulation phrénique bilatérale à l'aide d'une stimulation magnétique transcutanée et d'intensité supramaximale reflète une dysfonction diaphragmatique.

Rappels d'anatomie et de physiologie de la contraction musculaire

Anatomie

Le diaphragme est caractérisé par une contraction rythmique, sous une double commande volontaire et involontaire, permettant la ventilation. Il est composé majoritairement de fibres musculaires de type 1 (fibres à contraction lente, blanches, oxydatives, peu fatigables) et en minorité de fibres musculaires de type 2 (fibres à contraction rapide, rouges, glycolytiques, fatigables). Comme pour tous les muscles striés, il existe une relation entre la force développée et la longueur des fibres musculaires. Cette relation participe à la diminution de la force contractile du diaphragme lorsque celui-ci est refoulé vers le bas (distension thoracique du patient emphysémateux, altération de la musculature abdominale avec distension). En effet, lorsque le muscle est étiré (distension thoracique ou abdominale) au-delà de la longueur optimale, définie par le niveau d'étirement lui permettant de développer une force maximale, la force générée est diminuée. Il en est de même lorsque la longueur des fibres est diminuée en dessous de la longueur optimale.

- Le diaphragme est constitué majoritairement de fibres musculaires de type 1 (fibres à contraction lente, blanches, oxydatives, peu fatigables).
- Un étirement du diaphragme au-delà de la longueur optimale pour le couplage excitation-contraction, diminue la force qu'il peut générer.

Physiologie de la synapse neuromusculaire

Au niveau cellulaire, le potentiel d'action déclenche une libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire permettant une ouverture de canaux sodium voltage-dépendants au niveau du sarcoplasme générant ainsi un potentiel d'action. Ce potentiel d'action se propage à la surface de la fibre musculaire dans les deux directions vers les extrémités de la fibre musculaire, la jonction neuromusculaire étant située au centre de la fibre. Pour que le couplage

excitation-contraction entre la myosine et l'actine se déroule, il est nécessaire de libérer du calcium depuis le réticulum sarcoplasmique qui constitue la réserve intracellulaire de calcium du muscle. Cette libération est secondaire à l'activation d'un canal calcique voltage dépendant (le récepteur aux dihydropyridines), puis du canal calcique du réticulum sarcoplasmique via le récepteur de la ryanodine de type 1 pour le diaphragme.

Lors de la relaxation musculaire, le calcium est pompé depuis le cytosol vers le réticulum sarcoplasmique par des pompes calcium-ATPases. La contraction est consommatrice d'énergie sous forme d'ATP qui peut provenir de la phosphorylation oxydative impliquant les mitochondries ou un mécanisme glycolytique rapide, cytosolique. Le mécanisme du couplage excitation-contraction est représenté sur la Fig. 1.

- Au cours de la DDIV, il semble exister de façon précoce une dysfonction des récepteurs de la ryanodine de type 1, avec fuite continue de calcium du réticulum sarcoplasmique vers le cytosol pouvant participer à la dysfonction contractile.

Conséquences physiopathologiques de la ventilation mécanique sur le diaphragme

Les premières observations humaines de DDIV ont été rapportées, il y a plus de 25 ans par une équipe de réanimation pédiatrique [10]. À partir de nécropsies, les auteurs avaient comparé les diaphragmes de nouveau-nés ayant été ventilés pendant une courte durée (moins de 7 jours) par rapport à des nouveau-nés qui avait été ventilés pendant plus de 7 jours et rapportaient une amyotrophie marquée dans le deuxième groupe.

Dans les années 1990 et 2000, plusieurs modèles animaux ont permis de mieux comprendre les mécanismes concourant à l'amyotrophie et à la perte de contractilité du diaphragme après la ventilation mécanique. Plusieurs revues récentes de la littérature ont décrit en détail ces mécanismes [11–13]. Il faut cependant remarquer que le *primum movens* menant à la DDIV est encore à ce jour incertain et fait l'objet de recherches expérimentales intensives, afin de développer une stratégie de prévention et de traitement adéquats. La Fig. 2 résume les principales données actualisées des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la DDIV. Un des points-clés est l'absence d'atteinte des muscles périphériques dans tous les modèles animaux de DDIV, montrant ainsi que l'inactivité musculaire au cours de l'anesthésie générale qui accompagne la ventilation mécanique contrôlée n'est pas la seule responsable dans la genèse de la dysfonction diaphragmatique [4,5,14–16].

Effets membranaires de la ventilation mécanique

La ventilation mécanique est associée à un déséquilibre de la protéosynthèse dont l'un des points de départ principaux pourrait être l'inactivation du récepteur à l'insuline *growth*

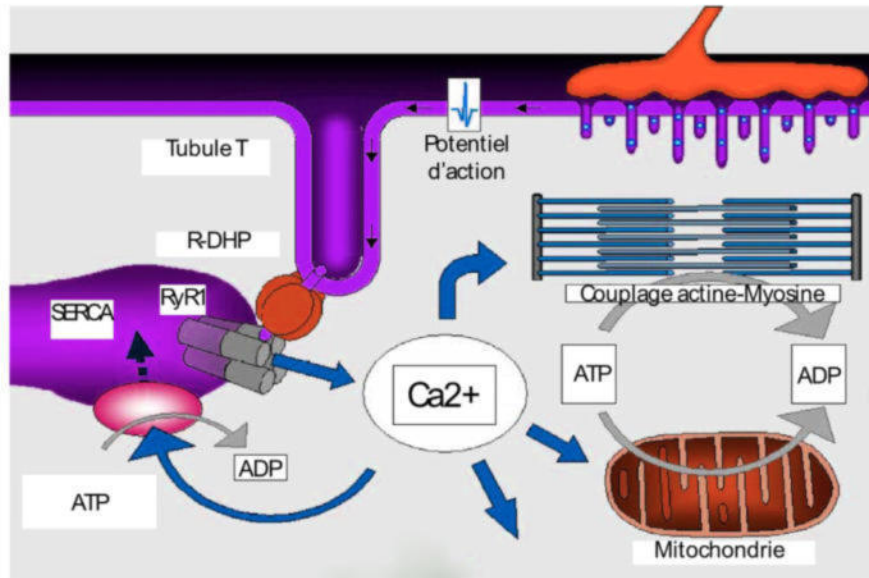


Figure 1. Couplage excitation-contraction du muscle diaphragmatique. Le potentiel d'action membranaire se propage le long du tubule transverse et va déclencher la sortie de calcium du réticulum sarcoplasmique via l'activation de récepteur aux dihydropyridines (R-DHP) et l'ouverture des récepteurs de la ryanodine de type 1 (RyR1). L'augmentation de la concentration de calcium dans le cytosol permet sa liaison avec la troponine C, le couplage actine-myosine et la contraction musculaire. La contraction nécessite de l'ATP provenant principalement de la phosphorylation oxydative qui a lieu dans la mitochondrie. Lors de la relaxation musculaire, le calcium est recapté du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique par des pompes ATP dépendantes (SERCA). ADP : adénosine di-phosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; R-DHP : récepteur aux dihydropyridines ; RyR1 : récepteur à la ryanodine de type 1 ; SERCA : calcium transport ATPase du réticulum sarcoendoplasmique ; Tubule T : tubule transverse.

factor de type 1 (IGF-1) [17], impliqué comme facteur de croissance dans la voie de synthèse protéique AKT-mTOR (Fig. 2). La conséquence de l'absence de stimulation du récepteur à l'IGF-1 est l'absence de phosphorylation d'AKT et in fine l'activation d'un facteur transcriptionnel Foxo qui, étant transloqué dans le noyau va permettre la transcription des gènes de MuRF-1 et d'Atrogin-1. MuRF-1 et Atrogin-1 sont des ubiquitine ligases du protéasome qui vont participer à la protéolyse exagérée du diaphragme au cours de la ventilation mécanique [18].

La ventilation mécanique est également associée à une stimulation des *Toll-like* récepteurs de type 4 (TLR4), récepteurs normalement impliqués dans la réponse de l'hôte aux pathogènes [19]. Schellekens et al. ont démontré que des souris déficientes (knock-out) pour le gène codant TLR4 étaient protégées de la DDIV après 8 h de ventilation mécanique [20]. Dans le groupe de souris sauvages (*wild type*), la ventilation mécanique était associée à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et *keratinocyte-derived chemokine*, KC) au sein du diaphragme. Dans cette étude, le(s) ligand(s) liant les TLR4 en réponse à la ventilation mécanique n'étaient pas identifiés.

- L'élément déclenchant l'atteinte diaphragmatique au cours de la ventilation mécanique reste inconnu, mais un des points importants est l'absence d'atteinte des muscles périphériques au cours de la DDIV.

- La ventilation mécanique déséquilibre le métabolisme protéique du diaphragme, avec protéolyse excessive.
- Un déficit du gène codant les récepteurs *Toll-like* de type 4 (TLR4) semble protéger de la DDIV induite par la ventilation mécanique chez la souris, alors que la ventilation mécanique chez les souris sauvages induit une augmentation diaphragmatique des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et *keratinocyte-derived chemokine*).

Anomalies mitochondriales

La ventilation mécanique est associée à plusieurs modifications structurales et phénotypiques mitochondriales. Si la mitochondrie est une organelle essentielle dans la gestion des ressources énergétiques cellulaires en étant le site central de la phosphorylation oxydative, la mitochondrie intervient également dans l'équilibre redox cellulaire et les voies de mort cellulaires (autophagie et apoptose). Les protéines mitochondriales sont issues de la transcription de gènes nucléaires mais également de gènes mitochondriaux pouvant être le siège de mutations [21].

Il a été montré que l'injection prophylactique d'un antioxydant mitochondrial spécifique (SS-31) permettait de prévenir la DDIV sur un modèle de rat ventilé [22]. Nous avons récemment rapporté que des souris transgéniques surexprimant le gène peroxiredoxin-3 (un antioxydant mitochondrial spécifique) étaient également protégées de la

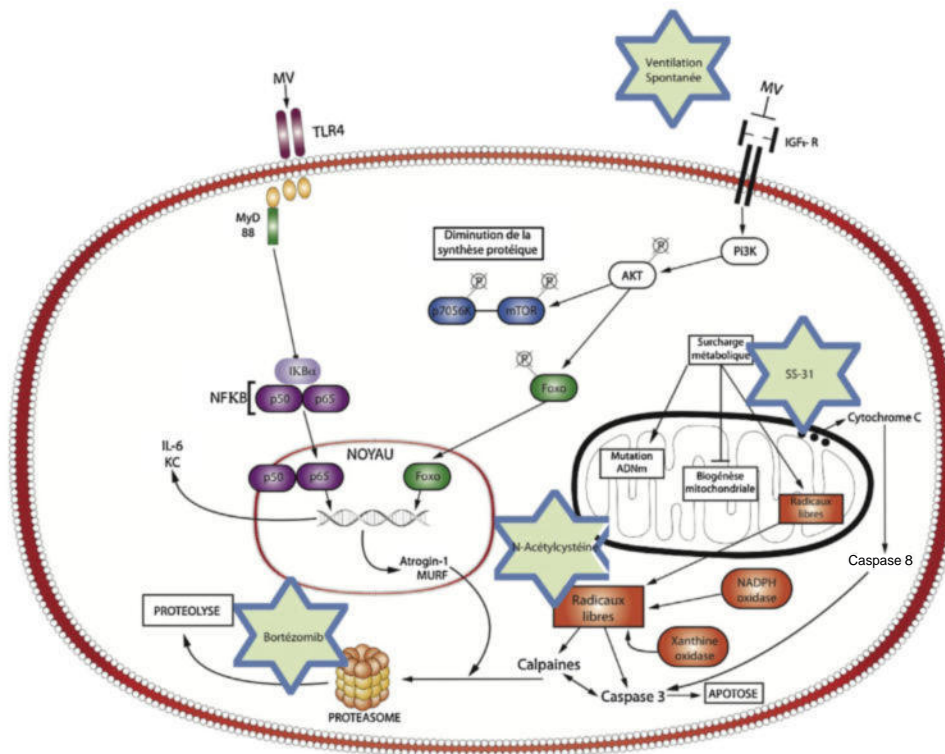


Figure 2. Conséquences de la ventilation mécanique sur la cellule musculaire squelettique à partir des données animales. La ventilation mécanique contrôlée est associée à une inactivité diaphragmatique qui inhibe la voie de protéosynthèse IGF-1-FOXO-AKT. L'immobilité diaphragmatique est associée à une absence de phosphorylation de AKT et de FOXO permettant à FOXO d'être transloqué dans le noyau stimulant la transcription de gènes comme *Atrogin-1* et *MURF-1* qui sont des ligases du protéasome. L'absence de phosphorylation de AKT inhibe mTOR diminuant la transcription de gènes de synthèse des protéines musculaires. La ventilation mécanique est également associée à une surcharge métabolique mitochondriale stimulant l'apparition de mutations de l'ADN mitochondrial, la libération de cytochrome C dans le cytosol, la génération de radicaux libres et inhibant la biogénèse mitochondriale. L'excès d'espèces radicalaires va activer les enzymes protéolytiques de la famille des calpaïnes et la caspase-3 qui vont préparer la protéolyse par le protéasome. Le relargage de cytochrome C dans le cytosol est un stimulus puissant de la caspase-8 à l'origine de l'apoptose des cellules musculaires. La ventilation mécanique stimule également le récepteur membranaire *Toll-like* de type 4 permettant la dissociation du complexe NFκB via l'activation d'un système de second messager intracellulaire mettant en jeu MyD88. La translocation dans le noyau des sous-unités actives (p50 et p65) va initier la transcription de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, KC) participant également à l'atrophie et la dysfonction musculaire. Des pistes thérapeutiques sont présentées dans les étoiles vertes et bleues à partir des études animales. Ainsi, le maintien de cycles de ventilation spontanée pourrait permettre de conserver une activité de biosynthèse via l'activation du récepteur à l'IGF-1 et l'activation de mTOR [53–55]. L'utilisation d'antioxydants spécifiques de la mitochondrie (SS-31) [22] ou ubiquitaire (N-acétylcystéine) a également été suggérée [66]. L'administration d'inhibiteur du protéasome pourrait limiter la protéolyse mais est associée à des effets indésirables potentiellement majeurs [61]. AKT : protéine kinase B ; Foxo : *forkhead box O* ; IGF1-R : récepteur de l'insuline growth factor de type 1 ; IL-6 : interleukine 6 ; KC : *keratinocyte-derived chemokine* ; MV : ventilation mécanique ; MyD88 : *myeloid differentiation primary response gene 88* ; mTOR : *mamalian target of rapamycin* ; NADPH : *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase* ; PI3K : *phospho-inositol triphosphate kinase* ; p70S6K : ribosomal 56 kinase ; TLR4 : *toll-like* récepteur 4.

DDIV après 6 h de ventilation mécanique [23]. À l'inverse, l'utilisation d'antioxydants spécifiques du cytosol n'ont pas permis de prévenir la survenue de la DDIV [18]. Ces arguments plaident en faveur d'un rôle précoce voire initiateur de la mitochondrie dans la genèse de la DDIV.

Il a également été rapporté que la ventilation mécanique était associée à une instabilité de la membrane mitochondriale, une augmentation de la perméabilité au calcium, une diminution des capacités antioxydantes et une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale [24] exposant au risque de rupture de la membrane mitochondriale et à la libération de cytochrome C dans le cytosol, initiant la voie intrinsèque de l'apoptose [25]. À partir d'un modèle de rat, il a été rapporté une augmentation de la mitophagie, auto-cannibalisme cellulaire où les

lysosomes entourent et détruisent les mitochondries altérées [26,27].

Le trigger à l'origine de la dysfonction mitochondriale n'est pas clairement connu bien qu'une étude récente réalisée chez l'homme et sur un modèle murin suggère l'hypothèse d'une surcharge métabolique mitochondriale [23]. Cette étude souligne que le diaphragme des patients ventilés est en situation de déséquilibre énergétique généré par l'absence de contraction et donc d'utilisation de l'énergie alors que l'apport énergétique est constant. Cette situation va favoriser la génération d'acides gras libres alors que la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative (dont le cycle de Krebs) sont au repos, faute d'activité musculaire. Ainsi, il existerait alors une surcharge en radicaux libres aboutissant in fine à la lyse et/ou autophagie

de la mitochondrie. Dans le même continuum, l'inhibition pharmacologique de la lipoprotéine lipase chez des souris exposant à une augmentation supraphysiologique des triglycérides et des acides gras libres circulants potentialisait la DDIV [23]. Enfin, il a été rapporté chez l'homme des mutations de l'ADN mitochondrial en rapport avec la durée de ventilation mécanique contrôlée, les mutations étant plus fréquentes chez les sujets âgés [23].

Toutes ces données font écho aux études cliniques publiées récemment montrant l'effet potentiellement délétère sur le muscle strié squelettique de la nutrition parentérale précoce chez le patient critique en défaillance multiviscérale [28].

Réticulum sarcoplasmique

Le récepteur de la ryanodine de type 1 (RyR1) est un récepteur/canal-clé dans le couplage excitation-contraction musculaire. Il permet le relargage de calcium à partir du stock calcique du réticulum sarcoplasmique en réponse à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau du sarcolemme. Son ouverture est transitoire lors de la contraction et le calcium est ensuite recapté par des pompes calciques ATPase dépendante au cours de la relaxation.

Dans des pathologies chroniques comme la dystrophie musculaire de Duchenne ou l'insuffisance cardiaque, RyR1 est oxydé, nitrosylé, carboxylé et devient plus fréquemment perméable, occasionnant une fuite de calcium vers le cytosol aboutissant à une perte de force contractile dont les mécanismes restent encore à évaluer [29–32]. Nous avons récemment montré pour la première fois une altération précoce après seulement 6h de ventilation mécanique des capacités contractiles du muscle diaphragmatique sur un modèle de souris [15]. L'hypothèse d'une atteinte précoce du RyR1 aboutissant à une dysfonction mitochondriale est avancée d'autant que la stabilisation pharmacologique du RyR1 évitant la fuite continue de calcium vers le cytosol semble prévenir la DDIV chez l'animal [9].

Lysosomes

La ventilation mécanique est associée à une augmentation des marqueurs de macro-autophagie et de mitophagie, « auto-cannibalisme » des organelles altérés [26,27].

Protéolyse

Plusieurs études animales et humaines concourent à démontrer qu'il existe un déséquilibre entre synthèse protéique et protéolyse diaphragmatique au cours de la ventilation mécanique. Ainsi, stress-oxydant cytosolique et mitochondrial, inactivité musculaire, autophagie, augmentation de la concentration et dérégulation du calcium cytosolique, destruction mitochondriale, activation du facteur transcriptionnel de la protéolyse NFkB [5], déséquilibre énergétique entre besoins musculaires minimums et apports énergétiques constants favorisent l'activité de la caspase-3 et des calpaïnes (protéases calcium dépendantes) qui altèrent la structure du sarcomère permettant secondairement une ubiquitination, puis la protéolyse dans le système ubiquitine-protéasome [11,12,33]. Les protéines contractiles mais également les protéines de structure comme la

titine sont les cibles des enzymes protéolytiques participant à la désorganisation sarcomérique [34]. En plus d'une exagération de la protéolyse, nous avons également rapporté chez l'homme des lésions de l'ultrastructure des sarcomères visualisés en microscopie électronique [5].

- La mitochondrie joue un rôle majeur dans la genèse de la DDIV. La ventilation mécanique induit une instabilité de la membrane mitochondriale, une augmentation de la perméabilité au calcium, une diminution des capacités antioxydantes et une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'atteinte diaphragmatique pourrait être due à une surcharge métabolique mitochondriale qui favorise la génération d'acides gras libres à un moment où la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative sont au repos. La conséquence est une surcharge en radicaux libres aboutissant à la lyse et/ou à l'autophagie de la mitochondrie.
- La ventilation mécanique pourrait induire une atteinte précoce du récepteur de la ryanodine de type 1 (RyR1), récepteur/canal-clé dans le couplage excitation-contraction musculaire, aboutissant à une dysfonction mitochondriale.

Conséquences fonctionnelles de la DDIV

Déséquilibre entre synthèse et protéolyse, couplage excitation-contraction altéré, autophagie, destruction mitochondriale, inflammation locale concourent chez l'animal comme chez l'homme à une atrophie musculaire de l'ensemble des fibres musculaires lentes et rapides [4,14,16,23,35,36]. À cette amyotrophie prouvée histologiquement et détectée chez l'homme par nécropsie [5,10,35] ou échographie [37] s'associe une diminution de la force contractile et une fatigue diaphragmatique [3,4,14,35,38]. Nous avons ainsi rapporté chez des patients donneurs d'organe et ventilés pendant environ une semaine avant le décès par mort encéphalique une diminution d'environ 30% de la force diaphragmatique au cours de la première semaine de ventilation mécanique [5]. À ce jour, peu d'études humaines se sont intéressées aux conséquences sur le sevrage ventilatoire, la réhabilitation et les épreuves fonctionnelles respiratoires ou encore la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital des patients présentant une DDIV.

La première conséquence d'une dysfonction diaphragmatique sur le devenir du patient de réanimation est son impact sur le sevrage du ventilateur. Les causes d'échec de sevrage sont le plus souvent multifactorielles en réanimation [39] mais il a été suggéré que la dysfonction diaphragmatique puisse participer aux difficultés de sevrage [40,41]. Récemment, des travaux prospectifs utilisant l'échographie comme outil d'exploration du diaphragme (voir paragraphe dédié) ont montré que les patients présentant au cours du sevrage respiratoire une dysfonction diaphragmatique étaient à risque de sevrage difficile et de prolongation de la durée de ventilation mécanique [42–44].

Ainsi, chez des patients médicaux, Kim et al. ont rapporté un allongement de la durée de ventilation mécanique définie au cours de l'épreuve de ventilation spontanée, par une excursion diaphragmatique en mode TM inférieure à 12 ou 14 mm selon que la coupole explorée soit droite ou gauche [42]. De manière comparable, une autre étude a rapporté une prolongation de la durée de ventilation mécanique chez des patients de chirurgie cardiaque chez qui la course du diaphragme au cours d'une inspiration maximale était inférieure à 25 mm [43]. Enfin, Dinino et al. ont rapporté qu'une fraction de raccourcissement du diaphragme (variation de l'épaisseur du diaphragme mesurée en TM au cours de l'inspiration et de l'expiration) au cours de l'épreuve de ventilation spontanée (comparable à la fraction de raccourcissement du myocarde en échocardiographie) supérieure à 30 % était associée au succès du sevrage de la ventilation mécanique chez 63 patients médicaux avec une valeur prédictive positive de 91 % et une valeur prédictive négative de 63 % [44]. L'exploration de la dysfonction diaphragmatique par cette méthode simple disponible au lit du patient pourrait faciliter l'identification des patients à risque de sevrage difficile de la ventilation mécanique.

L'impact de la dysfonction diaphragmatique sur la qualité de vie et sur les épreuves fonctionnelles respiratoires à long terme n'a pas été étudié à ce jour. Une étude animale réalisée chez des rats sains ventilés pendant une durée de 12 h rapporte une récupération 24 h après la fin de la ventilation [45] mais d'autres études portant sur les conséquences de la neuromyopathie périphérique de réanimation rapportent un handicap persistant et une surmortalité à un an [46].

- Les atteintes diaphragmatiques consistent en une amyotrophie, une baisse de la force musculaire et une fatigabilité.
- La dysfonction diaphragmatique chez le patient de réanimation complique le sevrage du ventilateur, avec une prolongation de la durée de ventilation mécanique.
- L'identification des patients à risque de sevrage difficile peut reposer sur la détermination de la fraction de raccourcissement du diaphragme (variation de l'épaisseur du diaphragme mesurée en TM au cours de l'inspiration et de l'expiration) au cours de l'épreuve de ventilation spontanée ; quand cette fraction est supérieure à 30 %, elle laisse présager un succès du sevrage de la ventilation mécanique.

Modalités diagnostiques de la DDIV

Deux très récentes revues et des recommandations ont détaillé les moyens d'exploration du diaphragme en clinique humaine [6,47].

Une dysfonction diaphragmatique peut être suspectée lors de l'épreuve de ventilation spontanée devant l'apparition d'une ventilation paradoxale. On peut également observer un *rapid shallow breathing* (fréquence respiratoire/volume courant > 100 cycles/min/mL) non spécifique d'une dysfonction diaphragmatique [39]. Des

explorations fonctionnelles respiratoires sont réalisables au lit du patient de réanimation alors qu'il est mécaniquement ventilé. Ainsi, la mesure de la pression inspiratoire maximale consiste à mesurer la pression développée au cours d'un effort inspiratoire maximal contre un obstacle. En pratique, elle est réalisée à l'aide d'une pause expiratoire sur le ventilateur d'environ 15 secondes. La pression négative maximale est alors le reflet de l'effort inspiratoire du patient. Des valeurs inférieures à -36 cmH₂O sont associées à un sevrage plus rapide alors que des valeurs inférieures à -70 cmH₂O excluent le diagnostic de paralysie diaphragmatique bilatérale [48].

Alors que la mesure de pression inspiratoire maximale est facilement réalisable sur les ventilateurs modernes de réanimation, une valeur faible peut être le reflet d'un effort sous-maximal (mauvaise coordination ou collaboration du patient). Elle est de plus peu spécifique car elle reflète l'ensemble des muscles respiratoires inspiratoires (diaphragme et muscles accessoires). De la même manière, la mesure de la capacité vitale est un reflet approximatif de la fonction diaphragmatique qui nécessite la participation du patient.

Ces explorations fonctionnelles peuvent être complétées par la mise en place d'une sonde à double ballonnet œsophagien et gastrique permettant d'isoler la pression œsophagienne comme reflet de la pression pleurale et surtout de mesurer la pression transdiaphragmatique. Elle nécessite cependant la mise en place d'une sonde spécifique et d'un monitoring disponible sur quelques ventilateurs de dernière génération ou un banc de mesure, et n'est donc pas réalisable en routine clinique.

De manière complémentaire aux explorations fonctionnelles respiratoires, on peut réaliser une échographie du diaphragme. Il s'agit d'une technique non invasive, sans danger, bien décrite en pratique clinique chez le patient de réanimation ou postopératoire [37]. En utilisant une sonde de 3,5–5 MHz sur la ligne médioclaviculaire ou sur la ligne axillaire antérieure, l'excursion de chaque hémicoupole peut être appréciée en mode temps-mouvement. L'amplitude de l'excursion inspiratoire diaphragmatique normale chez des patients ayant réussi le test de sevrage de la ventilation mécanique est de 18 mm environ. Lors d'un sniff test (inspiration maximale nécessitant la participation du patient), il est possible de mesurer la vitesse (pente) de déplacement diaphragmatique sans qu'à ce jour sa valeur soit corrélée au pronostic des patients critiques. L'échographie peut également être utilisée pour évaluer l'épaisseur du diaphragme. Il faut alors utiliser une sonde de 10 MHz et le diamètre du diaphragme est mesuré en ventilation spontanée et lors d'inspiration et d'expiration forcée. Une fraction de raccourcissement peut alors être mesurée (fraction de raccourcissement = [épaisseur en fin d'inspiration – épaisseur en fin d'expiration] / épaisseur en fin d'expiration).

Il a récemment été montré dans une étude pilote que l'épaisseur du diaphragme diminuait au cours du séjour chez les patients sous ventilation mécanique [49]. La reproductibilité intra- et interobservateur des différentes mesures est bonne, à condition que le tir Doppler soit perpendiculaire au diaphragme et que la meilleure fenêtre échographique soit définie en mode 2D. Il est à noter toutefois que

5 à 10% des patients sont peu échogènes rendant inaccessible le diaphragme à l'examen ultrasonore et que certains tests nécessitent une participation active des patients. D'autres techniques d'imagerie en coupe pourraient permettre d'évaluer la trophicité du diaphragme (scanner avec reconstruction volumétrique) et d'explorer le métabolisme oxydatif à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique [50].

L'examen de référence aujourd'hui, qui ne nécessite aucune participation du patient et qui peut être réalisé sans sédation chez un patient en ventilation spontanée ou chez un patient ventilé mécaniquement (hors curare) est la mesure de la pression transdiaphragmatique à l'aide d'une sonde à double ballonnet œsophagien et gastrique après stimulation non invasive, magnétique, des nerfs phréniques [8,38]. Enfin, la mesure de la pression trachéale à la sonde d'intubation qui ne nécessite pas l'insertion d'une sonde œsophagienne spécifique est directement corrélée à la valeur de la pression transdiaphragmatique [51] et une valeur inférieure à 11 cmH₂O est associée à la DDIV [42].

- On peut suspecter une dysfonction diaphragmatique lors de l'épreuve de ventilation spontanée devant l'apparition d'une ventilation paradoxale ou d'un *rapid shallow breaths*.
- La mesure de la pression inspiratoire maximale contre un obstacle (négative) reflète l'effort inspiratoire du patient : le sevrage est plus rapide quand les valeurs sont < -36 cmH₂O. Une faible valeur peut aussi refléter un effort sous-maximal, par mauvaise coordination ou collaboration du patient.
 - La mesure de la capacité vitale reflète approximativement la fonction diaphragmatique et nécessite la participation du patient.
- L'échographie du diaphragme permet d'évaluer l'excursion de chaque hémicoupe, une valeur de 18 mm laissant présager d'un succès du sevrage. Il est aussi possible de mesurer la vitesse de déplacement diaphragmatique au cours d'un sniff test et d'évaluer l'épaisseur du diaphragme.
- L'examen de référence est la mesure de la pression transdiaphragmatique à l'aide d'une sonde à double ballonnet œsophagien et gastrique après stimulation magnétique des nerfs phréniques.
- La mesure de la pression trachéale à la sonde d'intubation, plus simple, est directement corrélée à la valeur de la pression transdiaphragmatique et une valeur inférieure à 11 cmH₂O témoigne d'une DDIV.

Prise en charge thérapeutique de la DDIV

À ce jour, il n'existe aucun essai thérapeutique en clinique humaine ayant clairement démontré une efficacité dans la prévention ou le traitement curatif de la DDIV. Plusieurs pistes issues de la recherche expérimentale et de petites séries pilotes sont cependant encourageantes [52].

Optimisation du réglage du ventilateur

Plusieurs études expérimentales ont montré, à partir de différents modèles animaux, que le maintien de cycles spontanés au cours de la ventilation mécanique permettait de limiter la protéolyse [53], l'atrophie [54] et diminuait l'amplitude de la perte de force contractile au cours de la ventilation mécanique [54,55].

La ventilation en pression négative apparaît aussi délétère que la ventilation en pression positive sur un modèle de rat ventilé [56]. Dans une étude de preuve de concept sur modèle murin, Li et al. ont montré que l'utilisation de très hauts niveaux de volume courant (30 mL/kg) entraînait un stress oxydant diaphragmatique et une protéolyse accélérée, suggérant un lien possible entre le niveau de volume courant et la DDIV [57]. Les auteurs montraient également des lésions de déchirures des sarcomères au sein des fibres musculaires à l'aide de la microscopie électronique.

Si le maintien de cycles spontanés est souhaitable pour limiter l'importance de la DDIV, la décharge complète du diaphragme par des hauts niveaux d'assistance est également associée à une DDIV [58]. On peut penser qu'un niveau minimal de contraction diaphragmatique et donc d'effort musculaire est ainsi indispensable pour éviter un déconditionnement trop important.

Parmi les modes ventilatoires complexes récemment développés, les modes ventilatoires favorisant la contraction du diaphragme ont été associés à une prévention au moins partielle de la DDIV. Ainsi, notre équipe a montré que le maintien de cycles spontanés en ASV (*adaptive support ventilation*) était associé à une moindre DDIV par rapport au mode contrôlé chez des porcelets ventilés pendant une durée de 72 h [54]. À notre connaissance, les autres modes complexes récents (NAVA, PAV) n'ont pas été explorés comme stratégie de prévention de la DDIV.

Au cours de la ventilation mécanique, le maintien d'une homéostasie respiratoire est un des objectifs. Notre équipe a cependant montré que si la survenue d'une acidose hypercapnique aiguë et de courte durée était délétère sur la contractilité diaphragmatique [38], le maintien au contraire d'une acidose hypercapnique modérée (PaCO₂ entre 55 et 70 mmHg) pendant une durée prolongée (72 h) était associée à une diminution de la DDIV en comparaison à une durée identique de ventilation en normocapnie chez le porc [59].

Traitements pharmacologiques

Plusieurs voies thérapeutiques ont été testées chez l'animal mais aucune chez l'homme à ce jour ne s'est attachée à traiter ou à prévenir pharmacologiquement la DDIV. Les rares études ayant évalué des médicaments comme la glutamine [60] dans la dysfonction diaphragmatique au cours du sepsis ou d'autres situations critiques ne seront pas développées ici.

Inhibiteurs de la protéolyse

Une étude du groupe de Gayan-Ramirez a montré que l'inhibition du protéasome par le bortézomib (médicament actuellement utilisé en oncologie dans des situations comme le myélome multiple ou certains types de lymphome)

permettait une diminution de la sévérité de la DDIV évaluée par la force contractile du diaphragme, l'atrophie et l'évaluation de la protéolyse chez le rat [61]. Les effets indésirables marqués de cette chimiothérapie limite cependant sa potentielle indication dans la DDIV.

L'utilisation de corticostéroïdes à fortes doses a également été rapportée comme permettant de limiter la DDIV chez le rat par l'inhibition de la voie du NFKB qui est un facteur aggravant de la protéolyse [62]. Là aussi, l'utilisation de corticostéroïdes est limitée au long cours par leurs effets indésirables systémiques et sur la trophicité musculaire. Dans le même esprit, un curare, le cisatracurium contrairement au rocuronium a été rapporté comme n'étant pas associé à la DDIV [63,64]. Il est à noter que c'est le cisatracurium qui a été utilisé dans l'essai clinique ACURASYS (qui montrait une diminution de la mortalité dans le SDRA sévère lorsque les patients étaient curarisés pendant une durée de 48 h dès les premières heures du SDRA), sans être associé à un sur-risque de neuromyopathie de réanimation [65].

Antioxydants

Plusieurs études animales ont tenté d'individualiser une voie antioxydante en l'inhibant pharmacologiquement. L'inhibition spécifique des sources cytosoliques de radicaux libres (xanthine oxydase, NADPH oxydase) n'a pas permis d'éviter la survenue de la DDIV dans les modèles animaux [18]. À l'inverse, l'administration prophylactique de N-acétylcystéine, un antioxydant cytosolique non spécifique, a permis d'éviter totalement la survenue de la DDIV chez le rat [66] illustrant le rôle central et probablement précoce de l'excès de radicaux libres dans la genèse de la DDIV. Afin de déterminer l'origine cellulaire des radicaux libres, l'équipe de Powers a administré du SS-31, un antioxydant spécifique de la mitochondrie à des rats ventilés mécaniquement et a démontré qu'il était possible de prévenir la survenue de la DDIV dans ce modèle [22]. La principale limite de ces études est le caractère prophylactique (avant l'initiation de la ventilation mécanique) de l'administration des antioxydants limitant l'applicabilité clinique de ce concept.

Afin de mieux décortiquer les mécanismes intimes de la genèse du déséquilibre redox dans la DDIV, notre équipe a démontré que l'utilisation d'un modèle de souris transgénique surexprimant peroxiredoxin-3 (un antioxydant mitochondrial spécifique) permettait également de limiter la genèse de la DDIV [23]. Ces deux études [22,23] témoignent de l'origine mitochondriale probable du stress oxydant dans la DDIV.

Réhabilitation diaphragmatique

Le maintien de cycles spontanés au cours de la ventilation mécanique a pour objectif de limiter le déconditionnement diaphragmatique. La stimulation de la trophicité musculaire peut également être réalisée par une stimulation intermittente des nerfs phréniques. Dans le cadre d'une étude pilote comportant cinq patients, Martin et al. ont stimulé un nerf phrénique électriquement au cours d'une chirurgie cardiaque (toutes les heures, les patients étaient stimulés électriquement à raison de 30 stimulations par minute

pendant une durée de 1,5 ms par stimulation à une intensité de 17 mA) [52]. À la fin de la chirurgie, une biopsie diaphragmatique était réalisée dans l'hémidiaphragme stimulé et dans l'hémidiaphragme non stimulé. Le résultat principal de cette étude pilote est une amélioration de la physiologie mitochondriale évaluée in vitro par l'étude de la chaîne respiratoire. Une étude animale de méthodologie comparable [67] sur trois brebis ventilées rapporte des résultats similaires et encourageants puisqu'une stimulation phrénique au cours de la ventilation mécanique permettait de limiter l'atrophie des fibres diaphragmatiques et l'accumulation de gouttelettes lipidiques qui sont le reflet d'une surcharge métabolique (*metabolic oversupply*) du diaphragme mis au repos au cours de la ventilation mécanique [23].

- Aucun traitement n'a actuellement fait la preuve de son efficacité dans la prévention ou le traitement de la DDIV.
- Les possibles voies thérapeutiques seraient l'optimisation de l'utilisation du ventilateur ou l'administration d'agents pharmacologiques.
- Les agents visant à inhiber la protéolyse comme le bortézomib semblent limiter la sévérité de la DDIV, mais leurs effets secondaires sont majeurs.
- Les corticoïdes pourraient limiter la DDIV par inhibition de la protéolyse, mais là encore, leur emploi au long cours est limité du fait de leurs effets indésirables systémiques et sur la trophicité musculaire.
- La N-acétylcystéine, un antioxydant cytosolique à spectre large, a permis d'éviter totalement la survenue de la DDIV chez le rat mais elle devrait être administrée de façon prophylactique, ce qui n'est pas toujours réalisable.
- On peut maintenir la trophicité diaphragmatique par le maintien de cycles spontanés au cours de la ventilation mécanique ou par stimulation intermittente des nerfs phréniques.

Conclusion

Depuis maintenant plusieurs années, il est admis que la ventilation mécanique utilisée pour permettre aux patients critiques de survivre dans l'attente d'un traitement étiologique de la maladie les ayant conduits en réanimation est associée à des complications iatrogènes. La dysfonction diaphragmatique est une complication majeure survenant au décours de la ventilation mécanique car elle est associée à une surmortalité chez le patient hospitalisé en réanimation [8,68].

Il existe à ce jour des arguments expérimentaux pour favoriser le maintien de cycles spontanés au cours de la ventilation mécanique afin de limiter l'importance de la DDIV. Les autres thérapeutiques médicamenteuses ont été à ce jour testées chez l'animal uniquement et toujours avant de commencer la ventilation ; il est ainsi prématuré de les utiliser en pratique clinique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient Julien Guecem pour son aide à la réalisation des [Fig. 1 et 2](#).

POINTS ESSENTIELS

- La ventilation mécanique modifie le fonctionnement diaphragmatique.
- La dysfonction diaphragmatique est due à plusieurs facteurs : augmentation du stress oxydant, instabilité membranaire et activation des voies de signalisation cellulaire impliquant protéolyse exagérée, diminution de la synthèse protéique, autophagie et perturbation du couplage excitation-contraction.
- L'évaluation de la dysfonction diaphragmatique peut se faire avec ou sans la participation du patient.
- Les possibilités thérapeutiques sont actuellement limitées : persistance de cycles ventilatoires spontanés et éventuellement stimulation des nerfs phréniques. Aucun traitement médicamenteux ne peut être proposé à l'heure actuelle.

Références

- [1] Wunsch H, Wagner J, Herlim M, et al. ICU occupancy and mechanical ventilator use in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:2712–9.
- [2] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126–36.
- [3] Anzueto A, Peters JL, Tobin MJ, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med* 1997;25:1187–90.
- [4] Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008;358:1327–35.
- [5] Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:364–71.
- [6] McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012;366:932–42.
- [7] Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. *J Appl Physiol* 2013;114:1291–9.
- [8] Démoulé A, Jung B, Prodanovic H, et al. Diaphragm dysfunction on admission to ICU: prevalence, risk factors and prognostic impact – a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:213–9.
- [9] Matecki S, Jung B, Saint N, et al. Calcium homeostasis impairment linked to oxidative stress may contribute to diaphragm dysfunction induced by mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013:A3019.
- [10] Knisely AS, Leal SM, Singer DB. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr* 1988;113:1074–7.
- [11] Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R464–77.
- [12] Jaber S, Jung B, Matecki S, et al. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction – human studies confirm animal model findings! *Crit Care* 2011;15:206.
- [13] Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:19–25.
- [14] Le Bourdelles G, Viies N, Boczkowski J, et al. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1539–44.
- [15] Mrozek S, Jung B, Petrof BJ, et al. Rapid onset of specific diaphragm weakness in a healthy murine model of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Anesthesiology* 2012;117:560–7.
- [16] Yang L, Luo J, Bourdon J, et al. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1135–40.
- [17] Gayan-Ramirez G, de Paepe K, Cadot P, et al. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med* 2003;29:825–33.
- [18] McClung JM, Kavazis AN, Whidden MA, et al. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signaling. *J Physiol* 2007;585:203–15.
- [19] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499–511.
- [20] Schellekens W-JM, van Hees HWH, Vaneker M, et al. Toll-like receptor 4 signaling in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Anesthesiology* 2012;117:329–38.
- [21] Bayir H, Kagan V. Bench-to bedside review: mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory. *Crit Care* 2008;12:206.
- [22] Powers SK, Hudson MB, Nelson WB, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med* 2011;39:1749–59.
- [23] Picard M, Jung B, Liang F, et al. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1140–9.
- [24] Kavazis AN, Talbert EE, Smuder AJ, et al. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic Biol Med* 2009;46:842–50.
- [25] Tang H, Lee M, Budak MT, et al. Intrinsic apoptosis in mechanically ventilated human diaphragm: linkage to a novel Fos/FoxO1/Stat3-Bim axis. *FASEB J* 2011;25:2921–36.
- [26] Tang H, Lee M, Khuong A, et al. Diaphragm muscle atrophy in the mouse after long-term mechanical ventilation: mouse diaphragm atrophy. *Muscle Nerve* 2013;48:272–8.
- [27] Hussain SNA, Mofarrahi M, Sigala I, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1377–86.
- [28] Derde S, Vanhorebeek I, Güiza F, et al. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology* 2012;153:2267–76.
- [29] Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab* 2011;14:196–207.
- [30] Bellinger AM, Reiken S, Carlson C, et al. Hypernitrosylated ryanodine receptor calcium release channels are leaky in dystrophic muscle. *Nat Med* 2009;15:325–30.
- [31] Fauconnier J, Meli AC, Thireau J, et al. Ryanodine receptor leak mediated by caspase-8 activation leads to left ventricular

- injury after myocardial ischemia-reperfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:13258–63.
- [32] Fauconner J, Thireau J, Reiken S, et al. Leaky RyR2 trigger ventricular arrhythmias in Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:1559–64.
- [33] Petrof BJ. Diaphragmatic dysfunction in the intensive care unit: caught in the cross-fire between sepsis and mechanical ventilation. *Crit Care* 2013;17:R181.
- [34] Hees HWH, Schellekens W-JM, Andrade Acuna GL, et al. Titin and diaphragm dysfunction in mechanically ventilated rats. *Intensive Care Med* 2012;38:702–9.
- [35] Levine S, Biswas C, Dierov J, et al. Increased proteolysis, myosin depletion, and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:483–90.
- [36] Hussain SN, Simkus G, Roussos C. Respiratory muscle fatigue: a cause of ventilatory failure in septic shock. *J Appl Physiol* 1985;58:2033–40.
- [37] Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* 2013;39:801–10.
- [38] Jaber S, Jung B, Sebbane M, et al. Alteration of the piglet diaphragm contractility in vivo and its recovery after acute hypercapnia. *Anesthesiology* 2008;108:651–8.
- [39] Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033–56.
- [40] Vassitakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C. Respiratory muscles and weaning failure. *Eur Respir J* 1996;9:2383–400.
- [41] Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *Eur Respir J* 2002;20:1579–86.
- [42] Kim WY, Suh HJ, Hong SB, et al. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011;39:2627.
- [43] Lerotle N, Guérot E, Dimassi S, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2009;135:401–7.
- [44] DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, et al. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* 2014;69:431–5.
- [45] Bruells CS, Bergs I, Rossaint R, et al. Recovery of diaphragm function following mechanical ventilation in a rodent model. *PLoS ONE* 2014;9:e87460.S.
- [46] Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of ICU-acquired weakness: a cohort study and propensity matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:410–20.
- [47] Doorduyn J, van Hees HWH, van der Hoeven JG, et al. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:20–7.
- [48] Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390–413.
- [49] Grosu HB, Lee YI, Lee J, et al. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2012;142:1455–60.
- [50] Kharma N. Dysfunction of the diaphragm: imaging as a diagnostic tool. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:394–8.
- [51] Watson AC, Hughes PD, Harris ML, et al. 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* 2001;29:1325–31.
- [52] Martin AD, Joseph A-M, Beaver TM, et al. Effect of intermittent phrenic nerve stimulation during cardiothoracic surgery on mitochondrial respiration in the human diaphragm. *Crit Care Med* 2014;42:e152–6.
- [53] Futier E, Constantin J-M, Combaret L, et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care* 2008;12:R116.
- [54] Jung B, Constantin J-M, Rossel N, et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an in vivo and in vitro study. *Anesthesiology* 2010;112:1435–43.
- [55] Gayan-Ramirez G, Testelmans D, Maes K, et al. Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects. *Crit Care Med* 2005;33:2804–9.
- [56] Bruells CS, Smuder AJ, Reiss LK, et al. Negative pressure ventilation and positive pressure ventilation promote comparable levels of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in rats. *Anesthesiology* 2013;119:652–62.
- [57] Li L-F, Tien M-L, Leung S-Y, et al. High tidal volume mechanical ventilation elicits increased activity in protein kinase B and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in mouse diaphragm. *Intensive Care Med* 2011;37:2015–22.
- [58] Hudson MB, Smuder AJ, Nelson WB, et al. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit Care Med* 2012;40:1254–60.
- [59] Jung B, Sebbane M, Le Goff C, et al. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an in vivo study. *Crit Care* 2013;17:R15.
- [60] Oliveira GP, Oliveira MB, Santos RS, et al. Intravenous glutamine decreases lung and distal organ injury in an experimental model of abdominal sepsis. *Crit Care* 2009;13:R74.
- [61] Agten A, Maes K, Thomas D, et al. Bortezomib partially protects the rat diaphragm from ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Crit Care Med* 2012;40:2449–55.
- [62] Maes K, Testelmans D, Cadot P, et al. Effects of acute administration of corticosteroids during mechanical ventilation on rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1219–26.
- [63] Testelmans D, Maes K, Wouters P, et al. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med* 2007;33:872–9.
- [64] Testelmans D, Maes K, Wouters P, et al. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med* 2006;34:3018–23.
- [65] Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107–16.
- [66] Agten A, Maes K, Smuder A, et al. N-acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011;39:777–82.
- [67] Masmoudi H, Coirault C, Démoulé A, et al. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur Respir J* 2013;42:280–3.
- [68] Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2013;17:R120.