

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Sophie DENAMUR

Née le 05/09/1991 à PARIS XIX^{ème} (75)

Évaluation de l'approche conservatrice dans la prise en charge de la paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque chez les nouveaux nés et nourrissons : une étude rétrospective bicentrique.

Présentée et soutenue publiquement le **19 octobre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Alain CHANTEPIE, Pédiatrie, Professeur émérite, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Hubert LARDY, Chirurgie infantile, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Bruno LEFORT, Pédiatrie, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Paul NEVILLE, Chirurgie cardiaque pédiatrique, PH, CHU – Tours

Docteur Pierre BOURGOIN, Anesthésiologie et Réanimation pédiatrique, PH, CHU – Nantes

Docteur Julie CHANTREUIL, Réanimation pédiatrique, PH, CHU - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURLIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VIALLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

SOMMAIRE

1- Résumé en français.....	P. 8
2- Résumé en anglais (abstract).....	P. 9
3- Introduction générale.....	P. 10
4- Article scientifique (en anglais).....	P. 15
5- Conclusion générale.....	P. 37

RESUME

Introduction. La paralysie diaphragmatique due à une atteinte du nerf phrénique secondaire à la chirurgie cardiaque pédiatrique a une prévalence entre 0,3 et 12,8% selon les études, et est associée à une morbidité et une mortalité post-opératoires accrues chez les nouveau-nés et nourrissons. A ce jour, il n'existe pas de recommandation précise pour la prise en charge de cette pathologie, et deux attitudes thérapeutiques sont possibles, consistant soit en une approche conservatrice (ventilation prolongée avec sevrage ventilatoire progressif), soit en une approche chirurgicale (plicature de l'hémi-diaphragme paralysé).

Matériel et Méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective dans deux centres français de chirurgie cardiaque pédiatrique, le CHU de Tours et le CHU de Nantes. Les patients ayant une paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque hospitalisés en réanimation pédiatrique au cours des 6 dernières années ont été inclus. Les patients âgés de plus de deux ans, ayant une paralysie bilatérale, et décédés en post-opératoire immédiat de causes non respiratoires ont été exclus de l'analyse. L'approche conservatrice était la stratégie de choix dans les deux centres d'étude. L'échec de la stratégie conservatrice était défini par la nécessité d'un geste chirurgical par plicature diaphragmatique. L'asymétrie du diaphragme était définie par le nombre de segments postérieurs de côtes entre les deux hémi-diaphragmes sur la radiographie thoracique après chirurgie cardiaque.

Résultats. Parmi les 2585 patients hospitalisés en réanimation pédiatrique après chirurgie cardiaque, 68 (2,6%) avaient une paralysie diaphragmatique. Cinquante et un nouveau-nés et nourrissons ont finalement été inclus dans l'analyse. L'âge médian lors de la chirurgie cardiaque des patients ayant une paralysie diaphragmatique était de 12,0 jours [5,0-82,0] et le poids médian était de 3,5 kg [2,8-4,9]. La durée médiane de ventilation totale était de 13 jours [7,1-26,0]. L'approche conservatrice a été un succès pour 32/51 patients (63%), alors que 19/51 patients (37%) ont nécessité une plicature diaphragmatique. Deux facteurs étaient associés à l'échec de la stratégie conservatrice dans notre étude : une durée de support ventilatoire ≥ 21 jours ainsi que la présence d'une asymétrie du diaphragme de plus de deux segments de côtes sur la radiographie du thorax en post-opératoire (respectivement OR = 6,9 [1,29-37,3], $p = 0,024$; OR = 6,0 [1,4 -24,7], $p = 0,013$).

Conclusion. L'approche conservatrice était concluante pour 63% des patients. Nous avons identifié deux facteurs de risque associés à l'échec de la stratégie conservatrice, et en particulier une asymétrie entre les deux hémi-diaphragmes en post-opératoire de plus de deux segments de côtes sur la radiographie thoracique. La mise en évidence de cette asymétrie diaphragmatique pourrait ainsi permettre de sélectionner les patients nécessitant une plicature diaphragmatique précoce.

ABSTRACT

Background. Diaphragmatic paralysis (DP) due to phrenic nerve injury following congenital cardiac surgery occurs in 0.3-12.8% of cases, and is associated with significant morbidity and mortality in infants. There is no guideline on how to manage DP in children, and management strategies for diaphragm dysfunction following cardiac surgery consist of either a conservative approach (prolonged ventilation with gradual weaning) or a surgical approach (diaphragm plication).

Materials and methods. We conducted a retrospective study in two French Pediatric Cardiac Surgery Centers. Patients diagnosed with DP after cardiac surgery hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) over the past six years were included. Patients over two-year age, patients with bilateral paralysis, and patients deceased of other post-operative complications were excluded from this analysis. The conservative approach was the primary strategy adopted in both centers. Failure of the conservative strategy was defined by the need for diaphragmatic plication. Diaphragm asymmetry was defined by the number of posterior rib segments counted between the two hemi-diaphragms on the chest-X-ray after cardiac surgery.

Results. Out of the 2,585 patients hospitalized in the ICU after cardiac surgery, 68 (2.6%) were diagnosed with DP. Fifty-one neonates and infants were finally included in the analysis. Patients' median age was 12.0 days at cardiac surgery [5.0-82.0] and their median weight was 3.5 kg [2.8-4.9]. Median total ventilation time was 13 days [7.1-26.0]. The conservative approach was successful for 32/51 patients (63%), whereas 19/51 patients (37%) needed diaphragm plication. There was no statistically significant difference in patients' characteristics between the success and failure groups. Respiratory support for 21 days or more after cardiac surgery and diaphragm asymmetry of more than two rib segments were independently associated with the failure of the conservative strategy (OR=6.9, [1.29-37.3], $p=0.024$; OR=6.0 [1.4-24.7], $p=0.013$, respectively).

Conclusion. The conservative approach was successful for 63% of the patients. We identified risk factors associated with the conservative strategy's failure, and especially a diaphragmatic asymmetry more than two rib segments on the chest X-ray. Such a diaphragmatic asymmetry evidenced after cardiac surgery on the chest X-ray could indicate the need for early diaphragm plication.

INTRODUCTION GENERALE

La paralysie diaphragmatique secondaire à une atteinte du nerf phrénique est une affection respiratoire rare chez l'enfant. Les deux principales causes de paralysie diaphragmatique chez les nouveau-nés et les nourrissons sont la chirurgie cardiaque et les traumatismes obstétricaux [1]. La chirurgie cardiaque est à ce jour l'étiologie la plus fréquente de paralysie diaphragmatique chez l'enfant [2]. La prévalence de la paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque varie selon les études entre 0,3% et 12,8% [2–6]. Les lésions du nerf phrénique peuvent être secondaires à une dissection, une contusion, un étirement, une brûlure ou une lésion hypothermique due au refroidissement topique lors de la chirurgie cardiaque [7]. De façon exceptionnelle, une lésion du nerf phrénique peut également survenir lors de la pose de voies veineuses centrales [6]. La paralysie diaphragmatique peut être unilatérale ou bilatérale.

La paralysie diaphragmatique entraîne une morbidité significative et une mortalité postopératoire accrue (de 1,3% à 46%) [8–10]. Elle est associée à une insuffisance respiratoire, des durées de ventilation mécanique plus longues, des infections pulmonaires ainsi que des antibiothérapies à répétition, des durées plus longues d'hospitalisation en unité de soins intensifs (USI) et d'hospitalisation totale [3,7,11]. La détresse respiratoire secondaire à la paralysie du nerf phrénique est due au mouvement paradoxal de l'hémi-diaphragme atteint durant l'inspiration et l'expiration, associé au déplacement contralatéral du médiastin [2]. Les nouveau-nés et nourrissons sont fréquemment plus symptomatiques que les patients plus âgés, en raison de facteurs anatomiques et physiologiques propres : faiblesse des muscles intercostaux, compliance accrue de la paroi thoracique, position couchée prolongée et plus grande mobilité du médiastin [3]. Ces caractéristiques sont à l'origine d'une plus grande sévérité des symptômes ainsi qu'une incidence plus élevée de la paralysie diaphragmatique chez les patients les plus jeunes [4]. Certaines interventions chirurgicales comme la chirurgie

de tétralogie de Fallot, le switch artériel dans le cadre d'une transposition des gros vaisseaux, la correction de communication interventriculaire et l'anastomose de Blalock-Taussig sont associées à une incidence accrue de paralysie [2–4,8,12]. En effet, certaines de ces procédures nécessitent un prélèvement de péricarde autologue ou une exposition large des gros vaisseaux, pouvant induire des lésions du nerf phrénique. Le diagnostic de paralysie diaphragmatique peut être suspecté devant des difficultés au sevrage de la ventilation mécanique, ou devant la nécessité d'une ré-intubation, une détresse respiratoire récidivante, des atélectasies ou des pneumonies à répétition [1, 13]. Sur le plan paraclinique, la paralysie diaphragmatique peut être suspectée devant l'élévation d'un ou des deux héli-diaphragme(s) à la radiographie du thorax. L'évaluation de la mobilité diaphragmatique par l'échographie ou la fluoroscopie permet d'affirmer le diagnostic [2,14,15].

La prise en charge de la paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque chez l'enfant consiste soit en une approche conservatrice, par ventilation prolongée avec sevrage progressif, soit en une approche chirurgicale, par plicature diaphragmatique de l'héli-diaphragme paralysé. A ce jour, il n'existe pas de recommandation précise de la prise en charge de la détresse respiratoire secondaire à la paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque chez l'enfant [1]. Les indications de la prise en charge chirurgicale sont encore actuellement mal définies, et en particulier le délai optimal de la plicature diaphragmatique reste inconnu. Certaines études recommandent une plicature précoce (10 jours dans l'étude de Akay *et al.*) [3], tandis que d'autres études n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux stratégies médicale et chirurgicale sur le devenir des patients [16]. D'autre part, la récupération spontanée de la fonction diaphragmatique a été décrite chez ces patients atteints de paralysie diaphragmatique, et ce même chez les patients ayant initialement une détresse respiratoire sévère. L'approche conservatrice semble alors une option intéressante dans la prise en charge de la paralysie diaphragmatique [11,15,17]. Plusieurs études rapportent des résultats concluants

de cette prise en charge conservatrice [15,16,18].

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé notre travail, l'attitude conservatrice étant la stratégie de choix dans les deux centres ayant participé à l'étude. Les objectifs de notre travail étaient (i) de décrire les résultats de la stratégie conservatrice par ventilation prolongée dans la prise en charge de la paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque chez les nouveau-nés et nourrissons et (ii) d'identifier les facteurs associés à l'échec de cette stratégie.

Nous avons mené une étude rétrospective en collectant des données sur les six dernières années (janvier 2014 à décembre 2019) dans deux centres français de chirurgie cardiaque pédiatrique que sont le CHU de Nantes et le CHU de Tours. Les patients ayant une paralysie diaphragmatique admis en unité de soins intensifs (USI) après chirurgie cardiaque ont été inclus. Les patients de plus de deux ans, les patients ayant une paralysie diaphragmatique bilatérale et les patients décédés en postopératoire immédiat de causes non respiratoire ont été exclus de l'analyse.

À Nantes, toutes les données collectées ont été enregistrées de façon prospective dans une base de données de l'Association Européenne des Chirurgiens Cardiaques Pédiatriques (ECHSA : European Congenital Heart Surgeons Association). A Tours, les mêmes données étaient enregistrées de façon prospective dans une base de données locale. Selon l'ECHSA, le diagnostic de paralysie diaphragmatique postopératoire était retenu devant la présence d'un (ou de deux) héli-diaphragme(s) surélevé(s) à la radiographie du thorax, associée à une anomalie de mobilité du diaphragme (faible mouvement, absence de mouvement, mouvement paradoxal) évaluée à l'échographie diaphragmatique ou à la fluoroscopie. Les radiographies thoraciques en postopératoire ont été relues afin d'évaluer l'asymétrie diaphragmatique en post-opératoire, définie par le nombre de segments postérieurs de côtes mesuré entre l'héli-diaphragme paralysé et l'héli diaphragme sain. La position normale de l'héli-diaphragme droit, plus haut que l'héli-diaphragme gauche, a été prise en compte pour le calcul de l'asymétrie

diaphragmatique (Figure 1).

La stratégie conservatrice était définie par une ventilation prolongée avec sevrage ventilatoire en l'absence de prise en charge chirurgicale. L'échec de cette stratégie conservatrice était défini par la nécessité d'une plicature diaphragmatique au sevrage ventilatoire. Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique institutionnel en recherche médicale local (17/12/2019).

Références

- [1] Gerard-Castaing N, Perrin T, Ohlmann C, Mainguy C, Coutier L, Buchs C, et al. Diaphragmatic paralysis in young children: A literature review. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1367–73. <https://doi.org/10.1002/ppul.24383>.
- [2] Joho-Arreola AL, Bauersfeld U, Stauffer UG, Baenziger O, Bernet V. Incidence and treatment of diaphragmatic paralysis after cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:53–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.10.002>.
- [3] Akay TH, Ozkan S, Gultekin B, Uguz E, Varan B, Sezgin A, et al. Diaphragmatic paralysis after cardiac surgery in children: incidence, prognosis and surgical management. *Pediatr Surg Int* 2006;22:341–6. <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1663-2>.
- [4] de Leeuw M, Williams JM, Freedom RM, Williams WG, Shemie SD, McCrindle BW. Impact of diaphragmatic paralysis after cardiothoracic surgery in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:510–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70190-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70190-X).
- [5] Floh AA, Zafurallah I, MacDonald C, Honjo O, Fan C-PS, Laussen PC. The advantage of early plication in children diagnosed with diaphragm paresis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1715-1721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.05.109>.
- [6] Baker CJ, Boulom V, Reemtsen BL, Rollins RC, Starnes VA, Wells WJ. Hemidiaphragm plication after repair of congenital heart defects in children: quantitative return of diaphragm function over time. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.09.031>.
- [7] Lemmer J, Stiller B, Heise G, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, et al. Postoperative phrenic nerve palsy: early clinical implications and management. *Intensive Care Med* 2006;32:1227–33. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0208-4>.
- [8] Foster CB, Cabrera AG, Bagdure D, Blackwelder W, Moffett BS, Holloway A, et al. Characteristics and

outcomes of children with congenital heart disease needing diaphragm plication. *Cardiol Young* 2020;30:62–5. <https://doi.org/10.1017/S1047951119002671>.

[9] Commare MC, Kurstjens SP, Barois A. Diaphragmatic paralysis in children: a review of 11 cases. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:187–93. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950180311>.

[10] El Tantawy AE, Imam S, Shawky H, Salah T. Diaphragmatic nerve palsy after cardiac surgery in children in Egypt: outcome and debate in management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2013;4:19–23. <https://doi.org/10.1177/2150135112454444>.

[11] Ross Russell RI, Helms PJ, Elliott MJ. A prospective study of phrenic nerve damage after cardiac surgery in children. *Intensive Care Med* 2008;34:728–34. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0977-4>.

[12] Talwar S, Agarwala S, Mittal CM, Choudhary SK, Airan B. Diaphragmatic palsy after cardiac surgical procedures in patients with congenital heart. *Ann Pediatr Cardiol* 2010;3:50–7. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.64370>.

[13] Akbariasbagh P, Mirzaghayan MR, Akbariasbagh N, Shariat M, Ebrahim B. Risk Factors for post-Cardiac Surgery Diaphragmatic Paralysis in Children with Congenital Heart Disease. *J Tehran Heart Cent* 2015;10:134–9.

[14] Sanchez de Toledo J, Munoz R, Landsittel D, Shiderly D, Yoshida M, Komarlu R, et al. Diagnosis of abnormal diaphragm motion after cardiothoracic surgery: ultrasound performed by a cardiac intensivist vs. fluoroscopy. *Congenit Heart Dis* 2010;5:565–72. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00431.x>.

[15] T W, Ga T, Wg W, Jf E, Jg C, Y H. Phrenic nerve paralysis after pediatric cardiac surgery. Retrospective study of 125 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1987;94. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/3626601/> (accessed August 25, 2020).

[16] Georgiev S, Konstantinov G, Latcheva A, Mitev P, Mitev I, Lazarov S. Phrenic nerve injury after paediatric heart surgery: is aggressive plication of the diaphragm beneficial? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:808–12. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt110>.

[17] Smith BM, Ezeokoli NJ, Kipps AK, Azakie A, Meadows JJ. Course, Predictors of Diaphragm Recovery After Phrenic Nerve Injury During Pediatric Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013;96:938–42. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.057>.

[18] Schwartz MZ, Filler RM. Plication of the diaphragm for symptomatic phrenic nerve paralysis. *J Pediatr Surg* 1978;13:259–63. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(78\)80397-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(78)80397-2).

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Title: Outcome analysis of a conservative approach to diaphragmatic paralysis following congenital cardiac surgery in neonates and infants. A bicentric retrospective study.

Short title: Outcome analysis of a conservative approach to post-operative diaphragmatic paralysis

Keywords: Congenital heart surgery; Phrenic nerve injury; Diaphragmatic plication; Pediatrics

INTRODUCTION

Diaphragmatic paralysis (DP) due to phrenic nerve injury is a rare respiratory condition in children. In newborns and young children, the two main causes of DP are congenital cardiac surgery and obstetrical trauma [1]. The reported prevalence of DP after cardiac surgery is highly variable, and ranges from 0.3% to 12.8 % of patients [2–6]. Phrenic nerve injury can be a consequence of dissection, contusion, stretch, thermal injury or hypothermic damage due to topical cooling during cardiac surgery [7]. DP can be unilateral or bilateral.

DP results in significant morbidity and mortality (from 1.3% to 46% of patients) [8–10]. DP is associated with respiratory insufficiency, longer duration of mechanical ventilation, lung infections, antibiotic therapy, and longer length of stay (LOS) in intensive care unit (ICU) and in hospital [3,7,11]. Respiratory distress secondary to DP could be explained by the paradoxical motion of the affected diaphragm during inspiration and expiration, and by the contralateral shift of the mediastinum [2]. Because of anatomical and physiological factors, newborns and infants are more often symptomatic than older children and adults [1,3,4]. Therefore, DP is more frequently diagnosed in neonates and infants [1]. Some surgical procedures (as Tetralogy of Fallot repair, arterial switch operation, ventricular septal defect closure and palliative procedures) are associated with a higher incidence of DP [2–4,8,12]. Those procedures often require harvesting of autologous pericardium or wide exposure of the great vessels.

DP diagnosis can be suspected in case of failed weaning from mechanical ventilation, need for reintubation, atelectasis or pneumonia following cardiac surgery [3,13]. An elevated hemi-diaphragm on chest X-rays can also raise the suspicion of DP, but definitive diagnosis is confirmed with diaphragm motion evaluation using ultrasound (US) or fluoroscopy [2,14,15].

There is no guideline on how to manage DP in children, especially in neonates and infants for whom more symptomatic forms are observed [1]. Management strategies for

diaphragm dysfunction following cardiac surgery consist of either a conservative approach (prolonged ventilation with gradual weaning) or a surgical approach (diaphragm plication). When indicated, the optimal timing of diaphragm plication remains unknown. Some studies recommended early diaphragm plication (10 days after cardiac surgery for Akay *et al.*) [3], whereas others did not find early plication to show increased success rates [16]. Spontaneous recovery of diaphragm function has been observed, even in patients with severe initial clinical presentation, making the conservative approach an attractive option for DP management [11,15,17]. Several studies report satisfactory results of the conservative strategy [10,15,16,18].

To get more insights in the usefulness of the conservative approach for the DP management, we performed a retrospective study in two centers where this strategy was adopted. More precisely, the aims of this study were (i) to describe the results of a conservative approach after cardiac surgery in neonates and children during a recent six-year period and (ii) to identify factors predicting failure of the conservative approach.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

We conducted a retrospective study by collecting data for the past six years (January 2014 to December 2019) in two French Pediatric Cardiac Surgery Centers: The University Hospital of Nantes and the University Hospital of Tours. Patients admitted in the ICU after pediatric cardiac surgery diagnosed with DP were included. Patients over two-year age, patients with bilateral DP and patients deceased during the immediate postoperative course due to non-respiratory related events were excluded from the analysis. This study was approved by the local Institutional Review Board (IRB) (December 17, 2019).

Medical data

Operative and postoperative clinical data were collected from computer-based databank systems, surgery notes and patient files. In Nantes, all data were prospectively recorded in the European Congenital Heart Surgeons Association (ECHSA) database. In Tours, these data were prospectively recorded in a local database.

Data collected included demographic features, characteristics of cardiopathy, surgery, complications (including DP) and outcomes. Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS) classification was used to describe estimated surgical complexity. According to the ECHSA's definition guide, diagnosis of post-operative DP was retained if the chest X-ray showed one (or two) elevated hemi-diaphragm(s) in conjunction with evidence of weak, immobile, or paradoxical movement identified by US or fluoroscopy. Other major complications were recorded (arrhythmia requiring pacemaker implantation, bleeding requiring re-intervention, neurologic deficit or stroke, renal failure requiring dialysis, unplanned re-intervention or interventional cardiac procedure during postoperative period, cardiopulmonary arrest). Post-operative pneumonia was diagnosed if clinical findings (fever, leukopenia or leukocytosis, new onset of purulent sputum) were associated with one or more of the following criteria: positive cultures (of sputum or pulmonary secretions) or pulmonary infiltrate on chest X-ray [19].

Total ventilation duration (invasive and non-invasive ventilation including high-flow therapy and all positive pressure support through nasal or facial interface) was recorded until diaphragmatic plication or complete respiratory weaning. Need for re-intubation for cardiorespiratory failure, LOS in ICU and LOS in hospital were also recorded.

We reviewed chest X-rays in the post-operative period. Diaphragm asymmetry was defined by the number of posterior rib segments counted between the affected and the non-affected hemi-diaphragms on the chest-X-ray after cardiac surgery. The normal position of the

right hemi-diaphragm, higher than the left one, has been considered for the calculation (**Figure 1**).

In both centers, the conservative approach was the primary strategy adopted for the DP management and was defined as the use of prolonged ventilation until successful weaning from respiratory support. Failure of the conservative approach was defined as the need for diaphragmatic plication for successful respiratory support weaning.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp). The usual parameters for descriptive statistics (frequency, means \pm standard deviation (SD), median [interquartile range (IQR)]) were used. Patients on whom the conservative approach was successful (success group) versus patients needing diaphragmatic plication (failure group) were compared using Chi-square, Mann-Whitney or Student t tests, as appropriate. A binary multimodal logistic regression was conducted to estimate predictors of conservative approach's failure. The variables included in the model were those significantly associated with the strategy's failure in the univariate analysis, or those retained for clinical relevance. A Kaplan-Meier surviving analysis was conducted to display the conservative approach's cumulative failure rate over time. A p-value <0.05 (two-tailed) was considered as significant.

RESULTS

Patients' characteristics and outcome

A total of 2,585 patients have been admitted in the ICU after pediatric cardiac surgery over the past six years. Of those 2,585 patients, 68 (2.6%) were diagnosed with DP after cardiac surgery. Diagnosis was confirmed by diaphragm ultrasound in all cases. Characteristics of patients with DP before exclusion criteria in comparison with patients without diaphragmatic

paralysis are described in **Suppl. Table 1**. Of the 68 patients diagnosed with DP, 51 were finally retained for analysis with 37 originated from Nantes and 14 from Tours (**Figure 2**). Median age at the time of surgery of patients with DP included was 12.0 days [5.0-82.0], and median weight was 3.5 kg [2.8-4.9] (**Table 1**). The overall incidence of DP was higher in arterial switch operations (15/51, 29%), thoracic arteries and veins anomalies' surgery (11/51, 21%) and right heart lesions' operations (9/51, 18%). Median total ventilation time was 13 days [7.1-26.0] (**Table 2**).

The conservative approach was successful for 32 of the 51 patients with DP included (63%), whereas 19 out of 51 patients (37%) needed diaphragm plication within 27 days [21-36] after surgery. Indications for plication were failure to wean from ventilator (13/19, 68%) and/or need for re-intubation (9/19, 47%). After plication, all patients have successfully been weaned from any respiratory support after a median time of 4 days [1-17]. Length of stay in ICU as well as LOS in hospital were significantly higher in the failure group than in the success group (23.3 days \pm 15.1 versus 13.2 days \pm 11.4, $p=0.011$; 47.6 days \pm 22.3 versus 26.7 days \pm 16.3, $p=0.001$, respectively). All patients survived until hospital discharge. Two late deaths were observed, both consisted of sudden death at home, respectively 6 and 18 months after cardiac surgery.

Factors associated with the conservative strategy's failure

The conservative approach failure was not different between centers (12/37 in Nantes versus 7/14 in Tours, $p=0.20$) and there was no statistically significant difference in patients' characteristics between the success and failure groups. As illustrated in **Figure 3**, the number of patients with failure of conservative approach increased with total ventilation duration. Patients on respiratory support for 21 days and more had a higher risk of diaphragm plication than patients ventilated for less than 21 days (13/20 (65%) versus 6/31 (19%), $p<0.001$). Moreover, an asymmetry between the two hemi-diaphragms of more than 2 rib segments on

the chest-X ray was more frequently observed in the failure group than in the success group (8/19 (42%) versus 4/32 (12%), $p=0.016$).

Multivariate analysis revealed that diaphragm asymmetry with more than two ribs segments (OR=6 [1.4-24.7], $p=0.034$) and ventilation's duration of 21 days and more (OR=6.9 [1.29-37.3], $p=0.024$) were independent clinical factors associated with conservative strategy failure (**Table 3**). Finally, we reported the cumulative risk of failure of the conservative strategy over time, for all patients and according to diaphragm asymmetry (**Figure 4**).

DISCUSSION

The conservative approach of DP after cardiac surgery was successful for almost two thirds of neonates and infants included in our study. Respiratory support for 21 days or more after cardiac surgery and diaphragm asymmetry of more than two rib segments were independently associated with the failure of the conservative strategy.

Results of the conservative strategy

The conservative approach's success rate in the literature is quite variable, ranging from 19% to 72% [3,5,7]. Our study gives results in high values. However, comparison between studies is difficult.

First, if a conservative approach is commonly defined by the continuation of respiratory support until recovery, there is no consensus on a “reasonable” duration of prolonged ventilation, and by extension of delay for plication. Indeed, local strategies would necessarily affect the rate of success of a conservative approach. In the study published by Floh *et al.*, indications for surgical plication were highly variables, inducing a low success rate of the conservative strategy (19%) [5]. In the present study, we can note that some patients have been ventilated for several weeks before successful weaning of the ventilation, which might explain our conservative strategy's high success rate.

Second, evaluation by ultrasound of the diaphragm motion -because of his availability, high sensitivity and specificity- has been proposed to be routinely performed with other cardiac exams in the post-operative period [14,20]. Some asymptomatic patients could therefore be diagnosed with DP, irrespective of the presence of respiratory distress. This type of diagnosis in asymptomatic patients leads to a higher success rate of a conservative approach in patients diagnosed with DP [14]. In our study, we focused on neonates and infants, and thus selected patients presented symptoms related to DP. Indeed, need for reintubation for cardiorespiratory failure was higher in our study than in others [3,16]. In our study, selecting symptomatic patients exclude this eventual bias. The high success rate was not increased by the inclusion of asymptomatic patients.

Third, variations between centers are expected for patients' characteristics, especially for type of heart defect. Patients with complex cardiac malformations -as single ventricle physiology- who need multiple re-operations are at high risk of DP because of adhesions and complicated preparations [21]. For single ventricle physiology, early diaphragm plication is usually recommended. In our study, prevalence of patients with single ventricle physiology diagnosed with DP was low in the two centers included compared to other studies [21]. This low prevalence could also explain the low rate of plication.

Patients' characteristics

None of the patients' characteristics -including age, weight, cardiac physiology or underlying cardiac disease- were associated with increased failure of the conservative approach, contrary to several studies already published [2,5,7,8]. This difference could be explained by the selected population included in our study. Indeed, patients more than two years old were excluded, inducing a more homogeneous cohort, especially on weight, age, and also cardiac

disease. This difference does not appear to be linked to a lack of statistic power, number of patients included in our study being comparable to other study [2].

Factors associated with failure of the conservative strategy

A late plication is obviously associated with longer duration of respiratory support and hospital stay [5]. In our study, diaphragm plication was performed with an extended period of 27 days after surgery. Hence, predicting the absence of spontaneous recovery of diaphragm function in order to schedule diaphragmatic plication after a reasonable (but unknown) time limit is crucial. From previous studies, we know that recovery of diaphragmatic function is described in approximatively half of patients after several weeks or months [6,10,17]. Promising electrophysiologic investigations on phrenic nerve latency have been described in a study published by Ross Russel *et al.* [11]. Phrenic nerve damage was observed in this prospective observational study in 20% of the patients included. Unfortunately, authors were not able to score the severity of nerve damage in order to better associate electrophysiological damage and outcome in patients with post-operative DP. In our study, we hypothesized that hemi-diaphragm elevation on the chest X-ray may reflect the severity of phrenic nerve damage. We found that hemi-diaphragm elevation of more than two posterior rib segments on the chest X-ray was independently associated with the failure of the conservative approach. It should be noted that almost all patients received positive pressure ventilation at the time of diagnosis, which could minimize the extent of the diaphragm asymmetry. Therefore, recognition of progressive worsening of diaphragmatic asymmetry could be taken into account in the management of post-operative DP. To our knowledge, the presence of diaphragmatic asymmetry on the chest X-ray was described in only one study in patients with DP following the completion of a Fontan procedure, but the authors did not associated it with any factor [21].

Our study is the first to describe the diaphragm asymmetry as a predicting factor of failure of the conservative strategy.

Limitations

The main limitation of this study -similarly to all studies looking into the conservative or surgical approaches in the management of postoperative DP- resides in the retrospective analysis of treatment and outcomes. There are undeniably positive arguments in favor of the conservative approach, but we cannot say if earlier plication in selected patients would have led to shorter duration of ventilation and reduced stay in ICU.

Secondly, this study focuses on the outcome at ICU discharge. Long-term follow-up of respiratory function is warranted to assess a definitive description of the conservative approach of post-operative DP.

CONCLUSION

In neonates and infants with post-operative diaphragmatic paralysis, conservative management resulted in success in two thirds of patients. One third needed diaphragm plication within prolonged duration of 27 days after surgery. We identified risk factors associated with the strategy's failure: respiratory support for 21 days or more after cardiac surgery and diaphragmatic asymmetry of more than two rib segments on the chest X-ray after cardiac surgery. The identification of this diaphragm asymmetry could indicate the need for early diaphragm plication. A prospective study, evaluating results of early plication for selected patients with significant diaphragm asymmetry is required to confirm our hypothesis.

REFERENCES

- [1] Gerard-Castaing N, Perrin T, Ohlmann C, Mainguy C, Coutier L, Buchs C, et al. Diaphragmatic paralysis in young children: A literature review. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1367–73. <https://doi.org/10.1002/ppul.24383>.
- [2] Joho-Arreola AL, Bauersfeld U, Stauffer UG, Baenziger O, Bernet V. Incidence and treatment of diaphragmatic paralysis after cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:53–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.10.002>.
- [3] Akay TH, Ozkan S, Gultekin B, Uguz E, Varan B, Sezgin A, et al. Diaphragmatic paralysis after cardiac surgery in children: incidence, prognosis and surgical management. *Pediatr Surg Int* 2006;22:341–6. <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1663-2>.
- [4] de Leeuw M, Williams JM, Freedom RM, Williams WG, Shemie SD, McCrindle BW. Impact of diaphragmatic paralysis after cardiothoracic surgery in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:510–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70190-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70190-X).
- [5] Floh AA, Zafurallah I, MacDonald C, Honjo O, Fan C-PS, Laussen PC. The advantage of early plication in children diagnosed with diaphragm paresis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1715-1721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.05.109>.
- [6] Baker CJ, Boulom V, Reemtsen BL, Rollins RC, Starnes VA, Wells WJ. Hemidiaphragm plication after repair of congenital heart defects in children: quantitative return of diaphragm function over time. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.09.031>.
- [7] Lemmer J, Stiller B, Heise G, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, et al. Postoperative phrenic nerve palsy: early clinical implications and management. *Intensive Care Med* 2006;32:1227–33. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0208-4>.
- [8] Foster CB, Cabrera AG, Bagdure D, Blackwelder W, Moffett BS, Holloway A, et al. Characteristics and outcomes of children with congenital heart disease needing diaphragm

plication. *Cardiol Young* 2020;30:62–5. <https://doi.org/10.1017/S1047951119002671>.

[9] Commare MC, Kurstjens SP, Barois A. Diaphragmatic paralysis in children: a review of 11 cases. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:187–93. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950180311>.

[10] El Tantawy AE, Imam S, Shawky H, Salah T. Diaphragmatic nerve palsy after cardiac surgery in children in Egypt: outcome and debate in management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2013;4:19–23. <https://doi.org/10.1177/2150135112454444>.

[11] Ross Russell RI, Helms PJ, Elliott MJ. A prospective study of phrenic nerve damage after cardiac surgery in children. *Intensive Care Med* 2008;34:728–34. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0977-4>.

[12] Talwar S, Agarwala S, Mittal CM, Choudhary SK, Airan B. Diaphragmatic palsy after cardiac surgical procedures in patients with congenital heart. *Ann Pediatr Cardiol* 2010;3:50–7. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.64370>.

[13] Akbariasbagh P, Mirzaghayan MR, Akbariasbagh N, Shariat M, Ebrahim B. Risk Factors for post-Cardiac Surgery Diaphragmatic Paralysis in Children with Congenital Heart Disease. *J Tehran Heart Cent* 2015;10:134–9.

[14] Sanchez de Toledo J, Munoz R, Landsittel D, Shiderly D, Yoshida M, Komarlu R, et al. Diagnosis of abnormal diaphragm motion after cardiothoracic surgery: ultrasound performed by a cardiac intensivist vs. fluoroscopy. *Congenit Heart Dis* 2010;5:565–72. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00431.x>.

[15] T W, Ga T, Wg W, Jf E, Jg C, Y H. Phrenic nerve paralysis after pediatric cardiac surgery. Retrospective study of 125 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1987;94. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/3626601/> (accessed August 25, 2020).

[16] Georgiev S, Konstantinov G, Latcheva A, Mitev P, Mitev I, Lazarov S. Phrenic nerve injury after paediatric heart surgery: is aggressive plication of the diaphragm beneficial? *Eur J*

Cardiothorac Surg 2013;44:808–12. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt110>.

[17] Smith BM, Ezeokoli NJ, Kipps AK, Azakie A, Meadows JJ. Course, Predictors of Diaphragm Recovery After Phrenic Nerve Injury During Pediatric Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013;96:938–42.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.057>.

[18] Schwartz MZ, Filler RM. Plication of the diaphragm for symptomatic phrenic nerve paralysis. *J Pediatr Surg* 1978;13:259–63. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(78\)80397-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(78)80397-2).

[19] Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal* 2017;50.

<https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>.

[20] Gil-Juanmiquel L, Gratacós M, Castilla-Fernández Y, Piqueras J, Baust T, Raguer N, et al. Bedside Ultrasound for the Diagnosis of Abnormal Diaphragmatic Motion in Children After Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:159–64.

<https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001015>.

[21] Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Lemmer J, et al. Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:561–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.12.044>.

TABLES

Table 1: Characteristics of patients with DP (comparison success and failure of the conservative strategy)

	All patients (n=51)	Success group (n= 32)	Failure group (n= 19)	P value
Age at operation (days)	12.0 [5.0-82.0]	11.0 [5.0-95.3]	12.0 [6.0-72.0]	0.85
Weight at operation (kg)	3.5 [2.8-4.9]	3.6 [3.1-5.0]	3.1 [2.7-4.2]	0.86
Type of surgery				0.54
Transposition of the great arteries	15 (29%)	11 (35%)	4 (21%)	
Thoracic arteries and veins	11 (21%)	6 (19%)	5 (26%)	
Right heart lesions	9 (18%)	5 (16%)	4 (21%)	
Left heart lesions	3 (6%)	2 (6%)	1 (5%)	
Septal defects	4 (8%)	2 (6%)	2 (11%)	
Palliative procedures	3 (6%)	3 (9%)	0	
Other procedures	6 (12%)	3 (9%)	3 (16%)	
Single ventricle physiology	7 (14%)	4 (13%)	3 (16%)	0.74
RACHS score				0.32
1-2	9 (18%)	3 (9%)	6 (32%)	
3	28 (54%)	20 (63%)	8 (42%)	
4	10 (20%)	6 (19%)	4 (21%)	
5	2 (4%)	2 (6%)	0	
6	2 (4%)	1 (3%)	1 (5%)	
CPB time (min)	160.1± 80.5	149.7 ± 83.2	178.5 ± 74.5	0.24
Aortic clamp duration (min)	81.4 ± 50.6	73.1 ± 50.5	95.9 ± 48.9	0.14
DHCA	11 (22%)	6 (19%)	5 (26%)	0.53
Polymalformative or genetic syndrome	11 (22%)	5 (16%)	6 (32%)	0.23

Data are presented as median [interquartile range], mean ± standard deviation or number (%). Aortic arch hypoplasia surgery was included in the thoracic arteries and veins procedures group. RACHS: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery; CPB: Cardiopulmonary Bypass; DHCA: Deep Hypothermic Circulatory Arrest. Results from the success group and the failure group were compared by Mann-Whitney, Chi-square, or Student t tests as appropriate, $p < 0.05$.

Table 2: Respiratory course, outcomes and complications of patients with DP (comparison success and failure of the conservative strategy)

	All patients (n=51)	Success group (n= 32)	Failure group (n= 19)	<i>P</i> value
Invasive ventilation time (hours)	96.0 [36.0-168.0]	84.0 [31.0-144.0]	165.0 [96.0-264.0]	0.07
Total ventilation time (days)	13.0 [7.1-26.0]	8.1 [6.2-20.6]	23.0 [13.0-28.0]	0.03
Side affected				0.52
Left side	35 (69%)	23 (72%)	12 (63%)	
Right side	16 (31%)	9 (28%)	7 (37%)	
Diaphragm asymmetry				0.016
0-2 rib segments	39 (76%)	28 (88%)	11 (58%)	
>2 rib segments	12 (24%)	4 (12%)	8 (42%)	
Need for reintubation	18 (35%)	9 (28%)	9 (47%)	0.16
Post-operative pneumonia	5 (10%)	2 (6%)	3 (16%)	0.27
Major ECHSA complications	10 (20%)	5 (16%)	5 (26%)	0.35
(DP excluded)				
ICU LOS (days)	16.8 ± 13.6	13.2 ± 11.4	23.3 ± 15.1	0.011
Hospital LOS (days)	34.2 ± 21.1	26.7 ± 16.3	47.6 ± 22.3	0.001

Data are presented as median [interquartile range], mean ± standard deviation or number (%). ECHSA: European Congenital Heart Surgeons Association; ICU: Intensive Care Unit; LOS: Length of stay. Results from the success group and the failure group were compared by Mann-Whitney, Chi-square, or Student t tests as appropriate, $p < 0.05$.

Table 3: Factors associated with failure of the conservative strategy

	OR	95% CI	<i>P</i> value
Weight class at operation (kg)			
> 5	Reference		
0-2.8	3.6	[0.39-33.0]	0.26
2.9-3.5	0.74	[0.08-6.4]	0.78
>3.5	1.14	[0.12-10.1]	0.90
Need for reintubation	4.7	[0.76-30.7]	0.101
Diaphragm asymmetry			
>2 rib segments	6.0	[1.4-24.7]	0.034
Total ventilation time class (days)			
7-14	Reference		
≤7	0.37	[0.06-2.4]	0.29
≥14	3.9	[0.39-40.1]	0.25
≥21	6.9	[1.29-37.3]	0.024

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval. A binary multimodal logistic regression was used to estimate predictors of conservative approach's failure, $p < 0.05$.

FIGURES

Figure 1: Evaluation of diaphragm asymmetry

Post-operative chest X-ray in a 12-day-old neonate with unilateral left diaphragmatic paralysis. **A)** At admission, the patient is intubated. **B)** At post-operative day 3, diaphragmatic paralysis is suspected on chest X-ray and paradoxical movements of the diaphragm are recorded with ultrasounds. The patient receives non-invasive ventilation. **C)** At day 10, the patient is not improving and diaphragm asymmetry is > 2 posterior rib segments. **D)** Result of diaphragmatic plication at day 16.

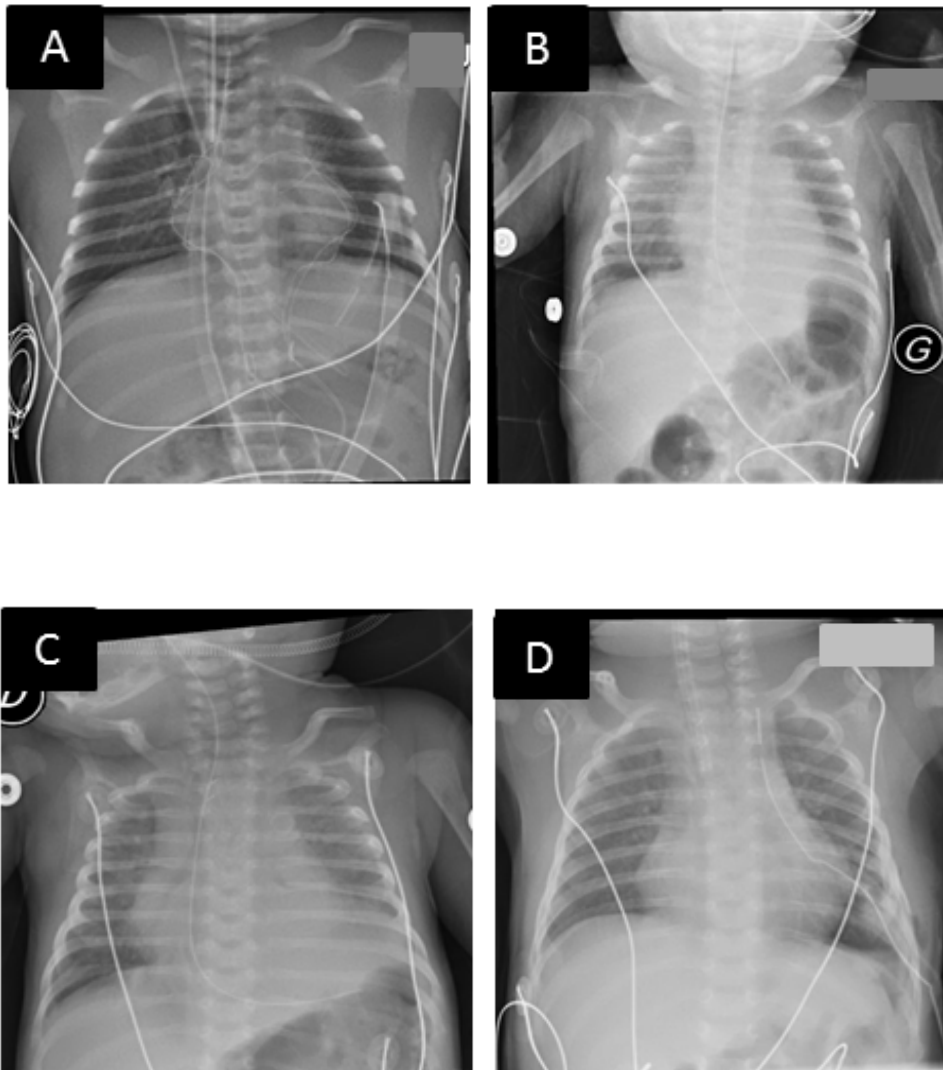


Figure 2: Flow chart

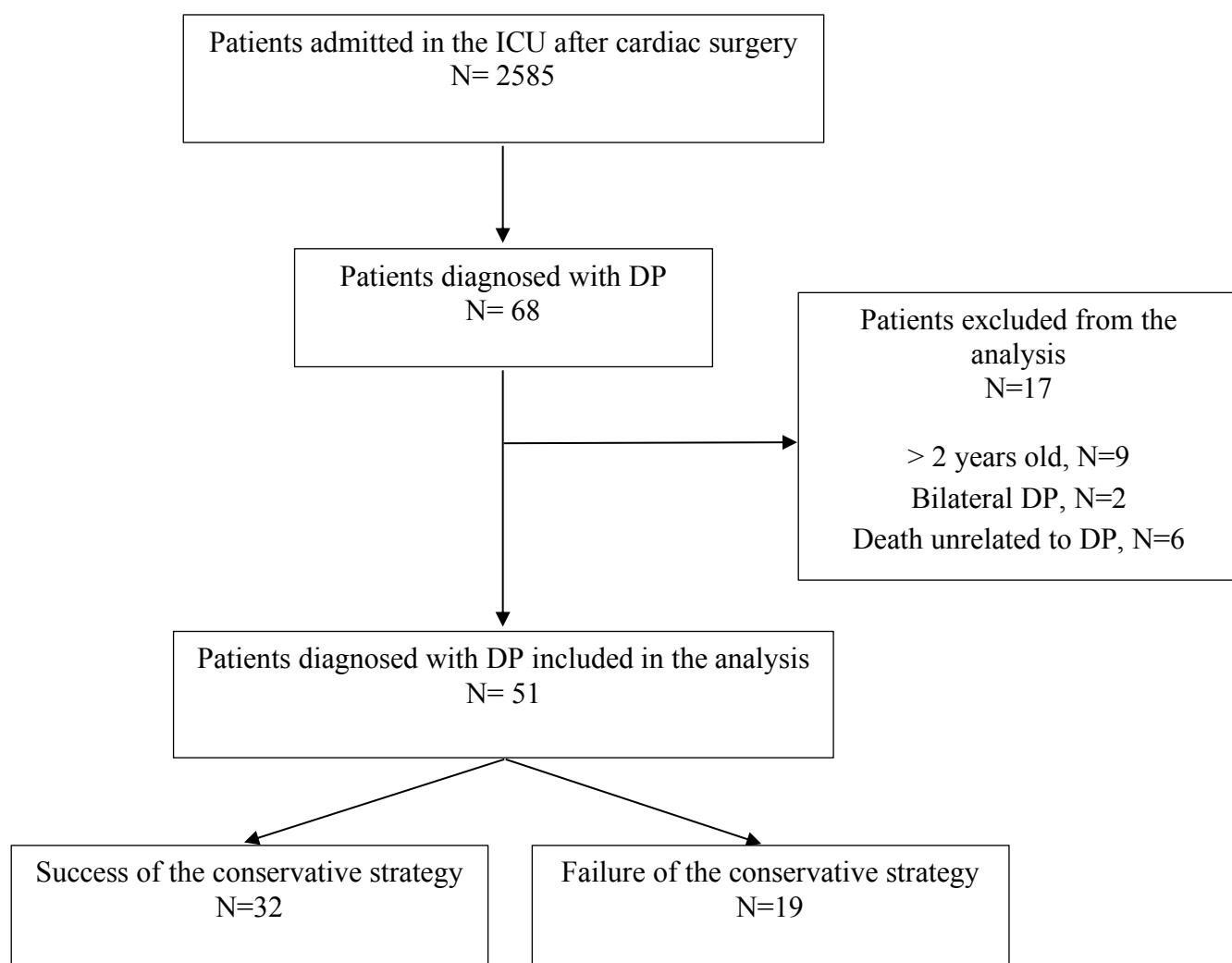
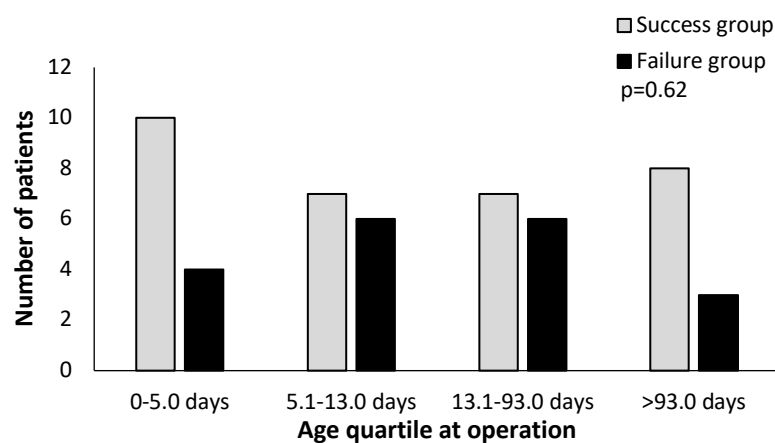
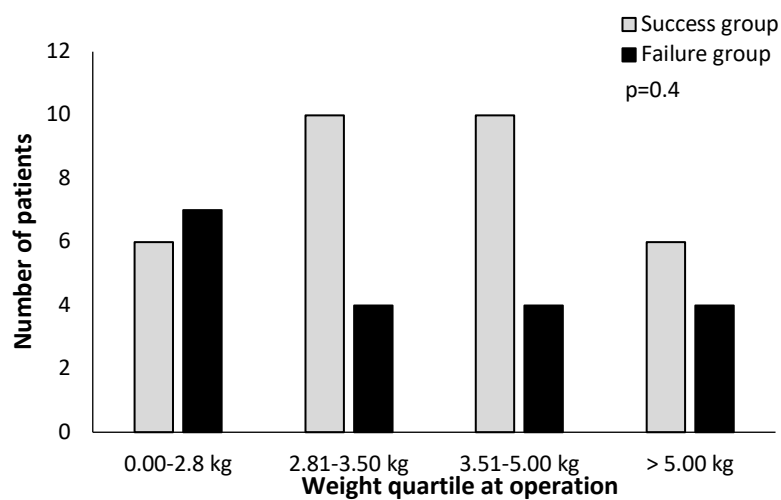


Figure 3: Outcome analysis of the conservative approach in neonates and infants with post-operative diaphragmatic paralysis, depending on age quartile at operation (A), weight quartile at operation (B), total ventilation time (C), and diaphragm asymmetry (D).

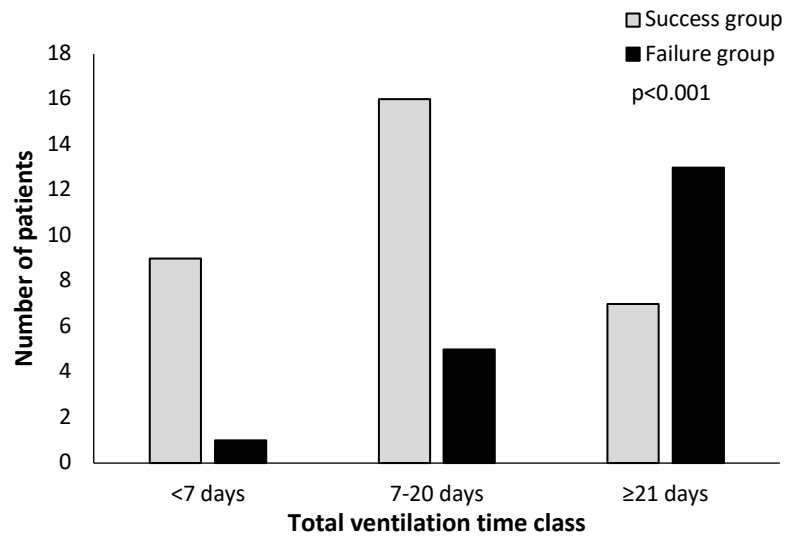
A)



B)



C)



D)

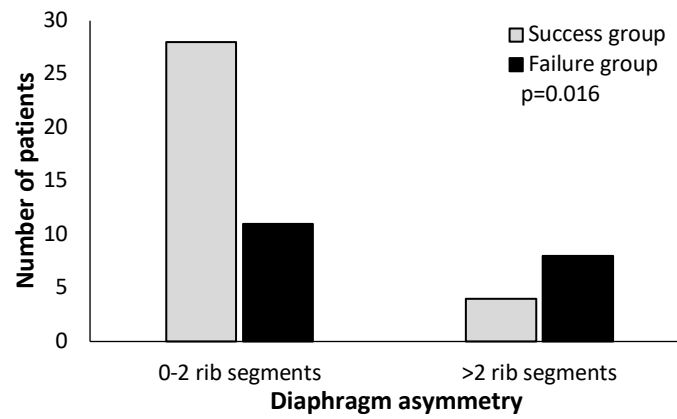
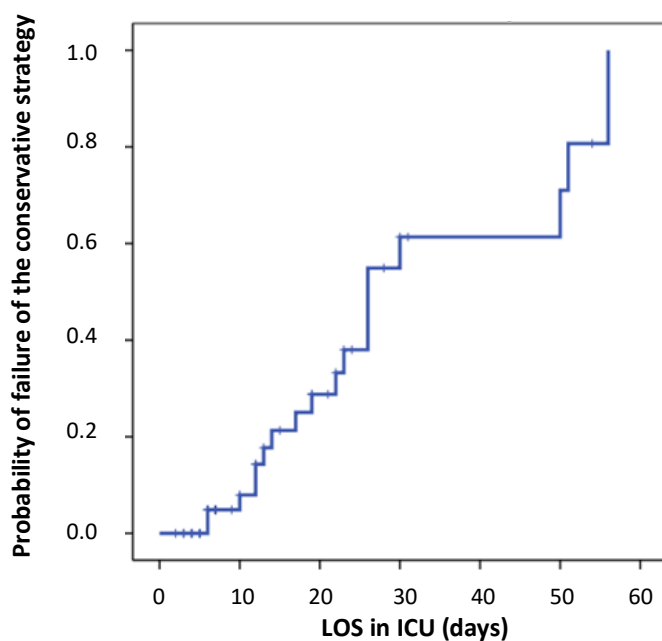
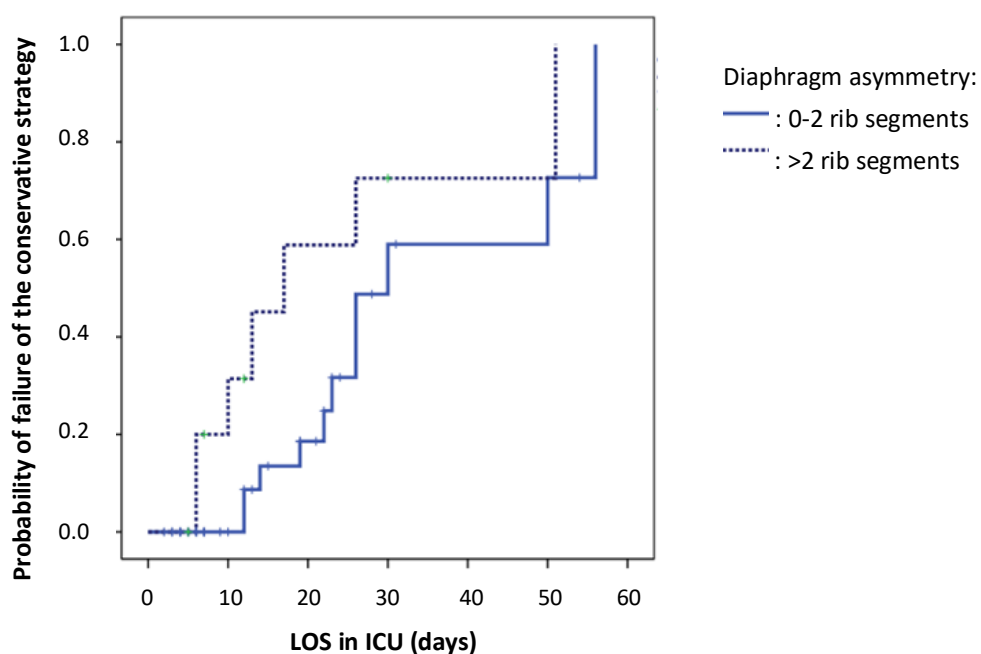


Figure 4: Cumulative risk of failure of the conservative strategy depending on length of stay in ICU displayed for all patients (A), and according to the diaphragm asymmetry (B). LOS: Length of stay; ICU: Intensive Care Unit. A Kaplan-Meier surviving analysis was conducted to display the conservative approach's cumulative failure rate over time, $p < 0.05$.

A)



B)



Suppl. Table 1: Characteristics of patients admitted in the ICU following cardiac surgery (with DP and without DP)

	All patients admitted in the ICU after cardiac surgery (n= 2585)	Patients diagnosed with Diaphragmatic Paralysis (n= 68)	Patients without Diaphragmatic Paralysis (n= 2517)	<i>P</i> value
Age at operation (m)	37.9 ± 54.8	14.1 ± 34.6	38.5 ± 55.1	0.001
Weight at operation (kg)	12.8 ± 14.3	7.0 ± 8.7	12.0 ± 14.4	0.001
Type of surgery				0.001
Transposition of the great arteries	154 (6%)	16 (24%)	138 (5%)	
Thoracic arteries and veins	316 (12%)	13 (19%)	303 (12%)	
Right heart lesions	396 (15%)	14 (21%)	382 (15%)	
Left heart lesions	221 (9%)	5 (7%)	216 (9%)	
Septal defects	747 (29%)	8 (12%)	739 (29%)	
Palliative procedures	106 (4%)	6 (9%)	100 (4%)	
Other procedures	645 (25%)	6 (9%)	639 (26%)	
CPB time (min)	104.7 ± 67.6	148.0 ± 83.5	103.3 ± 66.6	0.001
Aortic clamp duration (min)	62.1 ± 44.3	75.5 ± 49.9	61.7 ± 44.1	0.014
Mortality rate	310 (12%)	4 (6%)	306 (12%)	0.12

Data are presented as mean ± standard deviation or number (%). CPB: Cardiopulmonary Bypass. Results from patients diagnosed with diaphragmatic paralysis and patients without diaphragmatic paralysis were compared by Chi-square or Student t tests, $p < 0.05$.

CONCLUSION GENERALE

Dans notre étude, l'incidence de la paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque chez l'enfant était de 2,6%. Dans notre population, l'âge médian lors de la chirurgie cardiaque des patients inclus ayant une paralysie diaphragmatique était de 12,0 jours et le poids médian était de 3,5 kg. La durée médiane de ventilation totale était de 13 jours. L'approche conservatrice par ventilation prolongée était concluante pour deux tiers des patients, ce qui est concordant avec la littérature. Un tiers des patients ont nécessité une plicature diaphragmatique, avec un long délai médian entre chirurgie cardiaque et plicature (27 jours).

Certaines caractéristiques des patients -jeune âge lors de la chirurgie cardiaque, faible poids lors de la chirurgie cardiaque, certains types de cardiopathie congénitale- plus fréquemment retrouvées dans les études chez les patients nécessitant une plicature diaphragmatique, ne différaient pas dans notre étude entre le groupe succès et le groupe échec de la stratégie. Cela peut être expliqué par le choix de notre population incluse, excluant les patients de plus de deux ans, induisant alors une population plus homogène en termes de poids, âge, mais aussi de type de cardiopathie.

Nous avons retrouvé dans notre étude deux facteurs associés à l'échec de la stratégie conservatrice : une durée de support ventilatoire ≥ 21 jours ainsi que la présence d'une asymétrie du diaphragme de plus de deux segments de côtes sur la radiographie du thorax en post-opératoire. Notre étude est la première à décrire l'asymétrie du diaphragme comme facteur prédictif de l'échec de la stratégie conservatrice. La mise en évidence d'une asymétrie du diaphragme de plus de deux segments de côtes entre les deux héli-diaphragmes sur la radiographie du thorax en post-opératoire pourrait ainsi permettre de sélectionner les patients devant nécessiter d'une plicature plus précoce. Une étude prospective évaluant l'efficacité de la plicature précoce chez ces patients sélectionnés serait alors nécessaire.

Vu, le Directeur de Thèse

Dr Julie Chantreuil

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Chantreuil', written in a cursive style.

Vu, le Co-Directeur de Thèse

Dr Pierre Bourgoïn

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Pierre Bourgoïn', written in a cursive style.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours**

Tours, le

DENAMUR Sophie

42 pages - 4 Tableaux - 4 Figures

Résumé :

Introduction. La paralysie diaphragmatique due à une atteinte du nerf phrénique secondaire à la chirurgie cardiaque pédiatrique a une prévalence entre 0,3 et 12,8% selon les études, et est associée à une morbidité et une mortalité post-opératoires accrues chez les nouveau-nés et nourrissons. A ce jour, il n'existe pas de recommandation précise pour la prise en charge de cette pathologie, et deux attitudes thérapeutiques sont possibles, consistant soit en une approche conservatrice (ventilation prolongée avec sevrage ventilatoire progressif), soit en une approche chirurgicale (plicature de l'hémi-diaphragme paralysé).

Matériel et Méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective dans deux centres français de chirurgie cardiaque pédiatrique, le CHU de Tours et le CHU de Nantes. Les patients ayant une paralysie diaphragmatique après chirurgie cardiaque hospitalisés en réanimation pédiatrique au cours des 6 dernières années ont été inclus. Les patients âgés de plus de deux ans, ayant une paralysie bilatérale, et décédés en post-opératoire immédiat de causes non respiratoires ont été exclus de l'analyse. L'approche conservatrice était la stratégie de choix dans les deux centres d'étude. L'échec de la stratégie conservatrice était défini par la nécessité d'un geste chirurgical par plicature diaphragmatique. L'asymétrie du diaphragme était définie par le nombre de segments postérieurs de côtes entre les deux hémi-diaphragmes sur la radiographie thoracique après chirurgie cardiaque.

Résultats. Parmi les 2585 patients hospitalisés en réanimation pédiatrique après chirurgie cardiaque, 68 (2,6%) avaient une paralysie diaphragmatique. Cinquante et un nouveau-nés et nourrissons ont finalement été inclus dans l'analyse. L'âge médian lors de la chirurgie cardiaque des patients ayant une paralysie diaphragmatique était de 12,0 jours [5,0-82,0] et le poids médian était de 3,5 kg [2,8-4,9]. La durée médiane de ventilation totale était de 13 jours [7,1-26,0]. L'approche conservatrice a été un succès pour 32/51 patients (63%), alors que 19/51 patients (37%) ont nécessité une plicature diaphragmatique. Deux facteurs étaient associés à l'échec de la stratégie conservatrice dans notre étude : une durée de support ventilatoire ≥ 21 jours ainsi que la présence d'une asymétrie du diaphragme de plus de deux segments de côtes sur la radiographie du thorax en post-opératoire (respectivement OR = 6,9 [1,29-37,3], $p = 0,024$; OR = 6,0 [1,4 -24,7], $p = 0,013$).

Conclusion. L'approche conservatrice était concluante pour 63% des patients. Nous avons identifié deux facteurs de risque associés à l'échec de la stratégie conservatrice, et en particulier une asymétrie entre les deux hémi-diaphragmes en post-opératoire de plus de deux segments de côtes sur la radiographie thoracique. La mise en évidence de cette asymétrie diaphragmatique pourrait ainsi permettre de sélectionner les patients nécessitant une plicature diaphragmatique précoce.

Mots-clés : Paralysie diaphragmatique ; Plicature diaphragmatique ; Cardiopathie congénitale ; Chirurgie cardiaque ; Pédiatrie.

Jury :

Président du Jury : Professeur François LABARTHE

Directeur de thèse : Docteur Julie CHANTREUIL

Co-directeur de thèse : Docteur Pierre BOURGOIN

Membres du Jury : Professeur Alain CHANTEPIE

Professeur Hubert LARDY

Docteur Bruno LEFORT

Docteur Paul NEVILLE

Date de soutenance : 19/10/2020