



Thérapeutiques ciblant la microcirculation et la perméabilité vasculaire au cours des états de choc : impact sur l'insuffisance rénale aigüe

Philippe Guerci

► To cite this version:

Philippe Guerci. Thérapeutiques ciblant la microcirculation et la perméabilité vasculaire au cours des états de choc : impact sur l'insuffisance rénale aigüe. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Lorraine, 2021. tel-03550575

HAL Id: tel-03550575

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03550575>

Submitted on 2 Feb 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.

École Doctorale BioSE (Biologie, Santé, Environnement)

Mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches

Dr Philippe GUERCI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Département d'Anesthésie-Réanimation, CHRU Nancy

Unité INSERM U1116, Défaillance Cardiaque Aigue et Chronique
Université de Lorraine

THERAPEUTIQUES CIBLANT LA MICROCIRCULATION ET LA PERMEABILITÉ VASCULAIRE AU COURS DES ÉTATS DE CHOC : IMPACT SUR L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE
--

CNU 48.01

Marraine scientifique	Pr Marie-Reine LOSSER, PU-PH, Inserm U1116, Défaillance Cardio-Vasculaire Aigüe et Chronique, Université de Lorraine
Rapporteurs	Pr Jacques DURANTEAU, PU-PH, Laboratoire d'Etude de la Microcirculation, UMR 942, Université Paris Pr Carole ICHAI, PU-PH, I-PMC - Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Université de Nice Pr Julien POTTECHER, PU-PH, Institut de Physiologie EA 3072, Mitochondrie, stress oxydant et protection musculaire, Université de Strasbourg
Examineurs	Pr Anne-Claire LUKASZEWICZ, Physiopathologie de l'immunodépression associée aux réponses inflammatoires systémiques, Université Claude Bernard Lyon 1 Pr Louise TYVAERT, PU-PH, UMR 7039, Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Université de Lorraine Pr Nicolas GIRERD, PU-PH, Inserm U1116, Défaillance Cardio-Vasculaire Aigüe et Chronique, Université de Lorraine Pr Nicolas MONGARDON, PU-PH, Inserm U955, équipe 3, Faculté de Médecine, Université Paris Est Créteil Dr Audrey DE JONG, MCU-PH, Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des muscles (Phymedexp), Université de Montpellier

I. SOMMAIRE

II. CURRICULUM VITAE – TITRES & TRAVAUX.....	5
III. SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE RECHERCHE.....	23
A. Dysfonction microcirculatoire en état critique : mieux analyser pour mieux traiter	24
1. Le rôle central de la microcirculation	24
2. L'architecture particulière de la microcirculation rénale	27
3. L'hypoxie microcirculatoire dans l'insuffisance rénale aiguë	28
4. Analyse de la microcirculation par vidéomicroscopie intravitale portable.....	31
B. L'Anesthésie-Réanimation obstétricale : un défi au quotidien	36
1. Réduire toujours plus la morbi-mortalité foeto-maternelle.....	36
2. L'anesthésie neuraxiale en obstétrique à tout prix ?	38
3. Faire évoluer l'anesthésie obstétricale et l'analgésie périopératoire	38
IV. ENCADREMENTS.....	43
A. Mémoire de diplôme d'Études Spécialisées.....	43
B. Thèses d'exercice	44
1. Thèses encadrées par le candidat et soutenues.....	44
2. Encadrements en cours	45
3. Autres participations aux encadrements.....	46
C. Master 2 Recherche	47
V. PERSPECTIVES	51
A. Recherche expérimentale.....	51
1. Rôle contributif des composantes de la perméabilité de la barrière vasculaire	51
2. Amélioration de l'automatisation d'analyse microcirculatoire	52
B. Recherche clinique.....	54
1. Vers une réanimation microcirculatoire personnalisée.....	54
2. Limiter l'insuffisance rénale aiguë périopératoire	55
VI. CONCLUSION	57
VII. RÉFÉRENCES.....	59

II. CURRICULUM VITAE – TITRES & TRAVAUX

Philippe GUERCI

Doctorat en Médecine, MD

Doctorat d'Université, PhD



Etat Civil

Né le 16 Décembre 1982 (38 ans)

Nationalité : Française

Adresse Professionnelle

Département d'Anesthésie-Réanimation et Médecine Périopératoire
Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy
France

Adresse de messagerie : p.guerci@chru-nancy.fr

Tel : 03.83.15.79.95

N°RPPS : 10100550903

Numéro d'inscription ordre des médecins: 54/8400

Situation actuelle

Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Département d'Anesthésie-Réanimation (Pr Lossier) du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Brabois depuis 2018

Diplômes

- 2000 **Baccalauréat scientifique**, *Lycée Jacques Callot*, Vandoeuvre-Lès-Nancy (54)
- 2000–2007 1^{er} & 2^{ème} cycle des études médicales, *Faculté de Médecine*, Nancy (54)
- 2004 Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales (MSBM), *Faculté de Médecine*, Nancy (54)
- 2007 **Examen Classant National**, rang 187, *Faculté de Médecine*, Nancy (54)
- 2007 **Stage d'initiation à la recherche**, Laboratoire d'Immunologie, *Faculté de Médecine*, Nancy
- 2010 **Master 2** Bio-Ingénierie Médicaments Ciblage (BIMC), *Faculté de Pharmacie*, Nancy
- 2010 Diplôme Universitaire « Exploration Hémodynamique par ultrasons en anesthésie-réanimation », *Faculté de Médecine Claude Bernard 1*, Lyon (69)
- 2011 Diplôme Universitaire « Expérimentation animale », *Faculté de Pharmacie*, Nancy
- 2013 Diplôme d'Études Spécialisées en Anesthésie, Réanimation et Médecine Périopératoire, *Faculté de Médecine*, Nancy (54)
- 2013 Diplôme d'État de Docteur en Médecine, *Faculté de Médecine*, Nancy (54)
- 2015 **Laboratory Animal Science Course**, *University of Amsterdam*, Amsterdam, Pays-Bas

- 2018 Diplôme Universitaire en Pédagogie Médicale, *Faculté de Médecine*, Nancy (54)
- 2020 **Thèse d'Université (PhD) en cotutelle**, *University of Amsterdam*, Amsterdam, Pays-Bas
Et Université de Lorraine, Nancy
- 2021 Inscription au Diplôme Universitaire de Circulation Extra-corporelle, *Université Paris-Diderot, Hôpital Européen Georges Pompidou*, Paris (75)

Cursus clinique

- 2018–2021 Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, *CHRU Nancy*
- 2017–2018 Praticien Hospitalier Contractuel, *CHRU Nancy*
- 2015–2017 **Mobilité à l'étranger** (16 mois), *University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas*
- 2013–2015 Chef de Clinique Assistant en Réanimation Chirurgicale, *CHRU Nancy*
- 2007–2013 Internat D.E.S d'Anesthésie Réanimation, *CHRU Nancy*
- 2004–2007 2^{ème} cycle des études de médecine, *CHRU Nancy*

Sociétés savantes

- 2008- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)
- 2009- European Society of Anaesthesiology (ESA)
- 2010- European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

Prix et Distinctions

- 2016 Bourse Recherche SFAR, 25 k€
- 2017 Grant Dutch Kidney Foundation, 100 k€
- 2020 Appel Jeunes Chercheurs GIRCI-EST, 50 k€

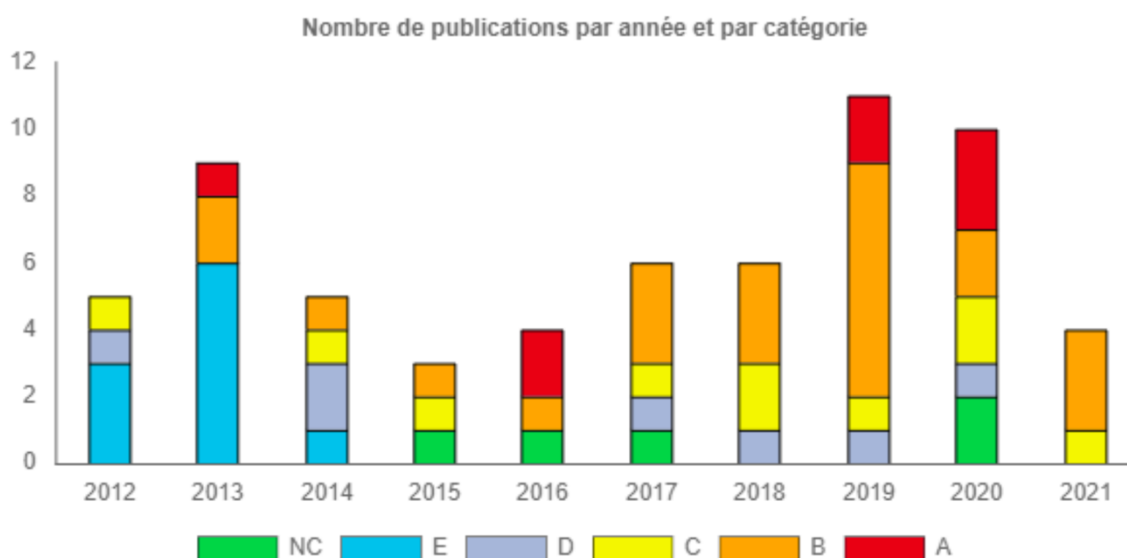
Divers

- 2004–2007 Webmaster du site et secrétaire de l'association « Tutorat Médecine Nancy »
- 2007–2008 Président de l'association Externat et Conférence Nancéiennes
- 2014–2018 Membre du bureau et secrétaire du groupe Jeunes SFAR
- Anglais Lu, parlé, écrit (niveau avancé)
- Logiciels Maîtrise de REDCap, PHP, MySQL, Filemaker (niveau avancé), C++ (niveau débutant)

Publications

	TOTAL
Score SIGAPS total	786
Indice H (google scholar)	15
Nombre de citations	1341
Nombre d'articles référencés Pubmed, dont :	62
Articles parus dans des revues à comité de lecture en 1 ^{er} , 2 ^{ème} ou dernier auteur	39
Articles parus dans des revues à comité de lecture avec un autre rang	23
Type d'article	
Article original	41
Cas clinique	8
Lettre à la rédaction	11
Revue de la littérature	2

Période : 2012-2021							
Position	Total	A	B	C	D	E	NC
1	19	2	7	2	3	5	1
2	14	1	7	1	0	2	3
3	6	1	0	2	1	1	1
Inv	1	0	1	0	0	0	0
k	12	2	8	1	0	2	0
ADA	3	1	0	1	1	0	0
DA	5	1	0	2	2	0	0
TOTAL	62	8	23	9	7	10	5



2021 : 2 articles originaux en cours de soumission

1. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S, Tschoellitsch T, Wengenmayer T, Korsos A, Fogagnolo A, Kleger GR, Wu MA, Colombo R, Turrini F, Potalivo A, Rezoagli E, Rodríguez-García R, Castro P, Lander-Azcona A, Martín-Delgado MC, Lozano-Gómez H, Ensner R, Michot MP, Gehring N, Schott P, Siegemund M, Merki L, Wiegand J, Jeitziner MM, Laube M, Salomon P, Hillgaertner F, Dullenkopf A, Ksouri H, Cereghetti S, Grazioli S, Bürkle C, Marrel J, Fleisch I, Perez MH, Baltussen Weber A, Ceruti S, Marquardt K, Hübner T, Redecker H, Studhalter M, Stephan M, Selz D, Pietsch U, Ristic A, Heise A, Meyer Zu Bentrup F, Franchitti Laurent M, Fodor P, Gaspert T, Haberthuer C, Colak E, Heuberger DM, Fumeaux T, Montomoli J, **Guerci P**, Schuepbach RA, Hilty MP, Roche-Campo F; RISC-19-ICU Investigators. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Crit Care* 2021; 25:175.
2. **Guerci P**, Jay G, Arnout C, Herbain D, Baka N, Poirel O, Novy E, Bouaziz H, Vial F: Effects of pupillary reflex dilation-guided opioid administration on remifentanyl and morphine consumption during laparoscopic surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesth* 2021; Publish Ahead of Print
3. Levy B, Fritz C, Piona C, Duarte K, Morelli A, **Guerci P**, Kimmoun A, Girerd N: Hemodynamic and anti-inflammatory effects of early esmolol use in hyperkinetic septic shock: a pilot study. *Crit Care* 2021; 25:21
4. Roquilly A, Chanques G, Lasocki S, Foucrier A, Fermier B, Courson HD, Carrie C, Deserts MD des, Gakuba C, Constantin J-M, Lagarde K, Holleville M, Blidi S, Sossou A, Cailliez P, Monard C, Oudotte A, Mathieu C, Bourenne J, Isetta C, Perrigault P-F, Lakhal K, Rouhani A, Asehnoune K, **Guerci P**, Dinh AT, Chousterman B, Cupaciu A, Dahyot-Fizelier C, Bellier R, et al.: Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2020 doi:10.1093/cid/ciaa1441
5. Hilty, M, Akin, S, Boerma, C, Donati, A, Erdem, Ö, Giaccaglia, P, **Guerci, P**, Milstein, D, Montomoli, J, Toraman, F, Uz, Z, Veenstra, G, Ince, C. Automated Algorithm Analysis of Sublingual Microcirculation in an International Multicenter Database Identifies Alterations Associated With Disease and Mechanism of Resuscitation. *Crit Care Med* 2020 ; 48(10) : e864-e875.
6. **Guerci P**, Tacquard C, Chenard L, Millard D, Soufir L, Malinovsky J-M, Garot M, Lalot J-M, Besch G, Louis G, Thion L-A, Charpentier C, Kimmoun A, Déserts MDD, Carreira S, Plantefeve G, Novy E, Abraham P, Mertes P-M, Network SF d'Anesthésie et R (SFAR) R: Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicenter study. *Brit J Anaesth* 2020; 125:1025–33
7. Ergin B, **Guerci P**, Uz Z, Westphal M, Ince Y, Hilty M, Ince C: Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. *J Clin Transl Res* 2020; 5:243–52
8. Novy E, Carrara L, Remen T, Chevaux J-B, Losser M-R, Louis G, **Guerci P**: Prognostic factors associated with six month mortality of critically ill elderly patients admitted to the intensive care unit with severe acute cholangitis. *Hpb* 2020 doi:10.1016/j.hpb.2020.08.003
9. Garcia, P, Fumeaux, T, **Guerci, P**, Heuberger, D, Montomoli, J, Roche-Campo, F, Schuepbach, R, Hilty, M, Investigators, R. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the

- international RISC-19-ICU prospective observational cohort EClinicalMedicine 2020 25(100449). <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100449>
10. Novy E, Scala-Bertola J, Roger C, **Guerci P**. Preliminary Therapeutic Drug Monitoring Data of β -Lactams in Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Apr 18:S2352-5568(20)30071-0. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.005
 11. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Daßler-Plenker J, **Guerci P**, Huynh C, Knight JS, Loda M, Looney MR, McAllister F, Rayes R, Renaud S, Rousseau S, Salvatore S, Schwartz RE, Spicer JD, Yost CC, Weber A, Zuo Y, Egeblad M. Targeting Potential Drivers of COVID-19: Neutrophil Extracellular Traps. *J Exp Med*. 2020 Jun 1;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
 12. **Guerci P**, Ergin B, Kandil A, Ince Y, Heeman P, Hilty MP, Bakker J, Ince C. Resuscitation with pegylated-carboxyhemoglobin preserves renal cortical oxygenation and improves skeletal muscle microcirculatory flow during endotoxemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Apr 13. doi: 10.1152/ajprenal.00513.2019.
 13. Esposito, M, Rocq, P, Novy, E, Remen, T, Losser, M, **Guerci, P**. Smartphone to-do list application to improve workflow in an intensive care unit: a superiority quasi-experimental study. *Int J Med Inform*. 2020;136, 104085. doi : 10.1016/j.ijmedinf.2020.104085
 14. **Guerci P**, Bellut H, Mokhtari M, Gaudefroy J, Mongardon N, Charpentier C, Louis G, Tashk P, Dubost C, Ledochowski S, Kimmoun A, Godet T, Pottecher J, Lalot JM, Novy E, Hajage D, Bouglé A; AZUREA research network. Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. *Crit Care*. 2019;23(1):371. doi: 10.1186/s13054-019-2649-5.
 15. Leon L, **Guerci P**, Pape E, Thilly N, Luc A, Germain A, Butin-Druoton AL, Losser MR, Birkener J, Scala-Bertola J, Novy E. Serum and peritoneal exudate concentrations after high doses of β -lactams in critically ill patients with severe intra-abdominal infections: an observational prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Oct 10. pii: dkz407. doi: 10.1093/jac/dkz407.
 16. Belveyre T, **Guerci P**, Pape E, Thilly N, Hosseini K, Brunaud L, Gambier N, Meistelman C, Losser MR, Birkener J, Scala-Bertola J, Novy E. Antibiotic prophylaxis with high-dose cefoxitin in bariatric surgery: an observational prospective single center study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Oct 7. pii: AAC.01613-19. doi: 10.1128/AAC.01613-19.
 17. **Guerci P**, Ergin B, Kapucu A, Hilty MP, Jubin R, Bakker J, Ince C. Effect of Polyethylene-glycolated Carboxyhemoglobin on Renal Microcirculation in a Rat Model of Hemorrhagic Shock. *Anesthesiology*. 2019;131(5):1110-1124. doi: 10.1097/ALN.0000000000002932.
 18. Rimbert S, Schmartz D, Bougrain L, Meistelman C, Baumann C, **Guerci P**. MOTANA: study protocol to investigate motor cerebral activity during a propofol sedation. *Trials*. 2019;20(1):534. doi: 10.1186/s13063-019-3596-9.
 19. Mongardon N, Bouglé A, Sola C, Bouroche G, Verdonk F, Le Gall A, Bataille A, Beylacq L, Bourgeois E, Charbit J, **Guerci P**, Chousterman BG; "Groupe jeune de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)". Publication outcome of abstracts presented at an Anesthesiology and Critical Care Medicine meeting: Does being a junior presenter matter? *J Clin Anesth*. 2019;60:49-50. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.08.019.
 20. Hilty MP, **Guerci P**, Ince Y, Toraman F, Ince C. MicroTools enables automated quantification of capillary density and red blood cell velocity in handheld vital microscopy. *Commun Biol*. 2019;2:217. doi:10.1038/s42003-019-0473-8.

21. **Guerci P**, Ergin B, Ince C. In Response. *Anesth Analg*. 2019;129(3):e102-e103. doi: 10.1213/ANE.00000000000004182.
22. Garnier M, Gallah S, Vimont S, Benzerara Y, Labbe V, Constant A-L, Siami S, Guerot E, Compain F, Mainardi J-L, Montil M, Quesnel C, BLUE-CarbA study group. Multicentre randomised controlled trial to investigate usefulness of the rapid diagnostic β LACTA test performed directly on bacterial cell pellets from respiratory, urinary or blood samples for the early de-escalation of carbapenems in septic intensive care unit patients: the BLUE-CarbA protocol. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024561. doi:10.1136/bmjopen-2018-024561.
23. Uz Z, van Gulik TM, Aydemirli MD, **Guerci P**, Ince Y, Cuppen D, Ergin B, Aksu U, de Mol BA, Ince C. Identification and quantification of human microcirculatory leukocytes using handheld video microscopes at the bedside. *J Appl Physiol*. 2018;124(6):1550-1557. doi:10.1152/japplphysiol.00962.2017.
24. Uz Z, Ince C, **Guerci P**, Ince Y, P Araujo R, Ergin B, Hilty MP, van Gulik TM, de Mol BA. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase-a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. *Perioper Med (Lond)*. 2018;7:18. doi:10.1186/s13741-018-0091-x.
25. Novy E, Laithier F-X, Machouart M-C, Albuissou E, **Guerci P**, Losser M-R. Determination of 1,3- β -D-glucan in the peritoneal fluid for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis in critically ill patients: a pilot study. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(12):1369-1376. doi:10.23736/S0375-9393.18.12619-8.
26. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Bulyez S, Lefrant J-Y, Malledant Y, Leone M, Abback P-S, Tamion F, Dupont H, Lortat-Jacob B, **Guerci P**, Kerforne T, Cinotti R, Jacob L, Verdier P, Dugernier T, Pereira B, Constantin J-M, Azurea Network. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis: A Multicenter Propensity Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(3):e198-e205. doi:10.1097/CCM.0000000000002874.
27. **Guerci P**, Ergin B, Uz Z, Ince Y, Westphal M, Heger M, Ince C. Glycocalyx Degradation Is Independent of Vascular Barrier Permeability Increase in Nontraumatic Hemorrhagic Shock in Rats. *Anesth Analg*. 2019;129(2):598-607. doi: 10.1213/ANE.00000000000003918.
28. **Guerci P**, Claudot J-L, Novy E, Settembre N, Lalot J-M, Losser M-R. Immediate postoperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict acute kidney injury after major open abdominal aortic surgery: A prospective observational study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(4):327-334. doi:10.1016/j.accpm.2017.09.006.
29. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, Schmidt A, Bénard S, Cancalon C, Joannes-Boyau O, Ichai C, Constantin J-M, Lefrant J-Y, Kellum JA, Rimmelé T, AzuRéa Group. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med*. 2018;46(2):e102-e110. doi:10.1097/CCM.0000000000002796.
30. Vial F, Hime N, Feugeas J, Thilly N, **Guerci P**, Bouaziz H. Ultrasound assessment of gastric content in the immediate postpartum period: a prospective observational descriptive study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(7):730-739. doi:10.1111/aas.12930.
31. **Guerci P**, Ince Y, Heeman P, Faber D, Ergin B, Ince C. A LED-based phosphorimeter for measurement of microcirculatory oxygen pressure. *J Appl Physiol*. 2017;122(2):307-316. doi:10.1152/japplphysiol.00316.2016.
32. **Guerci P**, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):315-329. doi:10.1016/j.bpa.2017.10.002.

33. Bulyez S, Pereira B, Caumon E, Imhoff E, Roszyk L, Bernard L, Bühler L, Heidegger C, Jaber S, Lefrant J-Y, Chabanne R, Bertrand P-M, Laterre P-F, **Guerci P**, Danin P-E, Escudier E, Sossou A, Morand D, Sapin V, Constantin J-M, Jabaudon M, EPIPAN Study Group, AzuRea network. Epidural analgesia in critically ill patients with acute pancreatitis: the multicentre randomised controlled EPIPAN study protocol. *BMJ Open*. 2017;7(5):e015280. doi:10.1136/bmjopen-2016-015280.
34. Baka NE, Vial F, Iohom G, **Guerci P**, Hubert C, Rouabah M, Bouaziz H. The effect of nefopam on lactation after caesarean section: a single-blind randomised trial. *Int J Obstet Anesth*. 2017;31:84-90. doi:10.1016/j.ijoa.2017.02.005.
35. Avercenc-Léger L, **Guerci P**, Virion J-M, Cauchois G, Hupont S, Rahouadj R, Magdalou J, Stoltz J-F, Bensoussan D, Huselstein C, Reppel L. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells: predictive obstetric factors for cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):161. doi:10.1186/s13287-017-0609-z.
36. Legrand M, Le Cam B, Perbet S, Roger C, Darmon M, **Guerci P**, Ferry A, Maurel V, Soussi S, Constantin J-M, Gayat E, Lefrant J-Y, Leone M, support of the AZUREA network. Urine sodium concentration to predict fluid responsiveness in oliguric ICU patients: a prospective multicenter observational study. *Crit Care*. 2016;20(1):165. doi:10.1186/s13054-016-1343-0.
37. Ince C, **Guerci P**. Why and when the microcirculation becomes disassociated from the macrocirculation. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1645-1646. doi:10.1007/s00134-016-4494-1.
38. Ergin B, **Guerci P**, Zafrani L, Nocken F, Kandil A, Gurel-Gurevin E, Demirci-Tansel C, Ince C. Effects of N-acetylcysteine (NAC) supplementation in resuscitation fluids on renal microcirculatory oxygenation, inflammation, and function in a rat model of endotoxemia. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(1):29. doi:10.1186/s40635-016-0106-1.
39. Ergin B, Kapucu A, **Guerci P**, Ince C. The role of bicarbonate precursors in balanced fluids during haemorrhagic shock with and without compromised liver function. *Br J Anaesth*. 2016;117(4):521-528. doi:10.1093/bja/aew277.
40. Vial F, Mory S, **Guerci P**, Grandjean B, Petry L, Perrein A, Bouaziz H. [Evaluating the learning curve for the transversus abdominal plane block: a prospective observational study]. *Can J Anaesth*. 2015;62(6):627-633. doi:10.1007/s12630-015-0338-7.
41. Raft J, **Guerci P**, Harter V, Fuchs-Buder T, Meistelman C. Biological evaluation of the effect of sugammadex on hemostasis and bleeding. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(1):17-21. doi:10.4097/kjae.2015.68.1.17.
42. Poussel M, **Guerci P**, Kaminsky P, Heymonet M, Roux-Buisson N, Faure J, Fronzaroli E, Chenuel B. Exertional Heat Stroke and Susceptibility to Malignant Hyperthermia in an Athlete: Evidence for a Link? *J Athl Train*. 2015;50(11):1212-1214. doi:10.4085/1062-6050-50.12.01.
43. **Guerci P**, Vial F, Feugeas J, Pop M, Baka N-E, Bouaziz H, Losser M-R. Cerebral oximetry assessed by near-infrared spectrometry during preeclampsia: an observational study: impact of magnesium sulfate administration. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2379-2386. doi:10.1097/CCM.0000000000000519.
44. **Guerci P**, Tran N, Menu P, Losser M-R, Meistelman C, Longrois D. Impact of fluid resuscitation with hypertonic-hydroxyethyl starch versus lactated ringer on hemorheology and microcirculation in hemorrhagic shock. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;56(4):301-317. doi:10.3233/CH-141663.

45. **Guerci P**, Vial F, Mcnelis U, Losser MR, Raft J, Klein O, Iohom G, Audibert G, Bouaziz H. Neuraxial anesthesia in patients with intracranial hypertension or cerebrospinal fluid shunting systems: what should the anesthetist know? *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(9):1030-1045.
46. Christ B, **Guerci P**, Baumann C, Meistelman C, Schmartz D. Influence of neuromuscular block and reversal on bispectral index and NeuroSense values. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(8):437-439. doi:10.1097/EJA.0b013e32836394df.
47. Breton O, Vial F, Feugeas J, Podrez K, Hosseini K, Boileau S, **Guerci P**, Bouaziz H, Les membres du bureau de l'Institut lorrain d'anesthésie-réanimation (Ilar), Aubert F, Audibert G, Borgo J, Chalot Y, Didelot F, Fuchs-Buder T, Hotton J, Junke E, Lalot J-M, Losser M-R, Pierron A. [Risks acceptability related to obstetrical epidural analgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(11):581-586. doi:10.1016/j.annfar.2014.06.004.
48. Schmartz D, **Guerci P**, Fuchs-Buder T. Sugammadex dosing in bariatric patients. *Anesthesiology.* 2013;118(3):754. doi:10.1097/ALN.0b013e32831827bd335.
49. Novy E, Charpentier C, **Guerci P**, Settembre N, Malikov S, Audibert G. [Traumatic injuries of the descending thoracic aorta apart from the isthmus: diagnosis and therapeutic approach]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(11):799-802. doi:10.1016/j.annfar.2013.08.006.
50. Nepo Karangwa J, Vial F, Uwambazimana J, **Guerci P**, Ndoli J, Raft J, Bouaziz H. [Postoperative pain management after caesarean section in Kigali University Medical Center: first use of intrathecal morphine]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(9):631-632. doi:10.1016/j.annfar.2013.07.801.
51. Kimmoun A, **Guerci P**, Bridey C, Ducrocq N, Vanhuysse F, Levy B. Prone positioning use to hasten veno-venous ECMO weaning in ARDS. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1877-1879. doi:10.1007/s00134-013-3007-8.
52. **Guerci P**, Novy E, Vial F, Lecoite B, Geffroy-Bellan M, Longrois D, Bouaziz H. Sulprostone for postpartum hemorrhage in a parturient with a history of Tako-tsubo cardiomyopathy. *J Clin Anesth.* 2013;25(4):327-330. doi:10.1016/j.jclinane.2012.11.011.
53. **Guerci P**, Vial F, Raft J, Nelis UM, Mory S, Morel O, Bouaziz H. [Medical termination of pregnancy in a patient with severe cystic fibrosis. Possible effect of the antiglucocorticoid action of mifepristone on the respiratory disease]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(2):115-117. doi:10.1016/j.annfar.2012.11.011.
54. **Guerci P**, Novy E, Guibert J, Vial F, Malinovsky J-M, Bouaziz H. [Inadvertent peripheral nerve catheter shearing occurring during ultrasound guidance]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(5):364-367. doi:10.1016/j.annfar.2013.02.016.
55. Grandjean B, **Guerci P**, Vial F, Raft J, Fuchs-Buder T, Bouaziz H. [Sugammadex and profound rocuronium neuromuscular blockade induced by magnesium sulphate]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(5):378-379. doi:10.1016/j.annfar.2013.03.008.
56. Fuchs-Buder T, Baumann C, De Guis J, **Guerci P**, Meistelman C. Low-dose neostigmine to antagonise shallow atracurium neuromuscular block during inhalational anaesthesia: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(10):594-598. doi:10.1097/EJA.0b013e3283631652.
57. Jacques V, **Guerci P**, Vial F, Abel F, Bouaziz H. [Dissection of the descending aorta complicated by preeclampsia at 30 weeks of gestation: medical treatment and caesarean delivery]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(1):67-71. doi:10.1016/j.annfar.2011.09.010.

58. Hime N, Auchet T, **Guerci P**, Vial F, McNelis U, Bouaziz H. Vaginal delivery in a parturient excessively anticoagulated with fondaparinux. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(4):385-387. doi:10.1016/j.ijoa.2012.06.007.
59. **Guerci P**, Vial F, Bouaziz H. [Single-use and reusable laryngoscope blades: a randomized controlled trial in elective surgery]. *Can J Anaesth.* 2012;59(1):114-115. doi:10.1007/s12630-011-9603-6.
60. **Guerci P**, Vial F, Raft J, Meistelman C, Bouaziz H. [Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium: an unexpected cause]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(7-8):632-634. doi:10.1016/j.annfar.2012.02.019.
61. **Guerci P**, Vial F, Raft J, Jurkolow G, Bouaziz H. [Postoperative brachial neuropathy, a rare aetiology: the Parsonage-Turner syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(5):485-486. doi:10.1016/j.annfar.2012.02.001.
62. **Guerci P**, Audibert G, Mertes P-M: Gestion des traitements chroniques par anticoagulants et anti-agrégants avant une neurochirurgie réglée. *Neurochirurgie* 2009; 55:H17-22

Chapitres de livres & revues didactiques

1. « Stenotrophomonas maltophilia », **Philippe Guerci**, dans Clément Dubost, Antoine Nau, Lionel Velly : *Infectiologie en réanimation et soins critiques*, 2020, pp
2. “Endothelial Dysfunction of the Kidney in Sepsis”, Chapter 89, **Philippe Guerci**, and Can Ince, *Critical Care Nephrology 3rd Ed*, Ronco, Bellomo, Kellum, & Ricci, 2017
3. « Y-a-t il une place pour l'échographie périmédullaire en obstétrique ? » Perrein A, **Guerci P**, Vial F, Bouaziz H, *JEPU* 2014
4. **P. Guerci**, M.-R. Losser. « Réanimation du patient brûlé. » dans Bouglé A, Mira J-P, Duranteau J: *Le livre de l'interne en Réanimation*. Paris: Lavoisier, 2014, pp 615-634
5. Référentiel du Collège National des Enseignants en Anesthésie-Réanimation, 2014, 2016. Novy E, **Guerci P**, Losser MR : Item 154 : Septicémie, bactériémie et fongémie de l'enfant et de l'adulte
6. Référentiel du Collège National des Enseignants en Anesthésie-Réanimation, 2014, 2016. **Guerci P**, E Novy, Losser MR : Item 329: Prise en charge immédiate pré-hospitalière et à l'arrivée à l'hôpital, évaluation des complications chez : un brûlé

Communications orales & affichées

En France : 24 communications au cours des congrès annuels de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) depuis 2012 dont **12 en 1^{er} ou dernier auteur**

En Europe : 8 communications en 1^{er} auteur aux congrès de l'European Society of Anaesthesiology (ESA) et à l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

■ Conférences invitées

eCongrès de la SFAR, *Paris, 2021*

« Management of water and electrolytes in ICU »

Congrès de la SFAR, *Paris, 2020*

« Évaluation du retour veineux »

Congrès de la SFAR, *Paris, 2018*

« Spécificités du donneur vivant »

Congrès de la SFAR, *Paris, 2015*

« Prise en charge péri-opératoire pour prélèvement de rein sur donneur vivant »

Journées Lorraines de Formation Infirmière en Anesthésie-Réanimation, *Pont-à-Mousson, 2018*

« Monitoring hémodynamique »

« Utilisation des Vasopresseurs au bloc opératoire »

Collège Lorraine de Médecine d'Urgence, *Pont-à-Mousson, 2017*

« Prise en charge des Urgences aortiques aiguës »

Collège Lorraine de Médecine d'Urgence, *Pont-à-Mousson, 2014*

« Prééclampsie & éclampsie en Médecine d'Urgence »

■ Enseignement & Pédagogie

Diplôme d'Études Spécialisées en Anesthésie-Réanimation & Médecine Périoopératoire (DES AR-MPO)

Membre de la commission pédagogique locale et régionale du DES AR-MPO depuis 2018

Organisation et responsabilité du module UE 3 « Troubles métaboliques »

Organisation et co-responsabilité (Dr Novy) « Echographie en réanimation », Hôpital Virtuel de Lorraine (HVL), *Faculté de Médecine, Nancy*

Cours magistraux inter-région (8H/an)

« Tonicardiaques et Vasopresseurs », DES AR-MPO phase socle, depuis 2018

« Abords vasculaires et cathéters en épuration extra-rénale », DES AR-MPO 3^{ème} année 2017

« Monitoring hémodynamique », DES AR-MPO phase socle, depuis 2017

« Prise en charge du choc hémorragique », Séminaire UE2, depuis 2018

« Médicaments anti-thrombotiques », Séminaire UE2, depuis 2018

Jury de Mémoire du DES AR-MPO inter-région depuis 2018

Entretiens mi-stage des internes du service de Réanimation Chirurgicale

Mise en place de la Réforme du 3^{ème} cycle (R3C) et des ECOS au sein du service de la spécialité

Diplôme d'Études Spécialisées en Médecine d'Urgence (DES MU)

Cours magistraux

- « Syndrome aortique aigu », depuis 2018
- « Prééclampsie et éclampsie pour le médecin urgentiste », depuis 2019
- « Physiopathologie des états de choc », depuis 2019

Ecole Régionale des Infirmier(e)s Anesthésistes diplômés d'État du CHRU de Nancy (3H/an)

- « Urgence en SSPI : du diagnostic à la prise en charge »
- « Monitoring hémodynamique au bloc opératoire »
- « Troubles osmotiques »

Bootcamp chirurgie (1H/an)

- « Médecine périopératoire : questions, gestions et prescriptions », 2015, 2016

Cours aux infirmières de réanimation (niveau 1 et 2) (6H/an)

- « Choc septique : quelles nouveautés ? »
- « Choc hémorragique : recommandations pratiques »
- « Nouveaux modes ventilatoires »
- « Épuration extra-rénale en réanimation »

Formation continue des Infirmier(e)s Anesthésistes Diplômé(e)s d'État : FOCUS (2H/an)

- « One lung ventilation: what's new in 2020? »

Faculté de Médecine de Nancy (depuis 2014)

Enseignant certifié SIDES

Cours aux étudiants hospitaliers, FASM 2, et internes de spécialité du service (3H/an)

- « Prééclampsie et Éclampsie »
- « Syndrome occlusif »
- « Hémorragie digestive »

Encadrement de thèses, mémoires et jurys

Master 2 Recherche	2 soutenus, 2 futurs candidats
Mémoire de DES AR-MPO	2 soutenus, 2 en cours
Thèse de Médecine	3 soutenues, 5 en cours
Thèse d'Université	1 candidat

Master 2 Recherche

Le candidat a encadré depuis 2018, 2 étudiants en Médecine, DES AR-MPO sur la thématique de la perméabilité de la barrière vasculaire au cours des états de choc :

- **2018-2019 : Mr Thibaut BELVEYRE, Faculté de Médecine de Nancy :** « Évaluation du comportement de la barrière endothéliale dans un modèle murin de choc hémorragique non traumatique »

- **2019-2020 : Mme Claire LOUYOT**, *Faculté de Médecine de Besançon* : « Méthodes d'évaluation de la perméabilité vasculaire adaptées à la recherche expérimentale : laquelle choisir ? »

Mémoire de DES AR-MPO

Le candidat a encadré depuis 2016, 2 mémoires de DES AR-MPO soutenus:

- **2016 : Mme Annelise DRUOTON**, *Faculté de Médecine de Nancy* : « Analyse de la survenue d'une lymphopénie comme facteur de risque infectieux en postopératoire d'une chirurgie majeure »
- **2021 : Mr Pierre-Louis ROCQ**, *Faculté de Médecine de Nancy* : « Impact de l'utilisation de liste de tâches sur smartphone sur le flux de travail en réanimation : étude ICURTASK »

Thèse d'exercice en Médecine

Le candidat a été, depuis 2017, directeur de 3 thèses de Médecine dont 2 ont fait l'objet d'une publication dans une revue internationale à comité de relecture :

- **2018 : Mr Mokhtar MOKHTARI**, DES AR-MPO, *Faculté de Médecine de Nancy* : « Pneumopathies à *Stenotrophomonas maltophilia* en réanimation : épidémiologie, microbiologie et pronostic. Etude RETROSTENO »
- **2019 : Mme Laura CHENARD**, DES AR-MPO, *Faculté de Médecine de Nancy* : « Enquête de pratique concernant les modalités de prise en charge du choc anaphylactique en réanimation : étude rétrospective multicentrique française »
- **2020 : Mr Sylvain DEZAVELLE**, DES AR-MPO, *Faculté de Médecine de Nancy* : « Prise en charge des infections aortiques sur aorte native : Registre rétrospectif et pronostic des infections aortiques (RePia) »

Le candidat encadre 5 autres thèses de Médecine actuellement. Il a été membre de jury de 18 thèses d'exercice.

■ Activités pour la discipline

Membre du **groupe jeune de la SFAR** puis secrétaire (2014-2018)

Relecteur pour les revues internationales à comité de relecture : Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine (ACCPM), British Journal of Anaesthesia (BJA), Blood Transfusion, BMC Anesthesiology, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, Critical Care, European journal of Anaesthesiology (EJA), Intensive Care Medicine Experimental, Journal of Clinical Anesthesia, PlosOne, BMJ Case report

■ Activités hospitalières transversales

Développement de l'informatisation (prescription, surveillance et connectivité) au sein du service de réanimation chirurgicale Picard avec le système IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA), Philips et participation au déploiement dans les autres réanimations du CHRU de Nancy.

Organisation de **réunions de morbi-mortalité (RMM)** entre le département d'Anesthésie-Réanimation et les différents services de chirurgie : viscérale, thoracique, vasculaire et urologie.

Référent Anesthésie-réanimation des patients présentant une pathologie cardiovasculaire lourde ou avec une hypertension artérielle pulmonaire (en collaboration avec le service de Maladies Respiratoires) en péri-opératoire de chirurgie non-cardiaque.

Référent Anesthésie-réanimation pour « **SOS Aorte** » au CHRU de Nancy, parcours de soin rapide créé par le candidat en collaboration avec les spécialités chirurgicales cardio-vasculaires, pour les patients présentant des urgences aortiques.

Création, développement et structuration de l'unité d'accès vasculaire (UAV) au CHRU Nancy Brabois adulte

■ Collaborations scientifiques

Fondamentales et translationnelles :

Unité INSERM U1116, équipe 1 (Dr REGNAULT), Défaillance Cardiaque Aigue et Chronique (DCAC),

Faculté de Médecine de Nancy

Department of Translational Physiology (Pr INCE), Erasmus MC, University Medical Center, *Rotterdam, The Netherlands*

Grant Européen Académique et Industriel Eurostars 2021

Cliniques :

Participation à des projets de recherche clinique impliquant l'Anesthésie-Réanimation et les services chirurgicaux vasculaires (Pr MALIKOV) et digestifs (Prs AYAV et GERMAIN) au sein du CHRU de Nancy

Institute of Intensive Care Medicine (Dr HILTY), University Hospital of Zurich, *Zürich, Switzerland*

Membre de différents réseaux en recherche clinique : SFAR, ESA, ESICM

■ Protocoles de recherche clinique

Le candidat participe activement à la recherche clinique en Anesthésie et en Réanimation (essai cliniques, études épidémiologiques, observationnelles ou interventionnelles) en tant qu'investigateur principal ou local pour des études multicentriques Françaises ou Européennes

Année	Titre, rôle	Statut publication
2021	CANREO-PMO , Potassium Canrenoate in Brain-dead Organ Donors: Randomized Controlled Clinical Trial (Dr GUERCI), NCT04714710 <i>Investigateur principal</i>	En cours de mise en place
	EPIS-AKI , Observational Study To Evaluate The Epidemiology Of Surgical-Induced Acute Kidney Injury, NCT04165369 <i>Investigateur principal local</i>	En cours de mise en place

	SQUEEZE , Postoperative vasopressor usage: a prospective international observational study, NCT03805230 <i>Investigateur principal local</i>	En cours de recrutement
2020	RISC-19-ICU , Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort (Dr HILTY) <i>Investigateur associé</i>	Publié. Eclinicalmedicine 2020; 25:100449
2019	PNEUMOCARE , Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial (Pr ROQUILLY), NCT03348579 <i>Investigateur associé</i>	Publié. Clin Infect Dis 2020 doi:10.1093/cid/ciaa1441
	ANAPHYLASHOCK , Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study (Dr GUERCI), NCT04290507 <i>Investigateur principal</i>	Publié. Brit J Anaesth 2020; 125:1025–33
	RELASTANCE , Fluid Responsiveness and Arterial ELASTANCE in Patients With Septic Shock or After Aortic Surgery (Dr GUERCI), NCT04388267 <i>Investigateur principal</i>	En cours de recrutement
	EXTUB-OBESE , Non-invasive Ventilation Following Extubation (Prophylactic) to Prevent Extubation Failure in Critically Obese Patients (Pr JABER), NCT04014920 <i>Investigateur associé</i>	En cours de recrutement
	ANGIOCHOLREA , Prognostic factors associated with six month mortality of critically ill elderly patients admitted to the intensive care unit with severe acute cholangitis (Dr NOVY), NCT03831529 <i>Investigateur associé</i>	Publié. HPB 2021; 23:459–67
2018	SPAC , Serum and peritoneal exudate concentrations after high doses of b-lactams in critically ill patients with severe intra-abdominal infections: an observational prospective study (Dr NOVY), NCT03310606 <i>Investigateur associé</i>	Publié. J Antimicrob Chemoth 2019; 75:156–61

	RETROSTENO , Outcomes of Stenotrophomonas maltophilia hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study (Drs GUERCI & BOUGLÉ), NCT03506191 <i>Investigateur principal</i>	Publié. Crit Care 2019; 23:371
2017	MOTANA , Study protocol to investigate motor cerebral activity during a propofol sedation (Pr MEISTELMAN & Dr GUERCI), NCT03362775 <i>Investigateur principal</i>	Publié. Trials 2019; 20:534
	CEFOBAR , Antibiotic prophylaxis with high-dose cefoxitin in bariatric surgery: an observational prospective single center study (Dr NOVY), NCT03306290 <i>Investigateur associé</i>	Publié. Antimicrob Agents Ch 2019; 63
2015	PEACE Trial , Prevalence Of Acute And Chronic Kidney Disease Treated By Renal Replacement Therapy In The Icu Environment (Dr HOSTE), NCT02341885 <i>Investigateur associé</i>	Non publié
	NEMO , Urine sodium concentration to predict fluid responsiveness in oliguric ICU patients: a prospective multicenter observational study (Pr LEGRAND) <i>Investigateur associé</i>	Publié. Crit Care 2016; 20:165
	EIPAN , EPidural analgesia and PANcreatitis (Dr JABAUDON), NCT02126332 <i>Investigateur associé</i>	Publié. Crit Care Med 2018; 46:e198–205
	WIN IN WEAN , Treatment Strategy in Patients With High-risk of Postextubation Distress in ICU Based on a Lung Ultrasound Score Versus Standard Strategy (Pr CONSTANTIN), NCT02123940 <i>Investigateur associé</i>	Non publié
2014	ESMOSEPSIS , Esmolol Effects on Heart and Inflammation in Septic Shock (Pr LEVY), NCT02068287 <i>Investigateur associé</i>	Publié. Crit Care 2021; 25:21
	Pupillary Reflex Measurement to Guide Intraoperative Analgesia During Laparoscopic Surgery (Dr GUERCI), NCT02116868 <i>Investigateur principal</i>	Accepté. Eur J Anaesth 2021 <i>in press</i>

Continuous Pre-uterine Wound Infiltration Versus En cours de soumission
Intrathecal Morphine for Postoperative Analgesia After
Cesarean Section (Dr VIAL & GUERCI), **NCT02279628**
Investigateur principal

2013 Low-dose neostigmine to antagonise shallow atracurium Publié. Eur J Anaesth 2013;
neuromuscular block during inhalational anaesthesia (Pr 30:594–8
FUCHS-BUDER), **EudraCT 2009 - 018214-19**

Implications universitaires

Au cours de ses études médicales, le candidat s'est investi au sein de la Faculté de Médecine de l'Université de Lorraine :

- 2018- Assesseur à la Vie Faculaire, *Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine*
- 2007–2008 Président de l'association Externat et Conférence Nancéiennes, *Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine*
- 2004–2007 Webmaster du site et secrétaire de l'association « Tutorat Médecine Nancy », *Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine*

Docimologie

Rédaction de dossiers cliniques, questions isolées (SIDES) dans le module « Urgences et thérapeutiques »
Création d'examens cliniques objectifs et structurés (ECOS)

Corrections d'épreuves et surveillance d'examens à la *Faculté de Médecine de Nancy*

III. SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE RECHERCHE

Les travaux de recherche du candidat s'articulent autour de plusieurs thèmes en lien avec son parcours et son activité partagée entre Anesthésiologie, Réanimation et Médecine péri-opératoire (AR-MPO). Sur le plan clinique, les axes de recherches sont marqués par les différentes thématiques de la spécialité AR-MPO mais aussi par son parcours hospitalier, incluant l'anesthésie obstétricale et l'analgésie péri-opératoire. L'assistanat en Réanimation chirurgicale a favorisé les travaux centrés sur la dysfonction microcirculatoire et la défaillance d'organe comme l'insuffisance rénale aigue péri-opératoire et les états infectieux.

En parallèle, le candidat a poursuivi des travaux fondamentaux sur sa thématique principale, les dysfonctions microcirculatoires et de la barrière vasculaire au cours des états de choc. Le candidat s'est intéressé également aux nouvelles thérapeutiques permettant de limiter les phénomènes d'ischémie-reperfusion notamment au niveau du rein en améliorant son oxygénation.

Dans ce mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches, le candidat déroulera ces différentes thématiques, et exposera les activités d'encadrement et les projets de recherche scientifiques sur les dix prochaines années.

A. Dysfonction microcirculatoire en état critique : mieux analyser pour mieux traiter

1. Le rôle central de la microcirculation

La microcirculation est un élément fondamental constitutif des Humains et des mammifères terrestres. Elle est constituée d'un réseau hétérogène et complexe comprenant les artérioles, les capillaires et les veinules mais également les lymphatiques. Les principales fonctions de la microcirculation sont d'assurer la délivrance en oxygène aux tissus et cellules tout en y apportant les nutriments nécessaires et en éliminant la production de dioxyde de carbone résultant du métabolisme cellulaire [1].

Les mécanismes de régulation contrôlant le flux microcirculatoire et la perfusion sont divers, redondants et élaborés. La régulation du débit vers et dans la microcirculation est déterminée par: (i) au niveau systémique, la pression de perfusion des organes, le débit de la pompe cardiaque et (ii) à l'échelle microscopique par les réponses myogéniques au débit (déformation et stress), la demande métabolique et équilibre acide / base (niveaux locaux d'O₂, CO₂, H⁺ et lactate) et réponses neurohormonales. Le flux sanguin microcirculatoire est régulé des mécanismes autocrines et paracrines pour répondre à la demande métabolique, principalement les besoins en oxygène des cellules. Ainsi, le niveau d'oxygène microcirculatoire est d'une importance critique [2].

D'un point de vue pragmatique, la structure de la microcirculation comprend trois composants majeurs : le contenant défini par les différentes couches de la paroi vasculaire, le contenu représentant le plasma en circulation et les éléments figurés du sang et le tissu environnant extraluminal. Ainsi, l'évaluation multiparamétrique de la microcirculation et de ses altérations est devenue au fil des années indispensable pour en comprendre les différents aspects et les thérapeutiques à mettre en œuvre pour tenter d'en prévenir ou réverser les dommages [3].

En contexte critique, la microcirculation peut être altérée. La plupart des patients admis en réanimation présente au moins une dysfonction d'organe. Ces dysfonctions peuvent être isolées ou multiples et évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital du patient à très court terme. Le rein, est l'un des organes les plus sensibles à ces lésions microcirculatoires, notamment en cas de choc circulatoire, ou dans des conditions d'ischémie / reperfusion, conduisant à une insuffisance rénale aiguë, cause majeure de mortalité et de morbidité chez les patients gravement malades.

La microcirculation a, depuis une vingtaine d'années, été identifiée comme un acteur majeur de la dysfonction d'organe au cours des états de choc, notamment septique, mais pas uniquement. L'évaluation multiparamétrique de la microcirculation et de ses altérations est devenue indispensable pour en comprendre les différents aspects et les thérapeutiques à mettre en œuvre [4–6]. Les travaux de recherche translationnelle du candidat l'ont poussé à explorer les différentes approches diagnostiques des altérations microcirculatoires à travers différents modèles et d'envisager diverses thérapeutiques, avec pour principal objectif de limiter l'insuffisance rénale aiguë.

a) Importance de la viscosité plasmatique

En 2011, au cours de son Master 2 Recherche en Bio Ingénierie, Médicaments et Ciblage (BIMC) encadré par les Professeurs **Dan Longrois** (AP-HP, Hôpital Bichat - Claude Bernard, Inserm

U1148) et **Patrick Menu** (UMR 7365 – Université Lorraine), le candidat a étudié l'hémorhéologie, et plus particulièrement à l'évolution de la viscosité plasmatique au cours de la réanimation volémique des états de choc hémorragiques. En effet, dans les années 2000, un concept physiologique proposé par le Pr Marcos Intaglietta de l'University of California San Diego, suggérait que l'administration de solutés de haute viscosité, indépendamment leur pouvoir de transport en oxygène et de leur pression oncotique, pouvaient maintenir une densité capillaire fonctionnelle même en cas d'hémodilution extrême lors de la réanimation des états de choc hémorragique [7].

Cette hypothèse, en association avec le concept de réanimation à volume restreint (« *low-volume resuscitation* » [8]) dans le choc hémorragique a été approfondie au cours de son Master 2 recherche. Après avoir obtenu son diplôme d'expérimentation animale auprès de la Faculté de Pharmacie de Nancy, le candidat a conceptualisé une étude animale sur cette thématique. Dans un modèle de choc hémorragique chez le porc, réalisé à l'École de Chirurgie de la Faculté de Médecine de Nancy, le candidat a testé 2 stratégies de réanimation liquidienne utilisées en pratique clinique ; l'une classique avec du cristalloïde (Ringer Lactate), à large volume et faible viscosité versus un colloïde synthétique, le plus visqueux disponible sur le marché (hydroxyéthyl amidon) à volume restreint. De façon intéressante, l'objectif de réanimation n'était pas la pression artérielle moyenne mais la restauration d'un débit cardiaque. En dépit d'un volume 6 fois moins important de colloïde à haute viscosité, la viscosité plasmatique diminuait, les paramètres microcirculatoires et l'oxygénation tissulaire étaient similaires et ce quel que soit le type de réanimation liquidienne utilisé [9]. Ces résultats, allant à l'encontre du courant de pensée de l'époque, montraient l'absence de bénéfice de l'utilisation de colloïdes pour la réanimation de l'état de choc hémorragique. En 2013, l'Agence Européenne du Médicament suspendait l'utilisation des hydroxyéthyl amidons d'abord dans la réanimation des états de choc septique puis généralisait l'interdiction d'utilisation en 2018, principalement sur l'argumentaire d'absence de bénéfice clinique et du risque associé d'insuffisance rénale aiguë [10].

Publication

9. **Guerci P**, Tran N, Menu P, Losser M-R, Meistelman C, Longrois D. Impact of fluid resuscitation with hypertonic-hydroxyethyl starch versus lactated ringer on hemorheology and microcirculation in hemorrhagic shock. Clin Hemorheol Micro. 2014;56(4):301–17.

Ces premiers pas dans le domaine de la recherche expérimentale ont conduit le candidat à approfondir sur l'analyse de la microcirculation ainsi que sur les différentes altérations qu'elle subit au cours des états critiques. C'est au cours du congrès de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) qui se tenait à Barcelone en 2014 que le candidat eut l'opportunité de rencontrer le Professeur **Can Ince** alors directeur du Department of Translational Physiology à l'University of Amsterdam (UvA), Amsterdam, Pays-Bas. Cette entrevue eu lieu grâce au Professeur **Marie-Reine Losser**, chef de service de l'Anesthésie-Réanimation au CHRU de Nancy-Brabois. Le Professeur Ince est une référence internationale dans le domaine de la microcirculation, notamment chez les patients en état critique et des dysfonctions d'organe en particulier l'insuffisance rénale aiguë. En 2016, à l'issue de son Assistanat d'une durée de 2 ans en AR-MPO au sein du CHRU de Nancy Brabois, le candidat s'est inscrit en thèse d'Université. C'est dans ce cadre que le candidat a réalisé une mobilité à l'étranger de 18 mois dans le Department of Translational Physiology, Amsterdam, Pays-Bas. D'ailleurs, sa thèse d'Université a été réalisée en co-tutelle entre l'Université de Lorraine (UL), Nancy, France et l'University

of Amsterdam (UvA), Pays-Bas. Cette mobilité a été validé par la section 48-01, Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-opératoire, du Conseil National des Universités.

b) Contribution du glycocalyx à la barrière vasculaire

Les travaux menés à Amsterdam, se sont d'abord concentrés sur la barrière vasculaire au niveau microcirculatoire. Le glycocalyx est une couche mince, apparentée à un gel, formé de glycosaminoglycanes, tapissant la surface luminale des cellules endothéliales vasculaires. Outre le fait de protéger les cellules endothéliales et d'abriter des récepteurs transmembranaires, il assure diverses fonctions notamment de mécanotransduction capable d'apprécier le flux sanguin (« shear stress »), d'anticoagulation et limite les interactions avec les éléments figurés du sang en état physiologique [11]. Le glycocalyx jouerait également un rôle dans la perméabilité vasculaire. En revanche, le niveau de contribution de cet élément dans la perméabilité de la barrière vasculaire et notamment aux cours des agressions aiguës ou des états de choc est mal connu. Certaines équipes revisitent le principe de Starling, expliquant les mécanismes de perméabilité vasculaire, en allouant au glycocalyx une place fondamentale [12].

Le candidat a alors conceptualisé deux études animales expérimentales sur des rats pour évaluer la perméabilité de la barrière vasculaire à l'aide de traceurs fluorescents et de microscopie intravitale dans un modèle de choc hémorragique et d'hémodilution extrême. L'originalité de ces études résidait dans l'utilisation de traceurs fluorescents avec des longueurs d'onde d'excitation et d'émission différentes, couplés à des molécules de poids moléculaire différent. L'intérêt était de pouvoir analyser la concentration de ces traceurs au niveau plasmatique et d'établir leur décroissance quantitative de façon simultanée. Ainsi, plus la perméabilité de la barrière vasculaire était importante plus la vitesse de décroissance des traceurs au niveau plasmatique était élevée. Les résultats principaux de ces études montraient qu'il existait bien une dégradation du glycocalyx au cours de l'état de choc hémorragique et de l'hémodilution sévère contribuant au phénomène de « *vascular hyporesponsiveness* ». Cependant, cette dégradation n'était pas suffisante dans ces modèles pour altérer significativement la perméabilité de la barrière vasculaire [13,14]. En conclusion, il existe manifestement une gradation dans les dommages de la barrière vasculaire, et la seule analyse des produits de dégradation du glycocalyx dans le plasma est insuffisante pour attester des lésions et évaluer l'hyperperméabilité vasculaire. Le candidat a poursuivi ses travaux sur la barrière vasculaire en encadrant 2 étudiants en Master 2 Recherche entre 2018 et 2020 à l'unité INSERM U1116 de la Faculté de Médecine de Nancy (détaillé ci-dessous) avec pour objectif d'établir une cartographie lésionnelle multiparamétrique des atteintes de la barrière vasculaire au cours des états de choc.

Publications

13. **Guerci P**, Ergin B, Uz Z, Ince Y, Westphal M, Heger M, Ince C. Glycocalyx Degradation Is Independent of Vascular Barrier Permeability Increase in Nontraumatic Hemorrhagic Shock in Rats. *Anesthesia Analgesia*. 2019;129(2):598–607.

14. Ergin B, **Guerci P**, Uz Z, Westphal M, Ince Y, Hilty M, Ince C. Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. *J Clin Transl Res*. 2020;5(5):243–52.

2. L'architecture particulière de la microcirculation rénale

Le rein possède une architecture microcirculatoire particulièrement complexe ce qui le rend, par essence, sensible aux agressions inflammatoires, à l'hypoxie et aux lésions d'ischémie/reperfusion. Deux travaux de recherche clinique du candidat portaient sur l'insuffisance rénale aiguë périopératoire, avec plus précisément l'évaluation de 2 paramètres biologiques ; (i) la natriurèse afin d'évaluer la réponse rénale au remplissage vasculaire de patients de soins critiques présentant une oligurie et (ii) la mesure précoce du *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) urinaire en post opératoire immédiat de chirurgie aortique pour prédire le risque d'insuffisance rénale aiguë. Alors que la natriurèse n'était pas identifiée comme un bon paramètre de la réponse cardiaque et rénale au remplissage vasculaire chez les patients oliguriques [15], le dosage du NGAL urinaire en postopératoire immédiat (H+2) de chirurgie aortique prédisait de façon satisfaisant la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et d'une excellente manière le recours à une épuration extra-rénale avec une aire sous la courbe ROC à 0.96, intervalle de confiance 95% (0.90–1.0) [16]. Bien que ces résultats étaient intéressants sur le plan clinique, mieux appréhender les modifications microcirculatoires rénales survenant au cours des états critiques était indispensable. C'est au cours de sa mobilité à l'étranger que le candidat a investigué les différentes composantes des altérations microcirculatoires et notamment au niveau rénal.

Le Professeur Ince a confié au candidat la rédaction de deux articles de revue de la littérature autour de l'architecture de la microcirculation rénale, de ses déterminants et régulateurs en conditions physiologique et dans le cadre du sepsis [17,18]. Une des thématiques approfondies par le candidat au cours de sa recherche fondamentale, est le rôle de l'hypoxie microcirculatoire dans la survenue de l'insuffisance rénale aiguë lors des états de choc et comment elle peut être modulée.

Publications

15. Legrand M, Cam BL, Perbet S, Roger C, Darmon M, **Guerci P**, Ferry A, Maurel V, Soussi S, Constantin J-M, Gayat E, Lefrant J-Y, Leone M, network support of the A. Urine sodium concentration to predict fluid responsiveness in oliguric ICU patients: a prospective multicenter observational study. *Crit Care*. 2016;20(1):165.
 16. **Guerci P**, Claudot J-L, Novy E, Settembre N, Lalot J-M, Losser M-R. Immediate postoperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict acute kidney injury after major open abdominal aortic surgery: A prospective observational study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017 Oct 12;37(4):327–34.
 17. **Guerci P**, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Sep;31(3):315–29.
 18. **Guerci P**, Ince C. Endothelial Dysfunction of the Kidney in Sepsis. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology*. 2019. p. 518-524.e3.
-

3. L'hypoxie microcirculatoire dans l'insuffisance rénale aigüe

a) Mesure non-invasive de l'oxygénation microcirculatoire

L'hypoxie rénale joue un rôle majeur dans la survenue de l'insuffisance rénale aigüe. L'étiologie de cette hypoxie microcirculatoire est variable et il est indispensable d'en comprendre les mécanismes physiopathologiques pour tenter d'apporter la thérapeutique la mieux adaptée. Cependant, mesurer l'oxygénation microcirculatoire sans traumatiser l'architecture tissulaire, par exemple secondairement à l'insertion d'électrode, en particulier au niveau rénal, est un défi technologique. Dans le Département of Translational Physiology, le candidat a participé au développement et à la mise au point d'un phosphorimètre à LED (*Light-Emitting Diode*) (Fig. 1) [19]. Cet appareil permet de mesurer la décroissance de phosphorescence d'une molécule biocompatible injectée en intraveineux, le palladium(II)meso-tetra(4-carboxyphenyl)-porphyrin (Pd-TCCP), excitée à l'aide d'un flash lumineux. La vitesse de décroissance de la phosphorescence (« *quenching* ») émise par la molécule après son excitation est directement proportionnelle à la quantité d'oxygène dans le milieu, selon la loi de Stern-Volmer. En outre, cet appareil permet de mesurer l'oxygénation microcirculatoire de façon non-invasive dans n'importe quel tissu ou organe dont la surface est exposée (sans le pénétrer), du moment que la molécule phosphorescente y est présente. Les différentes longueurs d'onde (jusqu'à 4 disponibles) permettent de mesurer une concentration d'oxygène dans la microcirculation à des profondeurs différentes dans le tissu par exemple dans la médulla et le cortex rénal, en utilisant 2 molécules phosphorescentes différentes (avec des longueurs d'onde d'excitation sans chevauchement) [19]. Cette technologie a été utilisée dans les travaux expérimentaux ultérieurs du candidat portant sur la microcirculation rénale.

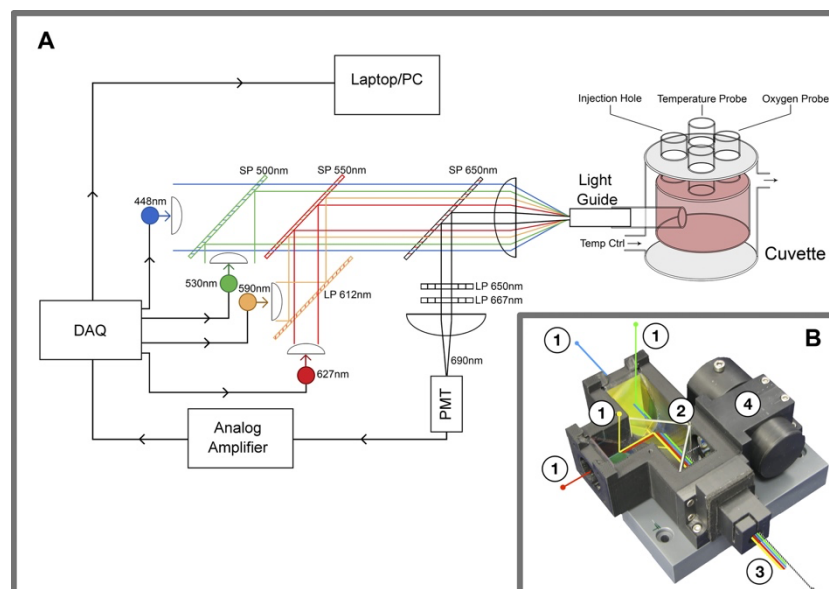


Figure 1. Diagramme du phosphorimètre à LED développé. D'après Guerçi et al. [19].

Publication

19. Guerçi P, Ince Y, Heeman P, Faber D, Ergin B, Ince C. A LED-based phosphorimeter for measurement of microcirculatory oxygen pressure. J Appl Physiol. 2017 Feb 1;122(2):307-16.

b) Traitements actuels améliorant l'oxygénation microcirculatoire rénale

Observer une hypoxie microcirculatoire rénale était un préambule indispensable pour comprendre les altérations survenant au cours des états de choc. Au cours de sa Thèse d'Université, le candidat a envisagé diverses thérapeutiques ayant un potentiel impact sur l'oxygénation rénale afin de limiter la survenue d'une insuffisance rénale au cours des états de choc hémorragique et septique dans des modèles murins. Parmi les thérapeutiques étudiées, différentes solutions balancées utilisées en pratique clinique ont été investiguées, en comparaison au classique sérum salé isotonique à 0,9% dit « sérum physiologique ». Les solutions balancées sont composées d'anions, considérés comme des précurseurs du bicarbonate, qui assurent un rôle de tampon après métabolisation. La problématique investiguée dans cette étude animale murine était de déterminer l'importance du rôle du foie dans le métabolisme des différents anions (lactate, acétate, malate, gluconate) composant ces solutés et leur effet sur le tamponnement du pH sanguin et les conséquences en termes d'oxygénation microcirculatoire rénale. Pour ce faire, nous avons évalué les pouvoirs tampons et mesuré les différents anions au niveau plasmatique et urinaire. Les animaux (rats) étaient soumis à un état de choc hémorragique en présence ou non d'une hépatectomie partielle (~70%) dont le but était de simuler une dysfonction hépatique sévère [20]. Au total, les solutés balancés contenant de l'acétate et du gluconate étaient plus efficaces pour tamponner le pH que ceux n'en contenant pas car leur métabolisation s'effectue principalement dans les muscles, non pas dans le foie. Le sérum salé isotonique était le soluté le moins adapté. En revanche, aucune différence significative sur l'oxygénation microcirculatoire rénale n'était observée entre les différents solutés. Aucun soluté ne restaurait cependant une oxygénation microcirculatoire rénale comparable à celle du groupe contrôle [20].

L'inflammation et l'hypoxie tissulaire sont deux mécanismes souvent intriqués au cours des états de choc septiques. Afin d'investiguer plus en profondeur le rôle de l'inflammation dans la survenue d'une hypoxie microcirculatoire rénale, nous avons étudié dans un modèle de choc endotoxinique chez le rat, l'effet de la N-Acétylcystéine (NAC) comme modulateur de l'inflammation rénale. En effet, la NAC est un acide aminé non essentiel, qui stimule la production de glutathion, un antioxydant qui a fait l'objet de plusieurs d'études dans la prévention de l'insuffisance rénale aigüe. En outre, des travaux ont rapporté des effets bénéfiques sur le flux sanguin microcirculatoire. Dans ce modèle endotoxinique, l'ajout de NAC à l'expansion volémique améliorait l'oxygénation microcirculatoire rénale, la délivrance en oxygène au niveau rénal et l'extraction d'oxygène ($p < 0,05$) [21]. De plus, les coupes histologiques rénales montraient une diminution des biomarqueurs pro-inflammatoires et de stress oxydatif (malondialdéhyde, monoxyde d'azote, NGAL, liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)) ainsi que des dommages tissulaires chez les animaux ayant été exposé au NAC [21].

Publications

20. Ergin B, Kapucu A, **Guerci P**, Ince C. The role of bicarbonate precursors in balanced fluids during haemorrhagic shock with and without compromised liver function. *Br J Anaesth.* 2016 Oct;117(4):521–8.

21. Ergin B, **Guerci P**, Zafrani L, Nocken F, Kandil A, Gurel-Gurevin E, Demirci-Tansel C, Ince C. Effects of N-acetylcysteine (NAC) supplementation in resuscitation fluids on renal microcirculatory

c) *De nouveaux transporteurs d'oxygène*

L'idée d'augmenter l'apport d'oxygène microcirculatoire par l'intermédiaire de transporteurs d'oxygène autres que l'hémoglobine contenue dans les globules rouges n'est pas nouvelle. Depuis plus de 30 ans, de nombreux composés chimiques (perfluorocarbones), hémoglobines cellulaires ou extracellulaires, de composés de synthèse ont vu le jour et ont été évalués dans des modèles précliniques. Seuls, un nombre restreint d'entre eux ont été produits et utilisés à l'échelle clinique. Cependant, l'apparition d'effets secondaires cliniquement relevant ont conduit à l'arrêt du développement de la commercialisation de la plupart de ces molécules.

De nouveaux transporteurs, associant des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires et dénués d'effets secondaires ont été développés depuis. L'utilisation de ces transporteurs d'oxygène a fait l'objet d'une réponse à un appel à projets de la *Dutch Kidney Foundation* (« grant ») par le candidat. Le projet a été retenu et un financement de 100 k€. Parmi ceux-ci, 2 nouveaux transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine ont retenu notre attention.

Le premier, est une hémoglobine extracellulaire géante extraite d'un ver marin, *Arenicola marina*. Les propriétés physico-chimiques de ce composé étaient extrêmement intéressantes pour la réanimation microcirculatoire, du moins sur la fiche technique [22,23]. Les premiers résultats expérimentaux obtenus étaient en défaveur de l'utilisation de cette hémoglobine pour la réanimation de l'état de choc hémorragique mais également pour le choc endotoxinique. L'oxygénation microcirculatoire rénale s'en trouvait même aggravée comparativement à la réanimation classique. Suite à un conflit scientifique sur l'interprétation des résultats avec le Président Directeur Général de cette société de biotechnologie, la collaboration s'arrêterait. Malheureusement, les résultats expérimentaux ne pouvaient être publiés du fait d'une clause de confidentialité et d'un accord de non-divulgateur.

Le second transporteur d'oxygène est une carboxyhémoglobine pégylée (PEGHbCO) d'origine bovine [24]. Outre sa toxicité connue lorsqu'il est en excès, le monoxyde de carbone (CO) possède, paradoxalement, plusieurs actions bénéfiques : vasodilatateur, anti-inflammatoire, prévention des lésions d'ischémie-reperfusion, et préconditionnant du système immunitaire [25,26]. A l'état basal, le corps humain en produit une faible quantité. Après administration intraveineuse de la PEGHbCO, le CO est progressivement libéré dans la microcirculation et l'hémoglobine libre peut alors transporter de l'oxygène. Nous avons testé l'efficacité de cette molécule dans nos modèles de choc hémorragique et endotoxinique en analysant les effets sur l'oxygénation microcirculatoire rénal et sur la microcirculation musculaire. Dans le modèle de choc hémorragique, bien que la PEGHbCO ne restaurait pas l'oxygénation microcirculatoire rénale à niveau comparable à celui d'une transfusion sanguine (même partielle), les marqueurs de lésions histologiques rénale étaient amoindris comparativement à un autre soluté d'expansion volémique de type colloïde (hydroxyéthyl amidon) [27]. Dans ce modèle, la PEGHbCo exerçait un effet d'expansion volémique, de modulateur des lésions d'ischémie/reperfusion mais avec un effet modeste en termes de transport d'oxygène. Il pourrait constituer une alternative intéressante en l'absence de transfusion de culots érythrocytaire disponibles. Dans le modèle endotoxinique, les effets bénéfiques étaient notamment plus marqués.

En effet, outre le fait d'augmenter l'oxygénation microcirculatoire rénale, la PEGHbCO restaurait des paramètres microcirculatoires au niveau des muscles striés avec un volume administré limité [28]. Enfin, contrairement à la réanimation volémique classique, l'utilisation d'un vasopresseur de type noradrénaline n'apportait pas de bénéfice supplémentaire lorsqu'il était utilisé avec la PEGHbCO.

En conclusion, de nouveaux types de solutés d'expansion volémique associant 3 propriétés ; pouvoir d'expansion volémique, transport d'O₂, et modulation de l'inflammation sont souhaitables pour les développements et les essais cliniques futurs. Le candidat poursuivra des recherches expérimentales dans ce sens.

Publications

27. **Guerci P**, Ergin B, Kapucu A, Hilty MP, Jubin R, Bakker J, Ince C. Effect of Polyethylene-glycolated Carboxyhemoglobin on Renal Microcirculation in a Rat Model of Hemorrhagic Shock. *Anesthesiology*. 2019;131(5):1110–24.

28. **Guerci P**, Ergin B, Kandil A, Ince Y, Heeman P, Hilty MP, Bakker J, Ince C. Resuscitation with PEGylated carboxyhemoglobin preserves renal cortical oxygenation and improves skeletal muscle microcirculatory flow during endotoxemia. *Am J Physiol-renal*. 2020;318(5):F1271–83.

4. Analyse de la microcirculation par vidéomicroscopie intravitale portable

L'analyse de la microcirculation peut être effectuée à l'aide d'un vidéomicroscope intravital portable aussi bien au lit du patient (dans la région sublinguale) qu'en expérimental en exposant le tissu d'intérêt à l'exception de la peau (**Fig. 2**). Le microscope portable (Cytocam®, Braedius, Huizen, Pays-Bas) utilisé dans les travaux expérimentaux et cliniques réalisés par le candidat ou en collaboration, utilise le principe de l'*incident-dark field illumination* [29]. Brièvement, le tissu d'intérêt est illuminé par une lumière verte produite par des LEDs de telle sorte que le « fond » se détache des éléments plus superficiels. Les globules rouges absorbent la lumière verte et apparaissent en contraste noir de même que les parois vasculaires. Les paramètres microcirculatoires sont évalués sur les clips vidéo d'une durée générale de 4s (**Fig. 2**). La problématique essentielle est, bien entendu, l'analyse même des données contenues dans ces clips vidéo qui est extrêmement chronophage, opérateur-dépendant, dépendant de la qualité d'acquisition, et de la stabilisation de l'image.

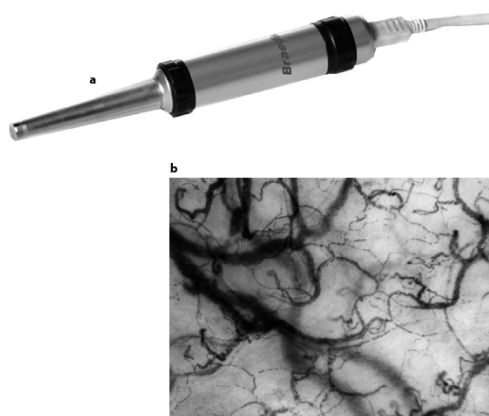


Figure 2A. Microscope intravital portable utilisant la technologie *incident-dark field illumination*

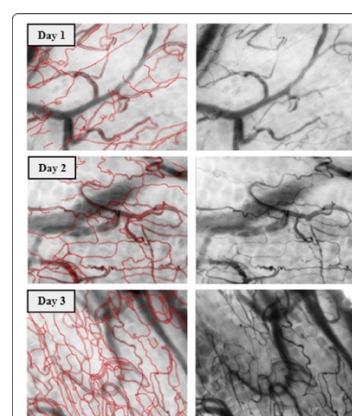


Figure 2B. Exemple d'analyse de clips vidéo. Les capillaires sont tracés manuellement et le flux de globule rouge est codifié pour chaque capillaire

d) Automatisation de l'identification des leucocytes au sein de la microcirculation

Les leucocytes sont des éléments figurés indispensables du sang, pouvant être individualisés en microscopie intravitale. Les examiner directement dans la microcirculation permet d'en déterminer le nombre et surtout leur statut d'activation. Alors que nous ne sommes qu'au balbutiement des informations qui pourront être apportées par ces observations, la méthodologie d'analyse et de compte de ces leucocytes n'était jusqu'alors, pas établie. Au cours d'une étude réalisée en chirurgie cardiaque, les vidéos clips de 20 patients ont été analysés afin de déterminer une méthodologie reproductible de dénombrement de leucocytes au sein du flux de globules rouges circulant dans les capillaires [30]. L'utilisation du diagramme espace-temps permettait d'identifier de façon fiable et automatisée le nombre de leucocytes ainsi que leur statut (rolling versus non-rolling) en comparaison à la méthode manuelle fastidieuse [30]. Cette nouvelle étape de validation méthodologique, ouvrait la perspective d'une analyse de plus en plus automatisée de vidéo clips de la microcirculation.

Publication

30. Uz Z, Gulik TM van, Aydemirli MD, **Guerci P**, Ince Y, Cuppen D, Ergin B, Aksu U, Mol BA de, Ince C. Identification and quantification of human microcirculatory leukocytes using handheld video microscopes at the bedside. *J Appl Physiol*. 2018 Mar 8;124(6):1550–7.

e) Analyse automatisée de la microcirculation

Eu égard à la lourdeur et au temps consacré à l'analyse des clips vidéo obtenus mais également à l'impossibilité d'obtenir des paramètres microcirculatoires (valeurs chiffrées) en temps réel, il apparaissait de plus en plus indispensable de créer un processus d'analyse de vidéo automatisé avec des algorithmes basés sur une certaine forme d'intelligence artificielle. En collaboration avec le Dr Matthias P. HILTY (Zurich, Suisse), un software d'analyse dénommé MicroTools, a été construit à l'aide d'*OpenCV* (computeur vision, <https://opencv.org>) codé en C++, développé et validé, prenant en compte des critères pré-analytiques de qualité d'acquisition, de stabilisation d'image, de type de tissu étudié et s'affranchissant des variabilités inter et intra-opérateurs [31] (**Fig. 3**). L'algorithme de MicroTools a été publié dans *Nature Communications Biology* et a été validé dans des modèles expérimentaux porcins comme en clinique humaine contre l'analyse manuelle de référence [31]. Nous avons démontré les variations de vélocité microcirculatoire des globules rouges, et notamment l'hétérogénéité de répartition de ces vitesses dans des modèles septiques (**Fig. 4**).

Forts du développement de MicroTools, nous avons élargi sa validation externe à l'aide d'une base de données commune internationale de 1526 vidéo clips acquis chez des patients en état critique. Ces clips avaient été analysés manuellement et mis à la disposition par d'autres chercheurs utilisant cette technologie. L'algorithme de MicroTools permettait d'identifier les anomalies microcirculatoires observées dans différents types de choc mais également l'impact d'une thérapeutique : administration de nitroglycérine, support d'assistance cardiaque [32].

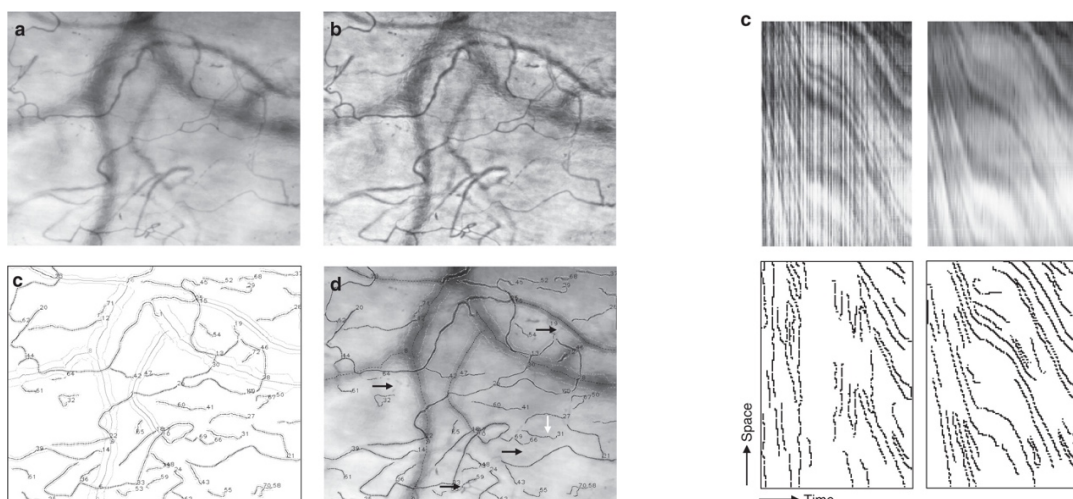


Figure 3A. Analyse automatisée de la microcirculation avec reconnaissance des capillaires d'intérêt et détournement des vaisseaux

Figure 3B. Algorithme de stabilisation d'image permettant un meilleur tracking des vitesses des globules rouges analysé en diagramme espace-temps [31]

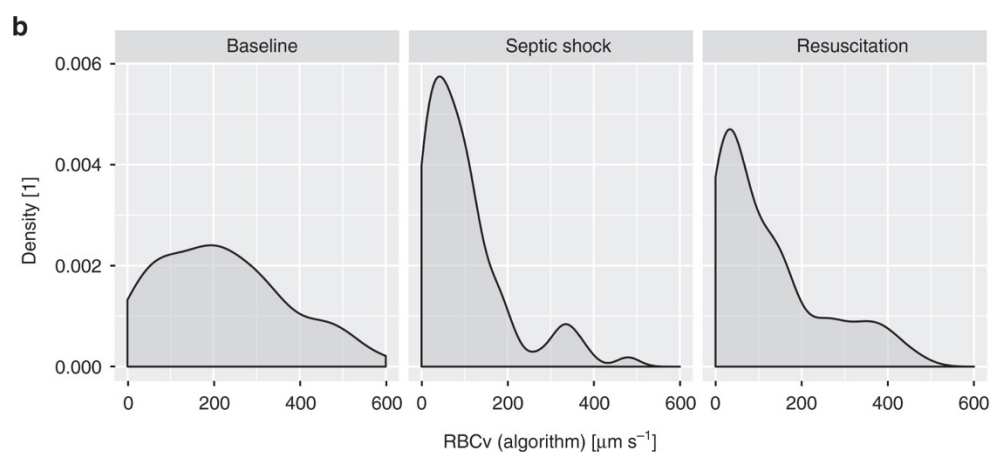


Figure 4. Hétérogénéité des vitesses des globules rouges transitant dans les capillaires, induite par le choc septique avec effet de la réanimation

Le développement de MicroTools ouvre de nouvelles perspectives avec une analyse simplifiée et en temps réel de la microcirculation. L'impact de différentes stratégies thérapeutiques peut ainsi être évalué au lit du patient en temps réel sans repasser par l'analyse à posteriori des vidéos acquises. Ainsi,

Publications

31. Hilty MP, **Guerri P**, Ince Y, Toraman F, Ince C. MicroTools enables automated quantification of capillary density and red blood cell velocity in handheld vital microscopy. Commun Biology. 2019;2(1):217.
32. Hilty MP, Akin S, Boerma C, Donati A, Erdem Ö, Giaccaglia P, **Guerri P**, Milstein DM, Montomoli J, Toraman F, Uz Z, Veenstra G, Ince C. Automated Algorithm Analysis of Sublingual Microcirculation in an International Multicenter Database Identifies Alterations Associated With Disease and Mechanism of Resuscitation. Crit Care Med. 2020;48(10):e864–75.

L'évolution des paramètres microcirculatoire en fonction de différentes thérapeutiques a fait l'objet de nombreuses études. La majorité d'entre elles se sont intéressées aux effets du remplissage vasculaire, de la transfusion sanguine ou encore de l'utilisation de vasodilatateurs afin d'améliorer le recrutement de la microcirculation. Cependant, les améliorations observées au niveau systémique ne se traduisant pas toujours par l'amélioration des paramètres microcirculatoires. Les outils pour apprécier cette dissociation (ou perte de cohérence) entre la micro- et la macrocirculation avaient été exposés dans un commentaire à un éditorial, rédigé par le candidat et le Pr **Ince** [33].

Au cours de sa mobilité à l'étranger, le candidat s'est intéressé au versant de la médecine périopératoire en chirurgie cardiaque. Après leur chirurgie cardiaque, un certain nombre de patients présentent une inflation hydro-sodée associée à des troubles microcirculatoires et éventuellement de la dysfonction d'organe par altération de la composante de diffusive de la microcirculation. Nous avons démontré avec le Dr **Zehra UZ**, l'impact positif d'une déplétion hydro-sodée par diurétique en postopératoire de chirurgie cardiaque sur le recrutement de la microcirculation [34]. Dans cette étude, les patients présentant une balance hydro-sodée positive avaient une diminution significative de leur densité capillaire fonctionnelle en réanimation qui se normalisait avec le traitement diurétique en secteur d'hospitalisation. Il s'agissait d'une étude pilote observationnelle, mais qui posait les jalons d'un nouveau type de prise en charge basé sur les paramètres non plus seulement cliniques mais microcirculatoires en secteur d'hospitalisation conventionnel (post réanimation) guidé par l'utilisation de la microscopie intravitale portable.

Les bétabloquants possèdent plusieurs actions autres que le seul contre contrôle de la fréquence cardiaque. En effet, de nombreux travaux expérimentaux suggèrent des effets antiinflammatoires, modulateurs du système nerveux autonome. Certains patients présentent un choc septique restant hyperkinétique et tachycarde malgré une réanimation initiale adaptée, suggérant une réponse hyper inflammatoire majeure. Dans étude conduite par le Pr **Bruno Lévy** (Médecine Intensive et Réanimation, CHRU Nancy), l'administration d'un traitement β 1-bloquant cardiosélectif de courte durée d'action (Esmolol) a été évaluée à la phase précoce de patients présentant un choc septique avec une tachycardie persistante après 6h de réanimation efficace [35]. Cette étude physiologique observait entre autres des paramètres microcirculatoires. Le candidat a assuré l'inclusion des patients de réanimation chirurgicale dans cette étude. Alors que la perfusion d'esmolol était efficace pour diminuer la tachycardie et les marqueurs inflammatoires chez ces patients, elle a dû être stoppée précocement chez 3 patients du fait d'une dégradation hémodynamique associée. En revanche, aucune amélioration des paramètres microcirculatoires n'était observée après analyses des clips vidéo acquis en microscopie intravitale portable [35].

Publications

33. Ince C, **Guerci P**. Why and when the microcirculation becomes disassociated from the macrocirculation. *Intens Care Med*. 2016 Oct;42(10):1645–6.
 34. Uz Z, Ince C, **Guerci P**, Ince Y, Araujo RP, Ergin B, Hilty MP, Gulik TM van, Mol BA de. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. *Perioper Medicine*. 2018;7(1):18.
-

35. Levy B, Fritz C, Piona C, Duarte K, Morelli A, **Guerci P**, Kimmoun A, Girerd N. Hemodynamic and anti-inflammatory effects of early esmolol use in hyperkinetic septic shock: a pilot study. Crit Care. 2021;25(1):21.

Malgré la finalisation des travaux expérimentaux et les publications suffisantes en 2019, la soutenance de la thèse d'université a été retardée de plus d'un an pour des raisons principalement administratives de co-tutelle entre l'Université de Lorraine (UL) et l'Université d'Amsterdam (UvA) et du fait des contraintes nouvelles engendrées par la pandémie COVID-19. Cette soutenance s'est réalisée en langue Anglaise, en Juin 2020 devant un jury mixte composé de membres des 2 universités. L'Habilitation à Diriger des Recherches est retardée en conséquence, alors que le candidat a poursuivi ses travaux dans l'intervalle.

B. L'Anesthésie-Réanimation obstétricale : un défi au quotidien

1. Réduire toujours plus la morbi-mortalité foeto-maternelle

L'Anesthésiste-Réanimateur joue un rôle prépondérant dans la prise en charge des parturientes aux côtés du Gynécologue-obstétricien. Le rapport d'enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) édité par l'INSERM et Santé publique France pour la période 2013-2015, rapporte 10,8 décès maternels pour 100 000 naissances vivantes. Malgré la rareté de ces événements, il persiste des possibilités d'améliorations puisque la moitié des décès maternels sont considérés comme probablement ou possiblement évitables. Les maladies cardio-vasculaires deviennent la première cause de mortalité maternelle.

La prééclampsie ou l'éclampsie est une des formes d'expression des atteintes vasculaires survenant au cours de la grossesse. La prééclampsie sévère constitue une atteinte multiorgane pouvant mettre en jeu le pronostic materno-fœtal rapidement et notamment par son atteinte microcirculatoire [36]. Dans un travail prospectif mené par le candidat incluant des patientes prééclamptiques sévères (n=20), nous avons démontré qu'il existait des atteintes macro- et microcirculatoires cérébrales évaluées à l'aide de la mesure de l'oxymétrie cérébrale (rScO₂). Ces atteintes pouvaient être modulées par la perfusion intraveineuse de MgSO₄, traitement de référence dans cette pathologie sans impacter le débit cardiaque maternel [37,38]. De façon intéressante, le pourcentage d'augmentation de la rScO₂ était significativement corrélé au pourcentage de diminution de la pression artérielle moyenne ($r^2=0.60$, $P<0.0001$). L'oxymétrie cérébrale des patientes prééclamptiques sévères a également été comparé à celles de patientes de même âge gestationnel (n=20). Chez les patientes prééclamptiques sévères, la saturation cérébrale en O₂ était plus faible (61% (56–69) versus 66% (63–71), $p=0.037$) et redevenait similaire à celle de patientes ayant une grossesse physiologique après perfusion de MgSO₄.

La perfusion de hautes doses de MgSO₄ entraîne une myorelaxation à risque d'interactions avec d'autres thérapeutiques. Ainsi, la durée d'action de certains curares utilisés pour l'induction anesthésique en séquence rapide dans cette population, peut être largement prolongée. Un cas clinique co-écrit a été rapporté dans ce sens [39].

En 2015, le candidat a participé à l'élaboration d'une enquête de pratique nationale concernant la prise en charge des prééclamptiques sévères sous la direction du Dr **Florence Vial** [40]. Ce travail avait pour but d'attester ou non de la concordance entre les pratiques des anesthésistes-réanimateurs Français et les recommandations formalisées d'experts (RFE) éditées en 2009. De manière rassurante, les RFE de 2009 sont bien connues et bien appliquées mais certains points restent à améliorer concernant les prises en charge dans les réseaux, le HELLP syndrome, l'anesthésie de la patiente prééclamptique.

Sur un modèle similaire mais restreint à la Maternité régionale du CHRU de Nancy, nous avons évalué les modalités de prise en charge des hémorragies du postpartum avant et après mesures d'amélioration [41].

La prise en charge en anesthésique comprend l'accès aux voies aériennes supérieures dont les difficultés et la dangerosité sont prépondérantes dans la population obstétricale notamment en cas d'anesthésie générale en urgence. En effet, les risques d'intubation orotrachéale difficile et d'échec y sont multipliés par 3 à 4 par rapport à la population standard. Ces risques exposent à une augmentation de la morbi-mortalité materno-fœtale. Le risque d'inhalation du contenu gastrique, plus connu sous le nom de syndrome de Mendelson, a initialement été décrit dans cette population en

1946. Dans une étude prospective portée par le candidat, le contenu gastrique a été évalué par échographie abdominale au cours du travail puis en post-partum immédiat. Chaque patiente était son propre témoin. Dans cette étude, 48% des parturientes en post-partum avaient une surface antrale $\geq 381 \text{ mm}^2$, ce seuil étant celui validé comme étant associé à un estomac non-vide [42]. De fait, une réévaluation du contenu gastrique semble nécessaire au cours du travail si une induction anesthésique est nécessaire chez une parturiente. Le travail a été co-écrit avec le Dr **Florence Vial**.

La complication la plus redoutée en Obstétrique est l'embolie amniotique. Elle met en jeu immédiatement le pronostic vital materno-fœtal. La gestion de cet événement, certes exceptionnel, fait appel à une équipe pluridisciplinaire composée, d'anesthésiste-réanimateurs, d'obstétriciens, de sages-femmes et de pédiatres. Cependant, la présentation clinique d'une embolie amniotique est très variable ; de l'hémorragie du post-partum à l'arrêt cardiaque inaugural. L'identification de cette pathologie est primordiale. Ainsi, le candidat a participé à la rédaction d'une publication sous la direction du Dr Florence Vial, proposant le dosage de différents biomarqueurs et la réalisation d'examen complémentaires notamment la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire à visée diagnostique [43].

Publications

37. **Guerci P**, Vial F, Feugeas J, Pop M, Baka N-E, Bouaziz H, Losser M-R. Cerebral oximetry assessed by near-infrared spectrometry during preeclampsia: an observational study: impact of magnesium sulfate administration. Crit Care Med. 2014 Nov;42(11):2379–86.

39. Grandjean B, **Guerci P**, F.Vial, Raft J, Fuchs-Buder T, Bouaziz H. Sugammadex et bloc profond au rocuronium induit par l'administration concomitante de sulfate de magnésium. Ann Fr Anesth Rea. 2013 May;32(5):378–9.

40. Vial F, Feugeas J, **Guerci P**, Podrez K, Herbain D, Baka N-E, Bouaziz H. Évaluation de la prise en charge des prééclampsies sévères en France : enquête de pratique nationale. Anesthésie Réanimation. 2016;2(3):162–70.

41. Morandini A, Vial F, Crumière PP, Herbain D, Baka N-E, Cubuk U, **Guerci P**, Bouaziz H. Évaluation des pratiques de prise en charge des hémorragies du post-partum avant et après mesures d'amélioration dans une maternité de niveau III. Pourquoi faire ? Anesthésie Réanimation. 2015 Oct 1;1(5):461–4.

42. Vial F, Hime N, Feugeas J, Thilly N, **Guerci P**, Bouaziz H. Ultrasound assessment of gastric content in the immediate postpartum period: a prospective observational descriptive study. Acta Anaesth Scand. 2017 Aug;61(7):730–9.

43. Feugeas J, Vial F, **Guerci P**, Podrez K, Herbain D, Baka N-E, Bouaziz H. L'embolie amniotique ne doit plus être un diagnostic d'exclusion : préparons nos kits ! Anesthésie Réanimation. 2016;2(1):76–8.

2. L'anesthésie neuraxiale en obstétrique à tout prix ?

Eu égard aux difficultés potentiellement rencontrées lors de l'anesthésie générale de femmes enceintes, notamment pour l'accès aux voies aériennes supérieures, l'anesthésie locorégionale, dite neuraxiale (rachianesthésie ou péridurale) est largement plébiscitée et recommandée par les sociétés savantes. Cependant, ce type d'anesthésie ne peut être pratiqué dans tous les contextes médicaux. Le candidat s'est intéressé à une population particulière, celle des patients qui présentent des pathologies intracrâniennes (hydrocéphalie, tumeurs, hypertension intracrânienne...) ou porteurs de système de dérivation du liquide céphalo-rachidien. Classiquement, l'anesthésie neuraxiale était évitée sans réel substratum scientifique. Dans une revue extensive de la littérature, le candidat présente les différentes situations que l'anesthésiste-réanimateur peut être amené à rencontrer, expose les risques et bénéfices des techniques, et la gestion des complications y ayant trait [44]. Outre l'aspect didactique de cette revue de la littérature, le candidat propose des algorithmes de prise en charge pour l'évaluation de la balance bénéfices/risques dans une telle population. Cette publication a également amené un changement de pratique au sein de la Maternité Régionale du CHRU de Nancy.

L'anesthésie neuraxiale, en dehors de toute pathologie, peut être mal acceptée par les parturientes. Afin d'évaluer la perception des parturientes, nous avons donc réalisé au sein de la Maternité Régionale du CHRU de Nancy, une étude prospective portant sur l'acceptabilité des risques associés à la réalisation d'une analgésie péridurale obstétricale, comparée entre parturientes et médecins anesthésistes-réanimateurs à l'aide de cas cliniques scénarisés [45]. Seul l'hématome périmédullaire était jugé inacceptable par les parturientes. Trois cas (échec, brèche, lésion plexique séquellaire) étaient jugés significativement moins acceptables par les parturientes que par les médecins (acceptabilité 5,9 vs 7,9 [$p < 0,001$] ; 5,7 vs 8,1 [$p < 0,01$] ; 4,1 vs 5,1 [$p = 0,035$]).

Publications

44. **Guerci P**, Vial F, Mcnelis U, Losser MR, Raft J, Klein O, Iohom G, Audibert G, Bouaziz H. Neuraxial anesthesia in patients with intracranial hypertension or cerebrospinal fluid shunting systems: what should the anesthetist know? *Minerva Anesthesiol.* 2013;80(9):1030–45.

45. Breton O, Vial F, Feugeas J, Podrez K, Hosseini K, Boileau S, **Guerci P**, Bouaziz H, (Ilar) L membres du bureau de l'Institut lorrain d'anesthésie-réanimation, Aubert F, Audibert G, Borgo J, Chalot Y, Didelot F, Fuchs-Buder T, Hotton J, Junke E, Lalot J-M, Losser M-R, Pierron A. Acceptabilité des risques associés à la mise en place d'une analgésie péridurale obstétricale. *Ann Fr Anesth Rea.* 2014 Nov;33(11):581–6.

3. Faire évoluer l'anesthésie obstétricale et l'analgésie périopératoire

Ces dernières années ont vu l'apparition des concepts de réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC) et d'usage limité de morphinomimétiques en périopératoire. Afin de promouvoir ces concepts, le recours à une analgésie dite multimodale est nécessaire. Cette analgésie multimodale comprend différentes classes médicamenteuses mais combine également des techniques d'anesthésie locale ou loco-régionales comme les cathéters cicatriciels qui délivrent de l'anesthésique local au sein de la cicatrice. La population obstétricale a cette particularité qu'un grand nombre de jeunes mères allaitent, et certains traitements antalgiques ont un passage dans le lait maternel et pour l'enfant ou

ont un effet sur la lactation. Dans ce cadre, une étude randomisée contrôlée, menée par le Dr **Noureddine Baka** de la Maternité Régionale du CHRU de Nancy et à laquelle le candidat a activement participé, a évalué le néfopam (antalgique de palier I) versus le paracétamol sur la lactation et le bien être néonatal après césarienne. Les principaux résultats de cette étude ne mettaient pas en évidence d'interférence du nefopam avec le processus de lactation (délai similaire) ou de la sécrétion de prolactine [46]. De fait, le néfopam est largement utilisé en co-analgésie après césarienne et fait partie de l'arsenal des analgésiques classiquement utilisés chez les femmes allaitantes.

Toujours dans le but d'améliorer la prise en charge analgésique après césarienne, le candidat a coordonné et été le principal investigateur d'un essai clinique randomisé évaluant 3 techniques d'analgésie pour la césarienne (morphine intrathécale, cathéter cicatriciel multiperforé et association des 2 techniques) sur la consommation de morphine après césarienne et la réhabilitation précoce (NCT02279628). Un total de 74 parturientes a été inclus. Cette étude est finalisée et le manuscrit est en cours de finalisation de rédaction. Le principal résultat est que l'utilisation d'un cathéter cicatriciel n'améliore pas la gestion de l'analgésie mais par contre revêt des contraintes logistiques empêchant une interaction optimale mère-enfant en post partum. Ce travail a permis l'encadrement de la Thèse d'exercice du Dr **Eric Pietretti**.

De façon plus large, la diminution de la consommation de morphinomimétique en per- et postopératoire est devenue incontournable. Outre le recours à l'analgésie multimodale, des techniques de monitoring de la nociception, c'est à dire de l'évaluation de la perception de la douleur sous anesthésie générale se sont développées ces dix dernières années. Parmi elles, la pupillométrie, qui consiste à évaluer le réflexe de dilatation pupillaire en réponse à un stimulus douloureux, s'est révélé être un outil intéressant pour guider l'administration des morphinomimétiques en peropératoire. Le candidat s'est intéressé à la place de la pupillométrie dans le contexte de la coelioscopie pour chirurgie gynécologique, où des variations hémodynamiques importantes peuvent survenir. L'attitude anesthésique classique est un approfondissement de l'hypnose et de l'analgésie. L'hypothèse proposée était que les variations hémodynamiques observées dans ce type de chirurgie ne sont pas en rapport avec un excès de nociception mais secondaires à la libération d'hormones neuroendocrines en lien avec le pneumopéritoine. Le candidat a porté une étude randomisée contrôlée incluant 100 patients dont 50 bénéficiaient de l'adaptation de l'administration de morphinomimétiques en peropératoire selon les résultats de la pupillométrie et les 50 autres d'une gestion de l'analgésie peropératoire selon les pratiques habituelles (NCT02116868). La consommation de morphinomimétique (rémifentanyl) était significativement moindre lorsque son administration était guidée par un moniteur de la nociception $0,09 [0,07 - 0,11]$ versus $0,14 [0,12 - 0,16]$ mg kg⁻¹ min⁻¹. En revanche, les épisodes hypertensifs et de tachycardie étaient plus nombreux avec un recours plus fréquent à l'utilisation d'antihypertenseurs. En conclusion, la pupillométrie permettait de discerner les épisodes liés à de l'excès de nociception des épisodes hémodynamiques liés purement à la coelioscopie et l'activation de reflexes neuro-hormonaux. Ce travail a été rédigé entièrement par le candidat et accepté dans l'*European Journal of Anaesthesiology*. Le Dr **Guillaume Jay** a soutenu sa Thèse d'exercice sur cette thématique.

Publications

46. Baka NE, Vial F, Iohom G, **Guerci P**, Hubert C, Rouabah M, Bouaziz H. The effect of nefopam on lactation after caesarean section: a single-blind randomised trial. *Int J Obstet Anesth*. 2017 May;31:84–90.

Guerci P, Jay G, Arnout C, Herbain D, Baka N, Poirel O, Novy E, Bouaziz H, Vial F. Effects of pupillary reflex dilation-guided opioid administration on remifentanil and morphine consumption during laparoscopic surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2021 *In press*

IV. ENCADREMENTS

Dès le début du deuxième cycle des études médicales, le candidat a exprimé un goût prononcé pour la recherche aussi bien fondamentale que clinique. Ainsi, après avoir validé un stage d'initiation à la recherche en Immunologie sous la direction des Professeurs **Béné** et **Faure** du laboratoire d'Immunologie de la Faculté de Médecine de Nancy, le candidat s'est engagé dans un Master 2 Recherche au cours de son internat en AR-MPO sous la direction des Professeurs **Longrois** et **Menu** en 2011. Son parcours médical et scientifique lui a donné l'opportunité d'encadrer plusieurs internes et étudiants pour la réalisation de leur mémoire de Diplôme d'Études Spécialisées, de leur thèse de médecine, ou de leur Master 2 recherche.

Après sa nomination en tant qu'Assistant Chef de Clinique, le candidat a encadré plusieurs travaux de recherche clinique essentiellement, dont certains ont constitué le sujet de Thèses d'exercice ou de mémoire de DES d'AR-MPO.

A. Mémoire de diplôme d'Études Spécialisées

Annelise Druoton, 2016 : « Analyse de la survenue d'une lymphopénie comme facteur de risque infectieux en postopératoire d'une chirurgie majeure »

La période post opératoire s'accompagne d'une diminution de l'immunocompétence dont la lymphopénie est l'un des déterminants. Dans ce travail supervisé par le candidat, Madame DRUOTON a inclus 150 patients hospitalisés en réanimation en postopératoire d'une chirurgie majeure. L'étudiante a démontré que, plus que la lymphopénie même, ce sont sa durée et sa cinétique qui semblent augmenter le risque infectieux. Le ratio lymphocytes/leucocytes pourrait être un marqueur intéressant et mérite une évaluation dans une étude prospective. L'encadrement a porté sur le recueil de données et le contrôle qualité des variables recueillies, les aspects de méthodologie statistique, l'analyse des résultats et l'écriture du mémoire. Le Dr DRUOTON a par la suite été Assistante Chef de Clinique en Réanimation Chirurgicale au CHRU de Nancy s'est engagée en tant que praticien hospitalier au CHU de Dijon pour des raisons familiales.

Pierre-Louis Rocq, 2021 : « Smartphone to-do list application to improve workflow in an intensive care unit: A superiority quasi-experimental study »

L'utilisation des smartphones est omniprésente y compris au sein des services médicaux. Dans cette étude dirigée par le candidat, l'impact de l'utilisation d'une application de liste de tâche sur smartphone sur le flux de travail en réanimation a été investiguée. Bien que cette étude soit négative sur un plan purement statistique, des bénéfices indéniables étaient constatés par les utilisateurs sur leur flux de travail par minimisation des oublis de tâches et optimisation du temps de travail. Ce travail a été publié dans *International Journal of Medical Informatics* [47]. Le travail a été conjoint avec un autre interne, Monsieur **Matthieu Esposito**, du fait de la durée de l'étude et du volume de données à recueillir. Le candidat a encadré largement la conception, le recueil des données, l'analyse des résultats, la supervision de la rédaction du manuscrit, et le processus de soumission à la revue à comité de relecture.

46. Esposito M, Rocq P-L, Novy E, Remen T, Losser M-R, **Guerci P**, for the ICURTASK study. Smartphone to-do list application to improve workflow in an intensive care unit: A superiority quasi-experimental study. *Int J Med Inform.* 2020;136:104085.

B. Thèses d'exercice

1. Thèses encadrées par le candidat et soutenues

Mokhtar Mokhtari, 2018 : « Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study »

Les pneumopathies associées aux soins représentent une cause importante de morbi-mortalité pour les patients hospitalisés en réanimation. Sur une idée originale du Dr Adrien BOUGLÉ (Anesthésiste-réanimateur en chirurgie cardiaque, Pitié-Salpêtrière, AP-HP), nous nous sommes intéressé aux pneumopathies à un germe peu fréquent, le *Stenotrophomonas maltophilia*. La particularité de ce germe est qu'il est ubiquitaire et identifié dans des populations fragiles, pas seulement immunodéprimées. Son profil de résistance naturelle et induite fait qu'il est rarement ciblé par les antibiothérapies empiriques. Du fait de l'incidence rare, nous avons colligé rétrospectivement, et de façon multicentrique (25 réanimations Françaises), grâce à l'appui des réseaux de recherche AZUREA et SFAR, les cas sur 5 années (2012-2017). Le candidat, coordinateur et investigateur principal, en collaboration avec le Dr BOUGLÉ a conçu, et promu cette étude, appelée RETROSTENO. Il a encadré Monsieur Mokhtari pour l'acquisition des données, la présentation des résultats et l'écriture de l'article original. Au total 282 patients présentant une pneumopathie associée aux soins en réanimation ont été inclus dont 84% étaient placés sous ventilation mécanique. La mortalité hospitalière avoisinait les 50%. Les résultats notoires de cette étude étaient qu'il n'y avait pas de bénéfice à une bi-antibiothérapie ciblée sur ce germe (HR = 1,27, 95%CI [0,88; 1,83], p = 0,20), ni d'intérêt à une prolongation de la durée d'administration au-delà de 7 jours (HR = 1,06, 95%CI [0,6; 1,86], p = 0,84) [48]. Cet article a été publié dans *Critical Care* en 2019, le candidat et son étudiant étant 1^{er} et 3^{ème} auteur respectivement. Le Dr Mokhtari a été assistant chef de clinique en Anesthésie-réanimation au bloc opératoire adulte du CHRU de Nancy. Il occupe actuellement un poste praticien hospitalier au Centre Hospitalier Régional de Metz.

Laura Chenard, 2019 : « Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study »

Fort de l'expérience précédente sur la recherche multicentrique s'appuyant sur des réseaux identifiés (SFAR), le candidat a dirigé un autre travail multicentrique. Il s'agissait de décrire l'épidémiologie et la prise en charge des patients admis en réanimation pour prise en charge d'un choc anaphylactique. Au total 332 patients ont été inclus dans ce registre rétrospectif provenant de 23 réanimations. Comparativement aux autres états de choc, la mortalité observée était bien moindre, de l'ordre de 5%. En revanche, la plupart des patients ne recevaient pas un remplissage vasculaire adéquat (30 ml.kg⁻¹) lors de la survenue de l'état de choc anaphylactique. En analyse multivariée, le seul élément pronostic de la mortalité était un taux de lactate artériel élevé à l'admission en

réanimation (odds ratio: 1,47 [1,15-1,88]; P=0.002). L'étudiante a été encadrée pour définir les données à recueillir, effectuer le recueil des données, et appréhender les aspects réglementaires et éthiques. Ce travail a été conduit avec l'aide du Pr Paul-Michel MERTES (CHU Strasbourg) et publié dans le *British Journal of Anaesthesia* en 2020 [49]. Le candidat et son étudiant sont 1^{er} et 3^{ème} auteur respectivement.

Sylvain Dezavelle, 2020 : « Prise en charge des infections aortiques sur aorte native : Registre rétrospectif et pronostic des infections aortiques (RePIa) »

Parmi les pathologies prises en charge en réanimation chirurgicale au CHRU de Nancy, Brabois, les infections aortiques représentent une proportion non négligeable. Le CHRU de Nancy, notamment le service de chirurgie vasculaire est référent pour la prise en charge de cette pathologie. Il n'existe que peu de données sur les modalités de prise en charge de infections aortiques. Elle nécessite une coordination des différentes spécialités médicales impliquées. Sous l'impulsion du candidat, Monsieur Dezavelle a construit un registre multidisciplinaire (RePIa) impliquant les anesthésistes-réanimateurs, les chirurgiens vasculaires, les infectiologues, radiologues et médecins nucléaires afin de concentrer les informations disponibles sur la prise en charge de ces patients. Ce registre partagé, d'abord rétrospectif puis actuellement prospectif, inclut tout patient pris en charge dans cette filière quel que soit son mode d'entrée à l'hôpital et qu'il soit opéré ou non. Dans son travail de thèse, le Dr Dezavelle a présenté l'épidémiologie et les modalités de prise en charge de ces patients notamment les données comparatives en termes d'écologie microbienne et les stratégies de prise en charge chirurgicale, à ciel ouvert, endovasculaire ou hybride. Actuellement, 70 patients ont été inclus, et un article est en cours de rédaction et fera l'objet d'une publication au cours de l'année 2021. En outre, les autres spécialités médico-chirurgicales associeront le candidat et ses étudiants aux travaux publiés utilisant le registre RePIa.

Publication

48. **Guerci P**, Bellut H, Mokhtari M, Gaudefroy J, Mongardon N, Charpentier C, Louis G, Tashk P, Dubost C, Ledochowski S, Kimmoun A, Godet T, Pottecher J, Lalot J-M, Novy E, Hajage D, Bouglé A. Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. *Crit Care*. 2019;23(1):371.

49. **Guerci P**, Tacquard C, Chenard L, Millard D, Soufir L, Malinovsky J-M, Garot M, Lalot J-M, Besch G, Louis G, Thion L-A, Charpentier C, Kimmoun A, Déserts MDD, Carreira S, Plantefeve G, Novy E, Abraham P, Mertes P-M, Network SF d'Anesthésie et R (SFAR) R. Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):1025–33.

2. Encadrements en cours

Actuellement, le candidat encadre 7 étudiants, interne du DES d'AR-MPO :

- **Nicolas Dellestable :** « Comparative Study on the Relationship Between Fluid Responsiveness and Arterial ELASTANCE in Patients with Septic Shock or in the Postoperative Course of Aortic Surgery ». L'inclusion est terminée, l'analyse et la

rédaction du manuscrit sont en cours. L'étudiant sera en 1^{er} auteur et le candidat sera l'auteur sénior (dernier auteur).

- **Anaïs Blain** : « Impact d'une filière courte pour la prise en charge des urgences aortiques : analyse épidémiologique du registre SOS Aorte ». Ce registre a été construit en collaboration avec l'étudiante. Les données seront publiées avec l'étudiante en 1^{er} auteur et le candidat sera l'auteur sénior (dernier auteur) au cours de l'année 2021.
- **Mathieu Esposito** : « Smartphone to-do list application to improve workflow in an intensive care unit: A superiority quasi-experimental study »
- **Lilia Belarif** : « Potassium Canrenoate in Brain-dead Organ Donors: Randomized Controlled Clinical Trial (CANREO-PMO) »
- **Julien Lelarge** : « Automatisation des détections de l'intention de mouvement volontaire par étude électro-encéphalographique du cortex cérébral moteur »
- **Amélie Maurel** : « Impact de l'absence de préparation antihypertensive en chirurgie du phéochromocytome ».
- **Fanny Crouton** : « Utilisation des vasopresseurs en postopératoire : étude observationnelle prospective ». Recrutement en cours

3. Autres participations aux encadrements

Le candidat a participé à nombre de thèses en tant que membre de jury. Avec son collaborateur, le **Dr Emmanuel Novy**, Praticien Hospitalier en Anesthésie-Réanimation au CHRU de Nancy Brabois, il a supervisé l'écriture et la relecture d'articles soumis à des revues internationales à comité de relecture dans le domaine de l'infection en réanimation et de l'antibiothérapie ciblée. Ainsi ce sont 6 articles co-écrits qui ont été publiés [50–55].

Publications

50. Roquilly A, Chanques G, Lasocki S, Foucrier A, Fermier B, Courson HD, Carrie C, Deserts MD des, Gakuba C, Constantin J-M, Lagarde K, Holleville M, Blidi S, Sossou A, Cailliez P, Monard C, Oudotte A, Mathieu C, Bourenne J, Isetta C, Perrigault P-F, Lakhal K, Rouhani A, Asehnoune K, **Guerce P**, Dinh AT, Chousterman B, Cupaciu A, Dahyot-Fizelier C, Bellier R, Duong JA, Mansour A, Morel J, Beauplet G, Vibet M-A, Feuillet F, Sébille V, Leone M, Network SF d'Anesthésie R (SFAR) R. Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial. Clin Infect Dis. 2020;

51. Novy E, Laithier F-X, Machouart M-C, Albuisson E, **Guerce P**, Losser M-R. Determination of 1,3- β -D-glucan in the peritoneal fluid for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis in critically ill patients: a pilot study. Minerva Anesthesiol. 2018 Jul 9;84(12).

52. Novy E, Scala-Bertola J, Roger C, **Guerce P**. Preliminary therapeutic drug monitoring data of β -lactams in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39(3):387–8.

53. Novy E, Carrara L, Remen T, Chevaux J-B, Losser M-R, Louis G, **Guerce P**. Prognostic factors associated with six month mortality of critically ill elderly patients admitted to the intensive care unit with severe acute cholangitis. HPB. 2020; S1365-182X(20)31115-1

-
54. Leon L, **Guerci P**, Pape E, Thilly N, Luc A, Germain A, Butin-Druoton A-L, Losser M-R, Birckener J, Scala-Bertola J, Novy E. Serum and peritoneal exudate concentrations after high doses of β -lactams in critically ill patients with severe intra-abdominal infections: an observational prospective study. *J Antimicrob Chemoth.* 2019;75(1):156–61.
55. Belveyre T, **Guerci P**, Pape E, Thilly N, Hosseini K, Brunaud L, Gambier N, Meistelman C, Losser M-R, Birckener J, Scala-Bertola J, Novy E. Observational, Prospective Single-Center Study of Antibiotic Prophylaxis with High-Dose Cefoxitin in Bariatric Surgery. *Antimicrob Agents Ch.* 2019;63(12).
-

C. Master 2 Recherche

La nomination du candidat en tant que Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier en 2018 a permis une reconnaissance des fonctions d'enseignant-chercheur-clinicien qu'il exerce. En 2018, à la suite de sa mobilité à l'étranger et dans le continuum de ses travaux de recherche fondamentale axés sur la microcirculation et la barrière vasculaire, le candidat a encadré Mr **Thibaut Belveyre**, alors interne en DES AR-MPO, dans son année de Master 2 recherche "Biologie Vasculaire, Athérosclérose, Thrombose et Hémostasie" (BiVATH). Au cours de son Master 2, Mr Belveyre a appris à maîtriser le modèle de choc hémorragique chez le rat, et a mis au point une technique de microscopie intravitale à fluorescence sur le mésentère, permettant de visualiser l'extravasation de traceur fluorescent couplé à un dextran de 70kDa. L'objectif principal de ce Master 2, était de définir quels biomarqueurs de la dégradation du glycocalyx et de la dysfonction endothéliale étaient les plus représentatifs de la sévérité de l'atteinte de la barrière vasculaire et à partir de quel volume d'hémorragie les lésions étaient significatives.

Dans cette étude, 3 groupes d'animaux (rats Wistar albinos) étaient utilisés, l'un contrôle, et les 2 autres étaient soumis à un choc hémorragique non-traumatique à volume fixe de 25 et 50% respectivement de la masse sanguine totale pendant 90 minutes. Les animaux étaient réanimés par auto-transfusion ad integrum du sang prélevé et étaient surveillés pendant 240 minutes. Les animaux étaient comparés à un groupe contrôle. Les produits de dégradation du glycocalyx (syndecan-1, endocan), les marqueurs d'activation et de dysfonction endothéliale (angiopoietine-1 et 2, ADAM 15) étaient déterminés dans le sérum à la fin de la période de surveillance (T2). La perméabilité vasculaire était évaluée à T2 par microscopie intravitale à fluorescence au niveau mésentérique après injection de FITC-dextran à 70kDa et par détermination de l'œdème tissulaire (ratio poids humide/poids sec). L'étude des jonctions intercellulaires était réalisée à T2 sur différents organes par immunofluorescence en microscopie confocale laser.

Trente-et-un rats ont été inclus (9 dans le groupe contrôle, 11 dans le groupe 25% et 13 dans le groupe 50%). Syndecan-1 et Angiopoietine-2 étaient augmentés dans le groupe 50% par rapport au groupe contrôle, diff. moy. 8,280, IC 95% [0,651 ;15,91], P ajusté = 0,0373 et 1908, IC 95% [128,53 ; 687], P ajusté = 0,0401 respectivement. En revanche, les taux d'endocan, angiopoietine-1 et ADAM 15 ne variaient pas significativement. La perméabilité vasculaire en microscopie intravitale étaient accrues dans le groupe 50% versus contrôle à 20 min (diff. moy. 13,33, IC 95% [1,081 ;25,58 ;], P ajusté = 0,0403) et à 30 min (diff. Moy. 13,74, IC 95% [0,898 ; 26,58], P ajusté = 0,0421) après l'injection du FITC-dextran.

Au cours de ce Master 2 il a été démontré une gradation des lésions de la barrière endothéliale objectivée par une dégradation accrue du glycocalyx et une augmentation des marqueurs de dysfonction endothéliale associées à une augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau

mésentérique uniquement pour le niveau d'hémorragie le plus élevé (50%). En conclusion, la perméabilité de la barrière vasculaire ne semble pas être altérée par une hémorragie non traumatique de 25% de la masse sanguine.

En 2019, Madame **Claire Louyot**, interne d'AR-MPO au CHU de Dijon, effectue son Master 2 recherche (BIVATH également) sous la direction du candidat. Alors que le projet initial était de poursuivre les travaux de Mr Belveyre dans 2 modèles de rats diabétique et hypertendus présentant une dysfonction vasculaire et soumis à un état de choc hémorragique non-traumatique, la pandémie COVID-19 a modifié les projets de l'étudiante. Les accès aux laboratoires étant restreints, les modalités de validation du Master 2 ont changé et un mémoire axé sur des travaux bibliographiques (revue de littérature, méta-analyse) a été proposé. Le travail proposé, a consisté à faire une revue de la littérature sur les méthodes d'évaluation de la perméabilité vasculaire adaptées à la recherche expérimentale.

Le candidat souhaitait soumettre un article original avec les 2 données combinées issues des résultats de ses 2 étudiants. Dans l'attente, de pouvoir retrouver une situation sanitaire pour la recherche expérimentale proche de la normale, une revue de la littérature associant les 2 étudiants en Master 2 en 1^{er} et 2^{ème} auteur est en cours d'écriture et porte sur les méthodes actuelles et nouvelles d'analyse de la perméabilité de la barrière vasculaire dans les modèles murins.

A ce jour, 3 étudiants, internes d'AR-MPO au CHRU de Nancy, souhaitent réaliser un Master 2 recherche sous la direction du candidat. Le **Dr Thibaut Belveyre**, Assistant chef de Clinique en Anesthésie-Réanimation au CHRU de Nancy-Brabois souhaite quant à lui s'engager dans une thèse d'Université.

V. PERSPECTIVES

L'obtention de la thèse d'Université en 2020 marque un nouveau pas dans la carrière du candidat, en lui donnant une place privilégiée dans l'enseignement et la recherche. Cette période voit également l'aboutissement de ses travaux et du début de l'encadrement des jeunes médecins et scientifiques et notamment de futurs étudiants en thèse d'Université. Il souhaite à présent amplifier ces travaux en sollicitant une Habilitation à Diriger les Recherches, ce qui lui permettra de poursuivre l'encadrement de jeunes chercheurs.

Le candidat souhaite faire une recherche dite translationnelle, de telle sorte que les observations favorables sur le plan expérimental se traduisent rapidement en études cliniques permettant d'affirmer ou d'infirmer rapidement ces hypothèses. Dans cette partie, le candidat présente ses différents projets à la fois expérimentaux et cliniques et les modalités de translation entre les deux pour les 10 prochaines années. Les thématiques de la microcirculation, la perméabilité vasculaire et l'insuffisance rénale aigue en périopératoire et au cours des états de choc constituent le fil conducteur des travaux expérimentaux et cliniques que le candidat va mener jusqu'à l'horizon 2030 dans le cadre d'un projet hospitalo universitaire de PU-PH au CHRU Nancy.

Dans le cadre du projet de PU-PH défendu par le candidat, l'activité clinique et de recherche se recentre autour de l'Anesthésie-Réanimation en chirurgie cardio-vasculaire et thoracique. Une des propositions défendues par le candidat est la constitution, à l'échelle des 10 ans à venir, d'une équipe d'Anesthésistes-Réanimateurs ayant une spécificité dans ces spécialités. Outre son investissement clinique, le candidat se propose d'être le responsable scientifique de la recherche dans ce domaine. Des collaborations avec les spécialités chirurgicales sont incontournables et seront portées par le candidat.

A. Recherche expérimentale

1. Rôle contributif des composantes de la perméabilité de la barrière vasculaire

Comme précédemment expliqué, l'analyse de la perméabilité de la barrière vasculaire doit être multiparamétrique. Le candidat avait précédemment montré dans 2 travaux expérimentaux que le glycocalyx n'occupait pas un rôle central dans la régulation de la perméabilité vasculaire. Néanmoins, le rôle des autres éléments constitutifs de la barrière reste à préciser, comme les jonctions intercellulaires. Il s'agit d'identifier quelles sont les combinaisons de biomarqueurs (produits de dégradation du glycocalyx, des jonctions intercellulaires, de la dysfonction endothéliale et de la dysfonction d'organe) qui traduisent au mieux la sévérité de l'atteinte de la barrière vasculaire au cours des états de choc hémorragique (dans un premier temps). En résumé, quels pourraient être les biomarqueurs ou la combinaison de biomarqueurs la mieux corrélée à une atteinte structurelle de cette barrière associée à une hyperperméabilité vasculaire. Des données partielles ont été apportées par le Dr **Belveyre** au cours de son Master 2 et sont à consolider avec des données dans des modèles pathologiques (rats diabétiques et/ou hypertendus) reflétant une réalité clinique. L'hypothèse est de pouvoir créer un diagramme en radar (Kiviat) dont l'aire correspondrait à la sévérité de l'altération de la perméabilité vasculaire c'est à dire à l'importance des espaces entre les cellules endothéliales

vasculaires observés au cours de états de choc (Fig. 5). Cette hypothèse est la base du travail que nous mènerons sur les 4 prochaines années. L'idée est par la suite de proposer une thérapeutique/médecine personnalisée en rapport avec les lésions observées.

Une fois identifiés les biomarqueurs les plus intéressants, plusieurs options thérapeutiques seront envisagées en fonction des atteintes prédominantes. Des cibles thérapeutiques comme les analogues de l'angiopoietine-1 (Tie2-agoniste) ou des anticorps monoclonaux (imatinib) ont déjà démontré un intérêt dans la réduction de l'hyperperméabilité vasculaire, une combinaison de ces thérapeutiques sera envisagée dans un modèle de choc hémorragique murin avec et sans pathologie sous-jacente (hypertension/diabète). Un second axe est le développement de nouveaux solutés de remplissage vasculaire à base de polyéthylène glycol (PEG) avec une fonction « imperméante ». Le PEG à 20kDa a récemment été investigué mais son effet sur une barrière vasculaire hyperperméable reste à étudier. La toxicité des solutés à base de PEG n'a pas été évaluée précisément, mais il semblerait qu'ils permettent de « recruter » la microcirculation.

La majorité de ces recherches expérimentales se feront à l'unité INSERM 1116, DCAC, de la Faculté de Médecine de Nancy. Pour les 2 années à venir, le candidat a déjà 2 étudiants pressentis pour le Master 2.

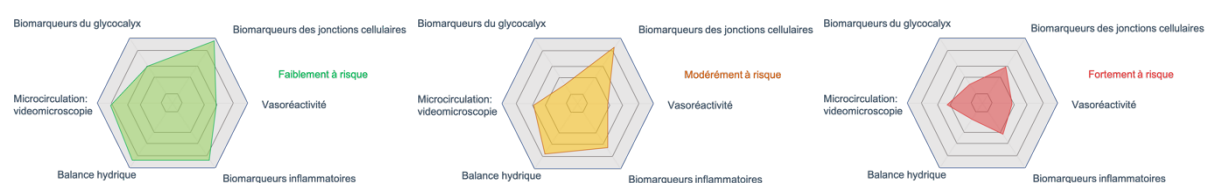


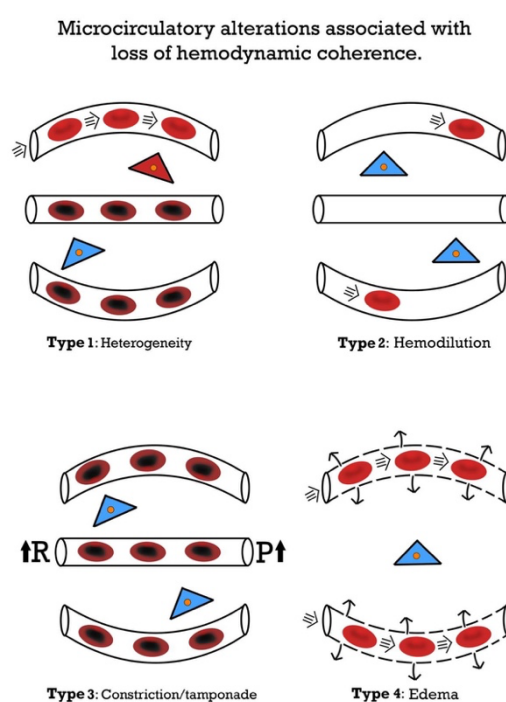
Figure 5. Hypothèse de gradation de la sévérité de l'atteinte de la barrière vasculaire permettant d'envisager des thérapeutiques personnalisées

En complément de ces recherches portées sur la barrière vasculaire, le candidat développe une collaboration avec le Dr **Véronique Regnault** de l'unité INSERM 1116, sur les *Neutrophil Extracellular Traps (NETs)*. Les NETs résultent de la NETose qui est un processus cellulaire immunitaire impliquant les polynucléaires neutrophiles, qui libèrent des fibres composées d'ADN et de protéines, et dont la fonction est de piéger des micro-organismes pathogènes. Ces NETs peuvent être à l'origine de microthromboses ou « plugs » dans les capillaires qui conduirait à l'altération de la microcirculation. L'analyse des NETs débutera chez des patients de chirurgie cardiaque sous assistance circulatoire extra-corporelle. Outre la mise au point de l'analyse, il s'agit de définir s'il existe une relation entre l'importance de la NETose et les troubles microcirculatoires et la dysfonction d'organe, notamment rénale.

2. Amélioration de l'automatisation d'analyse microcirculatoire

Parmi les objectifs que le candidat s'est fixé à l'horizon 2025, le développement de l'automatisation de l'analyse microcirculatoire est une priorité, et ce à plusieurs échelles. Tout d'abord, le candidat poursuit sa collaboration avec le Pr **Ince** du Department of Translational Physiology, Rotterdam, Pays-Bas et le Dr **Hilty** de l'Institute of Intensive Care Medicine, Université de Zurich, Suisse, afin de poursuivre le développement de l'algorithme d'analyse automatisée, notamment avec l'introduction de nouveaux paramètres microcirculatoires qu'est la perfusion tissulaire

microcirculatoire en globules rouges. Ce paramètre repose sur le concept introduit en autre par le Pr Ince, de cohérence hémodynamique ou plus exactement de perte de cohérence, existant entre la macro- et la microcirculation au cours de certains états de choc. Les modifications apportées à l'algorithme permettront de mesurer les déterminants de la capacité convective et diffusive de la microcirculation pour adapter au mieux les thérapeutiques et évoluer vers une médecine personnalisée [4,5,56]. Cela permettra de dépister précocement les anomalies de cohérence entre la macro- et la microcirculation, c'est-à-dire, lorsque les améliorations observées au plan systémique (macrocirculation, pression artérielle et débit cardiaque) ne se traduisent plus en améliorations des paramètres microcirculatoires [5] (Fig. 6). Le candidat travaille sur l'analyse microcirculatoire sur l'entière du champ d'observation du microscope (augmentation du « *field of view* ») qui permet d'augmenter la sensibilité de l'analyse des paramètres microcirculatoires. Ce projet s'intègre dans les objectifs de la recherche postdoctorale du candidat.



*Figure 6. Différents types d'altération microcirculatoire pouvant être observés justifiant d'une thérapeutique ajustée.
D'après Ince et al.[4]*

Parmi les prérequis indispensables, l'algorithme d'analyse nécessite une qualité d'image et d'acquisition des clips vidéo de la microcirculation supérieures à ce qui est proposé actuellement par le Cytocam®. C'est dans ce cadre de recherche et développement que le Pr Losser, Chef du département d'Anesthésie-Réanimation Brabois et le candidat ont répondu à l'appel d'offre Eurostars 2021 (500 k€). La particularité de cet appel d'offre est qu'il concerne un projet réunissant des acteurs de la recherche académique et des startups technologiques de l'Union Européenne, en l'occurrence Active Medical B.V, Leiden, Pays-Bas. Nous proposons de développer un nouveau microscope intravital portable, utilisable en toute condition, et ayant une technologie d'intelligence artificielle d'analyse embarquée afin de fournir des données en temps réel au clinicien. Le développement passe nécessairement par une phase expérimentale au laboratoire. Le candidat est responsable dans ce

projet et effectuera des déplacements réguliers à Rotterdam pour concrétiser la collaboration envisagée à une échelle de 5 ans.

B. Recherche clinique

L'activité clinique du candidat va se centrer sur l'Anesthésie-Réanimation et la Médecine Périopératoire dans le domaine cardio-thoracique et vasculaire. Parmi les sujets de recherche clinique, certains sont déjà avancés d'autres sont à l'état d'ébauche. La recherche clinique portée par le candidat sera translationnelle, testant et validant des hypothèses expérimentales vers la clinique et vice versa.

1. Vers une réanimation microcirculatoire personnalisée

Il s'agit du projet essentiel porté par le candidat pour ces 10 prochaines années

De nombreux travaux suggèrent que la réanimation des patients critiques doit viser à améliorer les paramètres microcirculatoires. Actuellement, les outils pour parvenir à conceptualiser des études multicentriques basées sur ces concepts manquent. La réponse à l'appel d'offre EUROSTAR 2021, les collaborations internationales avec le Pr **Ince** et le Dr **Hilty**, s'inscrivent dans cette idée. Le développement d'un nouveau microscope intravital portable nécessitera une validation en clinique humaine. Le candidat porte ce projet pour le CHRU de Nancy. La recherche en microcirculation au lit du patient tant en Anesthésie au bloc opératoire qu'en Réanimation est facilitée par la double spécialité du candidat et sa spécialisation en Anesthésie-Réanimation cardio-vasculaire et thoracique.

Le vidéomicroscope intravital portable permet l'acquisition d'images haute résolution de la microcirculation dont le site le plus accessible en pratique clinique est la zone sublinguale. L'acquisition des images se fait en positionnant l'extrémité (lentille) de ce vidéomicroscope directement sur le tissu d'intérêt. L'accord pour le financement EUROSTARS 2021 a été obtenu en Mai 2021 pour le développement du projet. Le projet sera soutenu financièrement par la BPI (Banque publique d'investissement) France pour notre partie.

En pratique, la recherche évoluera selon 3 axes :

- Phase de validation de ce nouvel outil, sur le plan de l'ergonomie, facilité d'utilisation et exactitude des paramètres microcirculatoires obtenus en temps réel par rapport à l'analyse classique manuelle. Cette étude de validation comportera plusieurs types de patients : sains venant pour une chirurgie fonctionnelle (contrôle), patients avec comorbidités bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle ou d'une chirurgie vasculaire dite majeure et, patients de réanimation en état critique. La variabilité inter- et intra-opérateurs (experts et non-experts) sera évaluée. Ce travail fera l'objet d'une publication dans une revue internationale à comité de lecture.
- Phase d'aide au diagnostic et d'élaboration de stratégies thérapeutiques en fonction d'un algorithme considérant les paramètres cliniques et microcirculatoires. L'algorithme de MicroTools sera basé sur la quantification automatisée de la perfusion tissulaire en globules rouge. Cet algorithme est capable de traquer, globule par

globule, la perfusion des capillaires. Nous y incorporerons la quantification leucocytaire, et l'activation leucocytaire (rolling ou non) afin de déterminer l'activation endothéliale.

- Phase d'essai clinique multicentrique. L'objectif final du monitoring de la microcirculation au lit du patient et de son analyse en temps réel et d'améliorer le pronostic d'un état de choc ou d'éviter la morbidité périopératoire. Nous concevrons un essai clinique, multicentrique en chirurgie cardio-vasculaire réglée dans lequel les objectifs de réanimation peropératoire ne seront plus basés sur les paramètres habituels classiques mais sur des paramètres microcirculatoires prédéfinis afin de réduire le risque de défaillance d'organe en particulier de survenue d'insuffisance rénale aiguë périopératoire. Dans cet essai, l'hypothèse faite est que la correction des troubles microcirculatoires survenant en per- ou postopératoire précoce, réduit significativement la survenue de défaillance d'organe dont l'insuffisance rénale aiguë.

2. Limiter l'insuffisance rénale aiguë périopératoire

Comme détaillé, l'insuffisance rénale aiguë est également un des axes de recherche du candidat pour lequel des travaux sont en cours. En 2020, le candidat a obtenu la bourse « Appel Projets Jeunes Chercheurs » du GIRCI EST d'une valeur de 50 k€ pour son projet d'administration du canrénoate de potassium chez les patients en état de mort encéphalique en vue de prévenir les lésions d'ischémie/reperfusion rénale liées au prélèvement d'organe (CANREO-PMO, NCT04714710). Madame **Lilia Belarif** actuellement interne DES AR-MPO, est supervisée par le candidat sur ce projet. Il s'agit d'une étude pilote, randomisée qui vise à identifier les effets hémodynamiques du canrénoate de potassium détailler un peu. L'étude a eu l'accord de l'ANSM, de l'Agence de la Biomédecine et du CPP OUEST III. Elle débutera en Avril 2021. Si aucun effet secondaire n'est observé dans cette population, alors un essai randomisé multicentrique examinant les effets sur le greffon rénal en termes de fonction rénale post greffe, sera entrepris. Ce projet de recherche dont le candidat est porteur a été élaboré en collaboration avec le Pr **Girerd**, cardiologue au CHRU de Nancy, CIC INI-CRCT (Investigation Network Initiative – Cardiovascular and Renal Clinical Trialists). Cette étude pilote est prévue pour durer au maximum 36 mois. Il faudra 3 ans supplémentaires pour terminer une étude multicentrique.

La chirurgie cardiaque est associée à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë périopératoire, notamment en cas d'utilisation de circulation extra-corporelle. Dans ce contexte, le candidat souhaite répondre à l'offre du programme hospitalier de recherche clinique interrégional (PHRC-I) en proposant une étude multicentrique randomisée évaluant l'intérêt des inhibiteurs des cotransporteurs Sodium-Glucose de type 2 (SGLT2) dans la prévention de l'insuffisance rénale aiguë en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle. Les inhibiteurs des SGLT2 ont des actions rénales et microcirculatoires intéressantes dans la prévention de l'insuffisance rénale chronique. Leur intérêt dans l'insuffisance rénale aiguë reste à démontrer. Ce projet de recherche se montera avec les Professeurs **Girerd** et **Rossignol** du CIC INI-CRCT au CHRU de Nancy. L'objectif principal de l'étude sera de comparer l'incidence des insuffisances rénales aiguës chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle selon la classification KDIGO.

VI. CONCLUSION

Au cours de ces années, le candidat a développé une recherche transversale et translationnelle, allant du fondamental à la clinique, au sein de services de soin ou de laboratoire expérimentaux, en interaction avec d'autres laboratoires ou équipes d'anesthésie-réanimation. Dans cet exposé, le candidat démontre son investissement dans la recherche depuis l'obtention de financements pour effectuer ses recherches jusqu'à l'encadrement de jeunes collègues aussi bien en recherche expérimentale que clinique.

Le candidat propose une recherche axée majoritairement sur les altérations microcirculatoires et les troubles de la perméabilité de la barrière vasculaire au cours des états de choc ayant pour conséquence l'insuffisance rénale aigue. Le candidat a à cœur de poursuivre ses travaux de recherches sur les thérapeutiques (transporteurs d'oxygène, anti-inflammatoires, imperméants...) visant l'amélioration de paramètres microcirculatoires d'intérêt. Poursuivre le développement de l'analyse automatisée de la microcirculation reste également une priorité afin de faciliter et valider des hypothèses de travail. *In fine*, la prévention ou l'accélération de la récupération d'une insuffisance rénale aigue passe par la correction des troubles microcirculatoires en médecine périopératoire ou chez les patients en état critique. Le candidat emmène dans ses projets, de jeunes talents hospitalo-universitaires, en les formant à mener à bien des protocoles de recherche.

La coopération Européenne entre l'unité INSERM 1116, à laquelle appartient le candidat et le Department of Translational Physiology, Rotterdam, Pays-Bas et l'Université de Zurich, Suisse offre une opportunité unique de mener à terme des projets internationaux.

VII. RÉFÉRENCES

1. Secomb TW. Blood Flow in the Microcirculation. *Annu Rev Fluid Mech.* 2016;49(1):1–19.
2. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol.* 2016 Jan 15;120(2):226–35.
3. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9(Suppl 4):S13.
4. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical Care Lond Engl.* 2015;19 Suppl 3(S3):S8.
5. Bakker J, Ince C. Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(3):267–72.
6. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care.* 2005;9(Suppl 4):S3.
7. Intaglietta M, Cabrales P, Tsai AG. Microvascular perspective of oxygen-carrying and -non carrying blood substitutes. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8(1):289–321.
8. Stern SA. Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Curr Opin Crit Care.* 2001 Dec 1;7(6):422.
9. Guerzi P, Tran N, Menu P, Losser M-R, Meistelman C, Longrois D. Impact of fluid resuscitation with hypertonic-hydroxyethyl starch versus lactated ringer on hemorheology and microcirculation in hemorrhagic shock. *Clin Hemorheol Micro.* 2014;56(4):301–17.
10. PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market | European Medicines Agency [Internet]. undefined. [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-market>
11. Curry FE, Adamson RH. Endothelial Glycocalyx: Permeability Barrier and Mechanosensor. *Ann Biomed Eng.* 2012 Apr;40(4):828–39.
12. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care.* 2013 Aug;19(4):282–9.
13. Guerzi P, Ergin B, Uz Z, Ince Y, Westphal M, Heger M, Ince C. Glycocalyx Degradation Is Independent of Vascular Barrier Permeability Increase in Nontraumatic Hemorrhagic Shock in Rats. *Anesthesia Analgesia.* 2019;129(2):598–607.
14. Ergin B, Guerzi P, Uz Z, Westphal M, Ince Y, Hilty M, Ince C. Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. *J Clin Transl Res.* 2020;5(5):243–52.
15. Legrand M, Cam BL, Perbet S, Roger C, Darmon M, Guerzi P, Ferry A, Maurel V, Soussi S, Constantin J-M, Gayat E, Lefrant J-Y, Leone M, network support of the A. Urine sodium concentration to predict fluid responsiveness in oliguric ICU patients: a prospective multicenter observational study. *Crit Care.* 2016;20(1):165.
16. Guerzi P, Claudot J-L, Novy E, Settembre N, Lalot J-M, Losser M-R. Immediate postoperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict acute kidney injury after major open abdominal aortic surgery: A prospective observational study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017 Oct 12;37(4):327–34.

17. Guerci P, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Sep;31(3):315–29.
18. Guerci P, Ince C. Endothelial Dysfunction of the Kidney in Sepsis. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology.* 2019. p. 518-524.e3.
19. Guerci P, Ince Y, Heeman P, Faber D, Ergin B, Ince C. A LED-based phosphorimeter for measurement of microcirculatory oxygen pressure. *J Appl Physiol.* 2017 Feb 1;122(2):307–16.
20. Ergin B, Kapucu A, Guerci P, Ince C. The role of bicarbonate precursors in balanced fluids during haemorrhagic shock with and without compromised liver function. *Brit J Anaesth.* 2016 Oct;117(4):521–8.
21. Ergin B, Guerci P, Zafrani L, Nocken F, Kandil A, Gurel-Gurevin E, Demirci-Tansel C, Ince C. Effects of N-acetylcysteine (NAC) supplementation in resuscitation fluids on renal microcirculatory oxygenation, inflammation, and function in a rat model of endotoxemia. *Intensive Care Med Exp.* 2016 Dec;4(1):29.
22. Rousselot M, Delpy E, Rochelle CDL, Lagente V, Pirow R, Rees J-F, Hagege A, Guen DL, Hourdez S, Zal F. Arenicola marina extracellular hemoglobin: a new promising blood substitute. *Biotechnol J.* 2006 Mar;1(3):333–45.
23. Gall TL, Polard V, Rousselot M, Lotte A, Raouane M, Lehn P, Opolon P, Leize E, Deutsch E, Zal F, Montier T. In vivo biodistribution and oxygenation potential of a new generation of oxygen carrier. *J Biotechnol.* 2014 Oct 10;187:1–9.
24. Abuchowski A. SANGUINATE (PEGylated Carboxyhemoglobin Bovine): Mechanism of Action and Clinical Update. *Artif Organs.* 2017 Apr;41(4):346–50.
25. Motterlini R, Otterbein LE. The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Sep;9(9):728–43.
26. Wegiel B, Hanto DW, Otterbein LE. The social network of carbon monoxide in medicine. *Trends Mol Med.* 2013 Jan;19(1):3–11.
27. Guerci P, Ergin B, Kapucu A, Hilty MP, Jubin R, Bakker J, Ince C. Effect of Polyethylene-glycolated Carboxyhemoglobin on Renal Microcirculation in a Rat Model of Hemorrhagic Shock. *Anesthesiology.* 2019;131(5):1110–24.
28. Guerci P, Ergin B, Kandil A, Ince Y, Heeman P, Hilty MP, Bakker J, Ince C. Resuscitation with PEGylated carboxyhemoglobin preserves renal cortical oxygenation and improves skeletal muscle microcirculatory flow during endotoxemia. *Am J Physiol-renal.* 2020;318(5):F1271–83.
29. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Medicine Exp.* 2015 Dec;3(1):40.
30. Uz Z, Gulik TM van, Aydemirli MD, Guerci P, Ince Y, Cuppen D, Ergin B, Aksu U, Mol BA de, Ince C. Identification and quantification of human microcirculatory leukocytes using handheld video microscopes at the bedside. *J Appl Physiol.* 2018 Mar 8;124(6):1550–7.
31. Hilty MP, Guerci P, Ince Y, Toraman F, Ince C. MicroTools enables automated quantification of capillary density and red blood cell velocity in handheld vital microscopy. *Commun Biology.* 2019;2(1):217.
32. Hilty MP, Akin S, Boerma C, Donati A, Erdem Ö, Giaccaglia P, Guerci P, Milstein DM, Montomoli J, Toraman F, Uz Z, Veenstra G, Ince C. Automated Algorithm Analysis of Sublingual Microcirculation in an International Multicenter Database Identifies Alterations Associated With Disease and Mechanism of Resuscitation. *Crit Care Med.* 2020;48(10):e864–75.

33. Ince C, Guerci P. Why and when the microcirculation becomes disassociated from the macrocirculation. *Intens Care Med.* 2016 Oct;42(10):1645–6.
34. Uz Z, Ince C, Guerci P, Ince Y, Araujo RP, Ergin B, Hilty MP, Gulik TM van, Mol BA de. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. *Perioper Medicine.* 2018;7(1):18.
35. Levy B, Fritz C, Piona C, Duarte K, Morelli A, Guerci P, Kimmoun A, Girerd N. Hemodynamic and anti-inflammatory effects of early esmolol use in hyperkinetic septic shock: a pilot study. *Crit Care.* 2021;25(1):21.
36. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology.* 2009 Jun;24(3):147–58.
37. Guerci P, Vial F, Feugeas J, Pop M, Baka N-E, Bouaziz H, Losser M-R. Cerebral oximetry assessed by near-infrared spectrometry during preeclampsia: an observational study: impact of magnesium sulfate administration. *Crit Care Med.* 2014 Nov;42(11):2379–86.
38. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC, Group NS. A Comparison of Magnesium Sulfate and Nimodipine for the Prevention of Eclampsia. *New Engl J Med.* 2003 Jan 23;348(4):304–11.
39. Grandjean B, Guerci P, F.Vial, Raft J, Fuchs-Buder T, Bouaziz H. Sugammadex et bloc profond au rocuronium induit par l'administration concomitante de sulfate de magnésium. *Ann Françaises D'anesthésie Et De Réanimation.* 2013 May;32(5):378–9.
40. Vial F, Feugeas J, Guerci P, Podrez K, Herbain D, Baka N-E, Bouaziz H. Évaluation de la prise en charge des prééclampsies sévères en France: enquête de pratique nationale. *Anesthésie Réanimation.* 2016;2(3):162–70.
41. Morandini A, Vial F, Crumière PP, Herbain D, Baka N-E, Cubuk U, Guerci P, Bouaziz H. Évaluation des pratiques de prise en charge des hémorragies du post-partum avant et après mesures d'amélioration dans une maternité de niveau III. Pourquoi faire ? *Anesthésie Réanimation.* 2015 Oct 1;1(5):461–4.
42. Vial F, Hime N, Feugeas J, Thilly N, Guerci P, Bouaziz H. Ultrasound assessment of gastric content in the immediate postpartum period: a prospective observational descriptive study. *Acta Anaesth Scand.* 2017 Aug;61(7):730–9.
43. Feugeas J, Vial F, Guerci P, Podrez K, Herbain D, Baka N-E, Bouaziz H. L'embolie amiotique ne doit plus être un diagnostic d'exclusion : préparons nos kits ! *Anesthésie Réanimation.* 2016;2(1):76–8.
44. Guerci P, Vial F, Mcnelis U, Losser MR, Raft J, Klein O, Iohom G, Audibert G, Bouaziz H. Neuraxial anesthesia in patients with intracranial hypertension or cerebrospinal fluid shunting systems: what should the anesthetist know? *Minerva Anesthesiol.* 2013;80(9):1030–45.
45. Breton O, Vial F, Feugeas J, Podrez K, Hosseini K, Boileau S, Guerci P, Bouaziz H, (Ilar) L membres du bureau de l'Institut lorrain d'anesthésie-réanimation, Aubert F, Audibert G, Borgo J, Chalot Y, Didelot F, Fuchs-Buder T, Hotton J, Junke E, Lalot J-M, Losser M-R, Pierron A. Acceptabilité des risques associés à la mise en place d'une analgésie péridurale obstétricale. *Ann Françaises D'anesthésie Et De Réanimation.* 2014 Nov;33(11):581–6.
46. Baka NE, Vial F, Iohom G, Guerci P, Hubert C, Rouabah M, Bouaziz H. The effect of nefopam on lactation after caesarean section: a single-blind randomised trial. *Int J Obstet Anesth.* 2017 May;31:84–90.
47. Esposito M, Rocq P-L, Novy E, Remen T, Losser M-R, Guerci P, study for the I. Smartphone to-do list application to improve workflow in an intensive care unit: A superiority quasi-experimental study. *Int J Med Inform.* 2020;136:104085.

48. Guerci P, Bellut H, Mokhtari M, Gaudefroy J, Mongardon N, Charpentier C, Louis G, Tashk P, Dubost C, Ledochowski S, Kimmoun A, Godet T, Pottecher J, Lalot J-M, Novy E, Hajage D, Bouglé A. Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. *Crit Care*. 2019;23(1):371.
49. Guerci P, Tacquard C, Chenard L, Millard D, Soufir L, Malinovsky J-M, Garot M, Lalot J-M, Besch G, Louis G, Thion L-A, Charpentier C, Kimmoun A, Déserts MDD, Carreira S, Plantefeve G, Novy E, Abraham P, Mertes P-M, Network SF d'Anesthésie et R (SFAR) R. Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):1025–33.
50. Roquilly A, Chanques G, Lasocki S, Foucrier A, Fermier B, Courson HD, Carrie C, Deserts MD des, Gakuba C, Constantin J-M, Lagarde K, Holleville M, Blidi S, Sossou A, Cailliez P, Monard C, Oudotte A, Mathieu C, Bourenne J, Isetta C, Perrigault P-F, Lakhal K, Rouhani A, Asehnoune K, Guerci P, Dinh AT, Chousterman B, Cupaciu A, Dahyot-Fizelier C, Bellier R, Duong JA, Mansour A, Morel J, Beauplet G, Vibet M-A, Feuillet F, Sébille V, Leone M, Network SF d'Anesthésie R (SFAR) R. Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;
51. Novy E, Laithier F-X, Machouart M-C, Albuissou E, Guerci P, Losser M-R. Determination of 1,3- β -D-glucan in the peritoneal fluid for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis in critically ill patients: a pilot study. *Minerva Anesthesiol*. 2018 Jul 9;84(12).
52. Novy E, Scala-Bertola J, Roger C, Guerci P. Preliminary therapeutic drug monitoring data of β -lactams in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(3):387–8.
53. Novy E, Carrara L, Remen T, Chevaux J-B, Losser M-R, Louis G, Guerci P. Prognostic factors associated with six month mortality of critically ill elderly patients admitted to the intensive care unit with severe acute cholangitis. *Hpb*. 2020;
54. Leon L, Guerci P, Pape E, Thilly N, Luc A, Germain A, Butin-Druoton A-L, Losser M-R, Birckener J, Scala-Bertola J, Novy E. Serum and peritoneal exudate concentrations after high doses of β -lactams in critically ill patients with severe intra-abdominal infections: an observational prospective study. *J Antimicrob Chemoth*. 2019;75(1):156–61.
55. Belveyre T, Guerci P, Pape E, Thilly N, Hosseini K, Brunaud L, Gambier N, Meistelman C, Losser M-R, Birckener J, Scala-Bertola J, Novy E. Observational, Prospective Single-Center Study of Antibiotic Prophylaxis with High-Dose Cefoxitin in Bariatric Surgery. *Antimicrob Agents Ch*. 2019;63(12).
56. Hilty MP, Ince C. Automated quantification of tissue red blood cell perfusion as a new resuscitation target. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(3):273–80.

