HAL
open science

Dossier de Titres et Travaux pour l'obtention du diplôme d'Habilitation à Diriger les Recherches

Mickael Vourc'h

To cite this version:

Mickael Vourc'h. Dossier de Titres et Travaux pour l'obtention du diplôme d'Habilitation à Diriger les Recherches. Médecine humaine et pathologie. Nantes université, 2022. tel-03944001

HAL Id: tel-03944001

https://theses.hal.science/tel-03944001

Submitted on 17 Jan 2023

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.

UNIVERSITE DE NANTES
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE
UFR DE MEDECINE

Dossier de Titres et Travaux pour l'obtention du diplôme d'
HABILITATION A DIRIGER LES RECHERCHES

École Doctorale Biologie-Santé

DISCIPLINE : ANESTHESIE-REANIMATION

ANNEE 2022

PAR
DOCTEUR MICKAEL VOURC'H

Praticien Hospitalier

Laboratoire INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology (CRTI2), UMR1064 - Université de Nantes, France
Service d'Anesthésie Réanimation PHU12 - Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France

JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR	JEAN-MICHEL CONSTANTIN	**RAPPORTEUR**
MONSIEUR LE PROFESSEUR	LIONEL VELLY	**RAPPORTEUR**
MONSIEUR LE PROFESSEUR	JEAN-LUC FELLAHI	**RAPPORTEUR**
MONSIEUR LE PROFESSEUR	KARIM ASEHNOUNE	**PRESIDENT**
MONSIEUR LE PROFESSEUR	JEAN-CHRISTIAN ROUSSEL	**EXAMINATEUR**
MONSIEUR LE PROFESSEUR	BERTRAND ROZEC	**EXAMINATEUR**

Table des Matières

1. CURRICULUM VITAE 4
2. SYNTHESE DES ETUDES ET CARRIÈRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE 6
3. ACTIVITE DE RECHERCHE 7
3.1. NOMBRE DE POINTS SIGAPS 7
3.2. APPARTENANCE A UNE STRUCTURE DE RECHERCHE LABELLISEE 8
3.3. ENCADREMENTS 8
3.3.1. Encadrements ayant donné lieu à une publication 8
3.3.1.1. Encadrement de thèses de doctorat en médecine 8
3.3.1.2. Encadrement de mémoire de DES d'Anesthésie-Réanimation 9
3.3.1.3. Encadrement de Master II scientifique 9
3.3.2. Encadrements dont la publication est en cours 10
3.3.2.1. Encadrement de thèses de doctorat en médecine 10
3.3.2.2. Mémoire de DES d'Anesthésie-Réanimation 11
3.4. RECHERCHE EFFECTUEE 11
3.4.1. Recherche fondamentale et translationnelle 11
3.4.2. Recherche clinique 12
3.4.2.1. Coordination d'études randomisées multicentriques nationales 12
3.4.2.2. Coordination d'études randomisées mono centriques 13
3.4.2.3. Coordination d'études Observationnelles et Translationnelles 14
3.4.2.4. Coordination de Méta-analyse internationale 15
3.4.2.5. Collaborations nationales en tant qu'investigateur 15
3.4.2.6. Collaborations internationales 17
3.5. PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES 17
3.5.1. Cinq publications princeps – 1er ou dernier auteur 17
3.5.2. Liste des articles Originaux - 1er ou dernier auteur 18
3.5.3. Publications de protocoles d'études randomisées 19
3.5.4. Liste des publications en collaboration 20
3.5.5. Éditoriaux 22
3.5.6. Chapitres de livres 22
3.5.7. Communications nationales et internationales 23
3.6. VALORISATION DE LA RECHERCHE 24
3.7. PRIX OBTENUS 24
3.8. FINANCEMENT OBTENUS A DES FINS DE RECHERCHE 25
3.9. MEMBRE COMITE DE SUIVI DE THESES DE SCIENCE ET JURY DE MASTER II 28
3.10. MEMBRE DE COMITES SCIENTIFIQUES DE CONGRES 29

3.11. ACTIVITE DE REVIEWING 30
4. ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT 31
4.1. ENSEIGNEMENT UNIVERSITAIRE AU CHU DE NANTES 31
4.1.1. Enseignements aux étudiants en médecine et aux internes – Faculté de Médecine de Nantes 31
4.1.2. Enseignements aux étudiants paramédicaux – Faculté de Médecine de Nantes de 2015-2018 : Chef de Clinique, Réanimation Médicale– Anesthésie/Réanimation 31
4.1.3. Enseignements additionnels continus 31
4.2. ENSEIGNEMENT PÉDAGOGIQUE AU NIVEAU NATIONAL 32
5. ACTIVITE DE RECHERCHE ET PERSPECTIVES 33
5.1. RECHERCHE FONDAMENTALE et TRANSLATIONNELLE : Ischémie-Reperfusion et dysfonction d'organe en chirurgie cardiaque et transplantation d'organe 33
5.1.1. Recherches réalisées 33
5.1.2. Nouvelles perspectives 38
5.1.2.1. Suite du projet TRANSNEPHRON 38
5.1.2.2. Dépôt ANR type Lab'com 40
5.2. RECHERCHE CLINIQUE : Optimisation de l'intubation en soins critiques et au bloc opératoire. 40
5.2.1. Recherche réalisée 40
5.2.2. Nouvelles perspectives 43
5.3. RECHERCHE CLINIQUE : Le Délirium en réanimation et l'amélioration de la vie pendant et après la réanimation 45
5.3.1. Recherche réalisée 45
5.3.2. Nouvelles perspectives 46
6. ACTIVITES DE SOINS CLINIQUE 48
6.1. ASSISTANCE CIRCULATOIRE 48
6.2. TRANSPLANTATION CŒUR POUMON 48
6.3. EPARGNE ET SECURITE TRANFUSIONNELLE 49
6.4. ACTIVITES INSTITUTIONNELLES LIEES A L'ACTIVITE CLINIQUE 49
7. CONCLUSION 50

1. CURRICULUM VITAE

NOM - Prénom : VOURC'H – Mickael, Hugues, Patrick
Date et lieu de naissance : 16 Mars 1984, Saint-Nazaire
Nationalité : Française

Coordonnées :
Dr Mickael VOURC'H, MD, PhD
CHU de Nantes, Institut du Thorax
Boulevard Jacques Monod
44093 NANTES CEDEX 1 France
Mickael.vourch@chu-nantes.fr
+33 685 664 597
+33 244 768 053
N°RPPS : 8 10100825479
Numéro de chercheur ORCID : 0000-0002-1576-7728

Spécialité : Anesthésie-Réanimation.

Disciplines médicales et odontologiques.
N° SECTION du CNU : 48 (Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence, pharmacologie et thérapeutique).

INTITULÉ de la SPÉCIALITÉ : Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence (sous-section 48.01).

Appartenance à un laboratoire de recherche : Laboratoire INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology (CRTI2), UMR1064, Équipe 6, dirigée par le Pr. Antoine ROQUILLY et Dr. Jérémie POSCHMANN.

Fonctions actuelles :

- Responsable de l'unité de Réanimation Chirurgicale – Chirurgie Cardiaque et Transplantation Thoracique du CHU de Nantes,
- Praticien Hospitalier Temps Plein en Anesthésie Réanimation Chirurgie Cardiaque,
- Suivi de transplantation d'organes cœur et poumon : Réalisation des biopsies myocardiques,
- Activité de régulation de la liste d'attente de transplantation cardiaque : Régulation des greffons proposés pour le centre de Nantes.

Diplômes et titres universitaires

- **1er Cycle des études de médecine** : Faculté de médecine de Nantes (2002-2005).
- **2ième Cycle des études de médecine** : Faculté de médecine de Paris V (2006-2009).
- **Examen National Classant** (2009) : Anesthésie- Réanimation, Nantes (rang 335/7456)
- **Master 2 Biologie Biotechnologie et recherche thérapeutique** (2012-2013) : Immunomodulation induite par *Pseudomonas aeruginosa* sur le lymphocyte Natural killer dans un modèle de Co-culture in vitro.
- **Diplôme Inter-Universitaire d'Échographie cardiaque (**2014).
- **Doctorat de Médecine en Anesthésie-Réanimation** (2009-2015).
- **Diplôme d'Étude Spécialisée en Anesthésie-Réanimation** (2009-2015).
- **Diplôme Inter-Universitaire d'Assistance circulatoire et cœur artificiel** (2016).
- **Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires de Réanimation médicale** (2016).
- **Thèse d'Université** (2013-2017) Immunosubversion du lymphocyte Natural Killer lors de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa.*
- **Concours National de Praticien des Établissements Publics** de Santé (2019), Note obtenue 290/300.

2. SYNTHESE DES ETUDES ET CARRIÈRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mobilité Internationale :

- **2018 - 2019** - Research fellow at Peter Doherty Institute for Immunity and Microbiology and Royal Melbourne hospital, Melbourne, Australia (15 mois).

Cursus Hospitalier :

- **2015 - 2016** : Chef de Clinique, Réanimation Médicale CHU de Nantes (Pr J. Reignier),
- **2016 - 2017** : Chef de Clinique, Réanimation Chirurgicale (Pr K. Asehnoune),
- **2017 - 2018** : Praticien Hospitalier contractuel, Réanimation Chirurgicale (Pr K. Asehnoune),
- **2019 - 2021** : Praticien Hospitalier contractuel, Réanimation Chirurgicale CTCV (Pr B. Rozec),
- **Janvier 2021 - ce jour** : Responsable de l'Unité de Réanimation Chirurgicale CTCV.

3. ACTIVITE DE RECHERCHE

3.1. NOMBRE DE POINTS SIGAPS

- **Points SIGAPS = 533**

Période : 2013 - 2022											
Année	**Total**	**A+**	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**NC**	**Score**	**Score avec Inv.**	**Score Frac.**
2013	2	0	1	1	0	0	0	0	26	26	1.67
2014	1	0	0	1	0	0	0	0	6	6	0.25
2015	1	0	1	0	0	0	0	0	32	32	1.19
2016	1	0	0	0	0	1	0	0	12	12	0.86
2017	2	0	0	1	1	0	0	0	28	28	1.41
2018	3	0	0	1	1	1	0	0	49	49	4.45
2019	12	1	2	5	2	0	0	2	146	160	9.01
2020	10	0	3	1	1	2	3	0	94	94	5.43
2021	4	2	0	2	0	0	0	0	76	82	2.66
2022	5	1	3	1	0	0	0	0	22	44	0.60
Total	**41**	**4**	**10**	**13**	**5**	**4**	**3**	**2**	**491**	**533**	**27.52**

- **Nombre total de publications : 41**

Période : 2013 - 2022								
Position	**Total**	**A+**	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**NC**
1	13	1	1	2	3	3	1	2
2	3	0	0	2	0	1	0	0
3	1	0	0	1	0	0	0	0
Inv	4	2	1	1	0	0	0	0
k	15	1	6	6	2	0	0	0
ADA	3	0	1	0	0	0	2	0
DA	2	0	1	1	0	0	0	0
Total	**41**	**4**	**10**	**13**	**5**	**4**	**3**	**2**

Articles Originaux : 30 dont **14** articles en 1er ou dernier auteur **(au 1er Mai 2022)**

Éditoriaux/Review : 11

3.2. APPARTENANCE A UNE STRUCTURE DE RECHERCHE LABELLISEE

- **Unité INSERM, UMR 1064 CR2TI, Équipe 6,**
- **Centre d'investigation Clinique (CIC) 1413, Immunology and infection.**

3.3. ENCADREMENTS

3.3.1. Encadrements ayant donné lieu à une publication.

3.3.1.1. Encadrement de thèses de doctorat en médecine

- **2016 :** Monsieur Anthony Lemeur **:** Évaluation de l'efficacité du *N-Plate* (Romiplostim) dans l'épargne transfusionnelle plaquettaire chez les patients transplantés cardiaques ou pulmonaires.

Publication associée **:**

Romiplostim as a transfusion saving strategy in 20 patients after heart or lung transplantation: A single-centre before-after pilot study. **Vourc'h M.**, Thomas Senage, Thierry Lepoivre, Christelle Volteau, Camille Fortuit, Sabine Pattier, Guillaume Guimbretiere, Jean-Christian Roussel, Bertrand Rozec, ***Perfusion 2019*** ***(IF: 1.92).***

- **2018 :** Madame Laurène Caubert. Étude randomisée contrôlée monocentrique évaluant l'efficacité de l'oxygénation à haut débit sur la détresse respiratoire aigüe hypoxémiante après chirurgie cardiaque : The Heart Flow Study.

Publication associée :

High-flow therapy by nasal cannulae versus high-flow face mask in severe hypoxemia after cardiac surgery: A single-center randomized controlled study – The HEART FLOW study. **Vourc'h M.**, Nicolet, J. Volteau, C., Caubert L., Chabbert, C., Lepoivre, T., Senage, T., Roussel, JC. Rozec, B., ***Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2019 (IF: 2.62).***

- **2019 :** Madame Gabrielle Baud, Étude randomisée contrôlée monocentrique. Intérêt de l'oxygénation à haut débit pour la préoxygénation du patient obèse au bloc opératoire, ETUDE PREOPTI-POOP**.**

Publication associée :

High-flow Nasal Cannulae Versus Non-invasive Ventilation for Preoxygenation of Obese Patients: The PREOPTIPOP Randomized Trial. **Vourc'h M.**, Gabrielle Baud, Fanny Feuillet, Claire Blanchard, Éric Mirallie, Christophe Guitton, Samir Jaber, Karim Asehnoune. ***eClinicalMedicine, Lancet 2019*** ***(IF: 10.3).***

- **2021 :** Monsieur Donatien Huard. Étude randomisée contrôlée monocentrique : Intérêt de l'oxygénation à haut débit pour la préoxygénation au cours des procédures d'intubation difficile au bloc opératoire.

Publication associée :

Preoxygenation in difficult airway management: high-flow oxygenation by nasal cannula versus face mask (the PREOPTIDAM study). Protocol for a single-centre randomized study. **Vourc'h M.**, Donatien Huard, Fanny Feuillet, Gabrielle Baud, Arthur Guichoux, Marielle Surbled, Melanie Tissot, Anne Chiffoleau, Christophe Guitton, Samir Jaber, Karim Asehnoune, ***BMJ open 2019*** ***(IF: 2,69).***

- **2021 :** Madame Maëlle MALIDIN, Étude randomisée contrôlée monocentrique : Intérêt de l'oxygénation à haut débit pour la pré oxygénation au cours des procédures d'intubation difficile au bloc opératoire.

Publication associée :

High-flow Nasal Cannulae Versus standard Preoxygenation for Difficult airway management: The PREOPTIDAM Randomized Trial. **Vourc'h M.,** Huard D., Lepenndu M., Malidin M., Surbled M., Derancy R., Roquilly A., Rozec B., Asehnoune K. ***Lancet Respiratory Medicine 2022, Under review***

3.3.1.2. Encadrement de mémoire de DES d'Anesthésie-Réanimation

- **2016 :** Madame Camille Fortuit **-** Évaluation de l'efficacité du *N-Plate* (Romiplostim) dans l'épargne transfusionnelle plaquettaire.

Publication associée :

Romiplostim as a transfusion saving strategy in 20 patients after heart or lung transplantation: A single centre before-after pilot study. **Vourc'h M.**, Thomas Senage, Thierry Lepoivre, Christelle Volteau, Camille Fortuit, Sabine Pattier, Guillaume Guimbretière, Jean-Christian Roussel, Bertrand Rozec, ***Perfusion 2019*** ***(IF: 1.92).***

- **2018 :** Monsieur Yannick Hourmant. Pharmacocinétique du Baclofène en Réanimation chez le patient consommateur excessif d'alcool, ETUDE BACLO-PK.

Publications associées :

- **Pharmacokinetics and toxicity of high-dose baclofen in ICU patients.** **Vourc'h, M.,** Dailly, E., Hourmant, Y., Bellouard, R., Mahe, P. J., Deslandes, G., et al. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2019*** ***(IF: 5,06).***
- **Pharmacokinetic data on high dose baclofen administration in unhealthy alcohol user in the ICU.** **Vourc'h M.**, Dailly, E., Hourmant, Y., Bellouard, R., Mahe, P. J., Deslandes, G., et al. ***Data in Brief, 2019*** ***(IF: 2.0).***

3.3.1.3. Encadrement de Master II scientifique

- **2020-2021** : Monsieur Adrien Foucher. « Mécanisme impliqués dans la dysfonction immunitaire neutro-monocytaire post-inflammatoire ».

Publication associée :

Transfusion-related renal dysfunction after cardiac surgery: The Role of Myeloid-Related Protein_14 in neutrophil-mediated tubular damage. Vourc'h M.*, Antoine Roquilly*, Adrien Foucher, Christelle Retiere, Fanny Feuillet, Sapna Devi, Hamish McWilliam, Cécile Braudeau, Geraldine Bourreille, Abderrahman Hachani, Dermot O'kane, Scott Mueller, Joseph Ischia, Jean-Christian Roussel, Jean-Christophe Rigal, Régis Josien, Bertrand Rozec, Jose Villadangos, Karim Asehnoune. ***JACC: Basic to Translational Science, in press 2022 (IF: 9.7).***

3.3.2. Encadrements dont la publication est en cours

3.3.2.1. Encadrement de thèses de doctorat en médecine

- **2018** : Monsieur Nicolas Athanase (Codirection avec Dr. Elodie Boissier) : Identification de marqueurs biologiques prédictifs de thrombose sous circulation extracorporelle de type ECMO : *Publication associée (Thèse en cours de Vincent Lenestour).*

- **Soutenance 2022** : Monsieur Xavier Mikol : Étude multiparamétrique des déterminants de la composition des Globules rouges et impact sur le devenir des patients transfusés au cours d'une chirurgie cardiaque.

Publication associée :

Determinants of Packed Red Blood Cells composition. Vourc'h M., Mikol X., Heidar R., Bourreille G., Leauté AG., Asehnoune K, Feuillet F., Retiere C. ***Blood Transfusion 2022, Soumission en cours.***

- **Soutenance 2024 :** Monsieur Thomas Delhomme : Cost-utility Analysis of Management of Perioperative Haemorrhage Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. A Randomized Clinical Trial. Publication en préparation. *Publication associée en cours.*

- **Soutenance 2024 :** Monsieur Samuel Gensburger : PD_L2 as a urinary signature of renal outcome after cardiac surgery. Publication en Préparation. *Publication associée en cours.*

- **Soutenance 2024 :** Monsieur Pierre-Aubin Magras : Medico-Economic Evaluation of Preoperative Cerebral Oximetry Monitoring during Carotid Endarterectomy.

Publication associée :

Medico-Economic Evaluation of Preoperative Cerebral Oximetry Monitoring during Carotid Endarterectomy. Yann Leteurnier*, Bertrand Rozec*, Ouattara A.,* (….) Pierre Aubin Magras and **Vourc'h M.** ***to be submitted soon in JAMA (IF: 56.2).***

- **Soutenance 2024 :** Monsieur Vincent Lenestour : Biologic monitoring in patients with extracorporeal life support. Suivi biologique des patients sous assistance circulatoire

temporaire : Identification des facteurs prédictifs de changements d'oxygénateurs. *Publication associée en cours.*

3.3.2.2. Mémoire de DES d'Anesthésie-Réanimation

- **2017** : Madame Louise Ruffin : Marqueurs prédictifs d'évènements hémorragique sous circulation extracorporelle de type ECMO. *Publication associée en cours.*

- **2018 :** Monsieur Romain Heidar : Impact de la composition du surnageant des culots globulaires sur la dysfonction rénale et l'immunomodulation post-transfusionnelle

Publication associée :

Determinants of Packed Red Blood Cells composition. **Vourc'h M.**, Mikol X., Heidar R., Bourreille G., Leauté AG., Asehnoune K, Feuillet F., Retiere C. ***Blood Transfusion 2022, Soumission en cours.***

3.4. RECHERCHE EFFECTUEE

3.4.1. Recherche fondamentale et translationnelle

- Mise en place d'un modèle monocellulaire (cellules Natural Killer) d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

Publication associée :

Exoenzyme T Plays a Pivotal Role in the IFN-γ Production after Pseudomonas Challenge in IL-12 Primed Natural Killer Cells. **Vourc'h, M.,** Roquilly, A., Broquet, A., David, G., Hulin, P., Jacqueline, C., et al. *8*,1283. http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01283. ***Frontiers in Immunology 2017*** ***(IF: 7.56).***

- Mise en place d'un modèle pluricellulaire (Cellule Natural Killer, Lymphocyte T, Lymphocytes T régulateurs et Monocytes) d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

Publication associée :

Pseudomonas aeruginosa infection impairs NKG2D-dependent NK cell cytotoxicity through regulatory T-cell activation. **Vourc'h, M.,** David, G., Gaborit, B., Roquilly, A., Retiere, C., Asehnoune, K., ***Infection and Immunity 2020*** ***(IF: 3.44).***

- Projet collaboratif international explorant le rôle de la protéine MRP_14 dans les lésions rénales au cours de l'Ischémie-Reperfusion. **NCT02763410.**

Publication associée :

Transfusion-related renal dysfunction after cardiac surgery: The Role of Myeloid-Related Protein_14 in neutrophil-mediated tubular damage. Vourc'h, M., Antoine Roquilly, Adrien Foucher, Christelle Retiere, Fanny Feuillet, Sapna Devi, Hamish McWilliam, Cecile Braudeau, Geraldine Bourreille, Abderrahman Hachani, Dermot O'Kane, Scott Mueller, Jean-Christian Roussel, Jean-Christophe Rigal, Regis Josien, Bertrand Rozec, Jose Villadangos, Karim Asehnoune, ***JACC: Basic to Translational Science, 2022 in press*** ***(IF: 9.7).***

- Projet collaboratif international explorant le rôle de CXCL_12 dans la dysfonction pulmonaire après chirurgie cardiaque. **NCT02763410.**

Publication associée :

Transfusion-related acute lung injury in cardiac surgery patients. The role of CXCL_12 on the cytotoxic activity of Natural killer cells. Vourc'h, M., Cécile Poulain, Antoine Roquilly, Christelle Retiere, Gaëlle David, Fanny Feuillet, Cécile Braudeau, Géraldine Bourreille, Adrien Tissot, Thomas Senage, Jean-Christian Roussel, Régis Josien, Bertrand Rozec, Jose Villadangos, Karim Asehnoune. ***AJRCCM 2022, Soumission en cours*** (***IF: 21.40***).

- Étude de l'Impact des techniques de préparation des Concentrés de Globules Rouges sur leur composition : Approche protéomique. **NCT02763410**.

Publication associée :

Determinants of Packed Red Blood Cells composition, Vourc'h M., Mikol X., Heidar R., Bourreille G., Leauté AG., Asehnoune K, Feuillet F., Retiere C. ***Blood Transfusion 2022, Soumission en cours.***

3.4.2. Recherche clinique

3.4.2.1. Coordination d'études randomisées multicentriques nationales

- **NCT01747109 - Étude PREOXYFLOW** : Étude Multicentrique randomisée nationale, évaluant l'intérêt de l'oxygénation à haut débit pour la prévention des désaturations liées à l'intubation en réanimation chez les patients présentant une hypoxémie sévère (Financement par appel d'offre PHRCi 2012).

Publication associée :

High-Flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: A randomized controlled clinical trial. Vourc'h, M., Asfar, P., Volteau, C., Bachoumas, K., Clavieras, N., Egreteau, P.-Y., et al. ***Intensive Care Medicine 2015*** ***(IF: 17,44).***

- **NCT0270032 - Étude PROTRACH** : Étude Multicentrique randomisée nationale, évaluant l'intérêt de l'oxygénation à haut débit pour la prévention des désaturations liées à

l'intubation en réanimation chez les patients non hypoxémiques (Financement par appel d'offre PHRCi 2014).

Publication associée :

Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. Guitton, C., Ehrmann, S., Volteau, C., Colin, G., Maamar, A., Jean-Michel, V., and **Vourc'h, M.** *34*, 2355. http://doi.org/10.1007/s00134-019-05529-w. ***Intensive Care Medicine 2019*** ***(IF: 17,44).***

- **NCT02723383 - Étude BACLOREA** : Étude Multicentrique randomisée nationale en double aveugle contre Placebo, évaluant l'intérêt de l'administration préventive de Baclofène chez les patients sous ventilation mécanique présentant une consommation excessive d'alcool. Le protocole de cette étude avait également été publié dans le journal Trials (Financement par appel d'offre PHRCi 2015).
-

Publications associées :

- **Baclofen to prevent agitation in alcohol-addicted patients in the ICU: study protocol for a randomized controlled trial.** **Vourc'h, M.,** Feuillet, F., Mahe, P. J., Sebille, V., Asehnoune, K. *17*(1), 415. http://doi.org/10.1186/s13063-016-1539-2. ***Trials 2016*** ***(IF: 2.27).***

- **Effect of High-Dose Baclofen on Agitation-Related Events Among Patients With Unhealthy Alcohol Use Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial.** **Vourc'h, M.,** Reignier, J., Roquilly, A., Feuillet, F., Mahe, PJ., Asehnoune, K., and the BacloreaStudy group, ***JAMA 2021*** ***(IF: 56.2).***

3.4.2.2. Coordination d'études randomisées mono centriques

- **NCT01617252 - Étude HEART-FLOW** : Étude mono centrique randomisée évaluant l'intérêt de l'oxygénothérapie à haut débit comparée à l'oxygénation standard dans la détresse respiratoire aiguë hypoxémique après chirurgie cardiaque (Financement par l'appel d'offre local 2011 du CHU de Nantes).

Publication associée :

High flow therapy by nasal cannulae versus high flow facial mask in acute hypoxemic respiratory failure after cardiac surgery: A single-center randomized controlled study. **Vourc'h, M.,** Nicolet, J., Lepoivre, T., Roussel, JC., Senage, T., Rozec, B., ***JCTVA 2019*** ***(IF: 2.62).***

- **NCT03106441- Étude PREOPTI-POP** : Étude mono centrique randomisée évaluant l'intérêt de l'oxygénothérapie à haut débit comparée à la ventilation non-invasive pour la pré oxygénation avant intubation du patient obèse au bloc opératoire pour chirurgie réglée (Financement Industriel – Fischer & Paykel).

Publication associée :

Preoxygenation Optimization in Obese Patients: High-flow Nasal Cannula Oxygen Versus Non-invasive Ventilation : A single-center controlled randomized study. **Vourc'h, M.,** Blanchard, C., Mirallie, E., Guitton, C., Jaber, S., Asehnoune, K., ***eClinicalMedicine, LANCET, 2019*** ***(IF: 4.3).***

- **NCT03604120 - Étude PREOPTI-DAM** : Étude mono centrique randomisée évaluant l'intérêt de l'oxygénothérapie à haut débit comparée à la pré oxygénation standard au masque facial avant une procédure d'intubation prévue difficile au bloc opératoire pour chirurgie réglée (Financement Industriel – Fischer & Paykel).

Publication associée :

Preoxygenation in difficult airway management: high-flow oxygenation by nasal cannula versus face mask. Protocol for a single-centre randomized study. **Vourc'h, M.,** Huard, D., Feuillet, F., Baud, G., Guichoux, A., Surbled, M., et al. *9*(4), e025909. http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025909. ***BMJ Open 2019*** ***(IF: 2,69).***

3.4.2.3. Coordination d'études Observationnelles et Translationnelles.

- **NCT03515447- Étude CT-Plate** : Impact de l'utilisation du Romiplostim sur le recours à la transfusion plaquettaire après transplantation cardiaque ou pulmonaire.

Publication associée :

Romiplostim as a transfusion saving strategy in 20 patients after heart or lung transplantation: a single centre before-after pilot study. **Vourc'h, M.,** Senage, T., Roussel, JC., and Rozec, B. ***Perfusion, 2019*** ***(IF: 1.92).***

- **Étude IMPACT-OH** : Étude mono centrique prospective observationnelle de l'impact de la consommation alcoolique sur le devenir des patients en réanimation.

Publication associée :

Impact of Alcohol Use Disorder and Agitation-related Adverse Events on Patient's Outcome in the ICU and the Following One Year after Admission. **Vourc'h, M.,** Bourdiol A, Thibault M, Volteau C, Zambon O, Brule N. ***Anesthesia and Critical Care Medicine Journal, 2020.***

- **Étude BACLO-PK** : Étude de la pharmacocinétique du Baclofène chez les patients de réanimation avec ou sans dysfonction rénale.

Publication associée :

Pharmacokinetics and toxicity of high-dose baclofen in ICU patients. **Vourc'h, M.,** Dailly, E., Hourmant, Y., Bellouard, R., Mahe, P. J., Deslandes, G., et al. http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.016. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2019*** ***(IF: 5.06).***

- **NCT04389463- Étude HEART_19** : Devenir des patients de chirurgie cardiaque au cours de la pandémie COVID-19. Financement par le fonds de dotation du CHU de Nantes - *Recueil des données en cours*.

- **Étude SYNCAR-IMMUN**: Incidence de l'alloimmunisation chez les patients porteurs d'un cœur artificiel total de type Syncardia. *Publication en cours.*

- **Étude ECMO-2D:** Suivi biologique multiparamétriques des patients sous assistance circulatoire temporaire – Étude Observationnelle prospective. *Publication en cours.*

- **Étude CTPLATE-PK:** Pharmacodynamie du Romiplostim chez les patients greffés cardiaques ou pulmonaires. *Publication en cours.*

3.4.2.4. Coordination de Méta-analyse internationale

Analyse combinée de six data bases d'étude randomisées :

- Trois bases de données Françaises (NCT01747109, NCT0270032, NCT02668458)
- Trois bases Nord-Américaines (Vanderbilt University, Nashville, Tennessee) (NCT03026777, NCT03026322, NCT 02051816).

L'objectif de l'analyse est d'identifier les facteurs associés aux désaturation au cours de l'intubation en réanimation. Analyse en cours (Bastien Perrot, Equipe SPHERE)

3.4.2.5. Collaborations nationales en tant qu'investigateur

- Mise en place et évaluation d'une intervention destinée à réduire la durée de ventilation en réanimation des patients présentant des lésions cérébrales.

Publication associée :

Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. a before-after evaluation of a quality improvement project. Roquilly, A., Cinotti, R., Jaber, S., **Vourc'h, M.,** Pengam, F., Mahe, P. J., et al. *188*(8), 958–966. http://doi.org/10.1164/rccm.201301-0116OC. *AJRCCM 2013* (***IF: 21.40***).

- **NCT01994772: Étude HYPERION** - Intérêt de l'hypothermie thérapeutique dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque – Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest in Non Shockable Rythm. Étude terminée.

Publication associée :

Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. Lascarrou JB., Merdji H., Le Gouge A., Grillet G., Girardie P., Dequin PF., Cariou A., Boulain T., Brule N., Delahaye A., Sirodot M., Legriel S., Desachy A., Botoc V., Martino F., Giraudeau B., Reignier J., and the CRICS-TRIGGERSEP Group. The New England Journal of Medicine 2019 ***(IF: 91.24).***

- **NCT02754193 : Etude HYPOECMO** - Intérêt de l'hypothermie dans le choc

cardiogénique sous ECMO veno-arterielle – Effects of induced Moderate Hypothermia on Mortality in Cardiogenic Shock Patients Rescued by Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. Etude terminée.

Publication associée :

Effect of Moderate Hypothermia vs. Normothermia on 30-Day Mortality in Patients with Cardiogenic Shock Receiving Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Randomized Clinical Trial. Levy B., Girerd N., Amour J., Besnier E., Rozec B., Kimmoun A., Duarte K., Fellahi JL., Ouattara A., Combes A and the international ECMO Network. *JAMA 2022* ***(IF: 56.2)***

- **NCT04475185** : **Étude COVRESP** - Efficacité et la sécurité d'utilisation d'un respirateur de conception nouvelle de type Makair pendant la pandémie COVID 19. Safety and effectiveness assessment of the Makair Artificial Ventilator (COVRESP Study). *Etude terminée, publication à venir.*

- **NCT02517489** : **Étude CAPE_COD** - Évaluation de l'intérêt de l'administration de corticoïde chez les patients de réanimation atteints de pneumonie communautaire. Une étude Randomisée contre Placebo. *Étude terminée, publication à venir.*

- **NCT02142075** : **Étude DAPTOREA** – Étude de la pharmacocinétique de la Daptomycine chez les patients de réanimation ayant un niveau variable de dysfonction rénal. Une étude Observationnelle.

Publication associée:

Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment Grégoire, N., Marchand, S., Ferrandière, M., Lasocki, S., Seguin, P., **Vourc'h, M.,** et al. *74*(1), 117–125. http://doi.org/10.1093/jac/dky374. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2019* ***(IF: 5.79).***

- **NCT03143751 : Etude COBI** – Intérêt de l'osmothérapie continue dans la prise en charge de l'hypertension intracrânienne du patient de réanimation traumatisé. Une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre Placebo.

Publication associée :

Effect of Continuous Infusion of Hypertonic Saline vs Standard Care on 6-Month Neurological Outcomes in Patients With Traumatic Brain Injury: The COBI Randomized Clinical Trial. Antoine Roquilly, Jean Moyer, Olivier Huet, 21, Benjamin Cohen, **Vourc'h, M.,** Florian Pierre Martin, Alice Chopin, 2, *JAMA 2021* ***(IF: 56.2)***

- **NCT04728932** : **Etude LEVOECMO** - Intérêt du Levosimendan dans le sevrage des assistances circulatoire temporaires des patients en Choc Cardiogénique. *Etude en cours*.

3.4.2.6. Collaborations internationales

- **En recherche clinique :**
  - J'ai signé une collaboration avec l'université de Vanderbilt, Nashville, Tennessee, États-Unis sur la thématique de l'intubation en réanimation et de l'oxygénation à haut débit (Convention CHU de Nantes). Nous sommes en cours d'analyse d'une data base commune de 6 études randomisées (> 3000 patients). Cette base sera enrichie dans les années à venir par les données des études randomisées en cours dans nos centres respectifs.
  - Je collabore avec une équipe du Cleveland Medical Center, Cleveland, EU dans le cadre de l'évaluation d'un dispositif implantable de stimulation diaphragmatique. Nous évaluons son intérêt dans le sevrage de la ventilation mécanique après chirurgie cardiaque. Ce dispositif est déjà implanté chez certains de nos patients blessés médullaires.

- **En recherche translationnelle,** au cours de ma mobilité postdoctorale en Australie, j'ai créé des liens avec plusieurs équipes australiennes et construit, avec elles de nouveaux projets de recherche.
  - Équipe du Pr. Jose Villadangos (The Peter Doherty Institute, Melbourne Australia) : Collaboration en cours sur le rôle du Récepteur au complément de type 2 dans l'activité de trogocytose des cellules tubulaires rénales par les polynucléaires Neutrophiles.
  - Équipe du Pr. Joseph Ischia (The Austin Hospital, Melbourne, Australia) : Mise au point d'un modèle murin d'Ischémie-Reperfusion rénale pour l'étude translationnelle des effets rénaux de la Circulation Extracorporelle en chirurgie cardiaque.
  - Équipe du Dr. Justine Mintern (The Bio21 Institute, Melbourne, Australia) : Collaboration en cours sur le rôle protecteur rénal de l'interaction PD_1/PD_L2 au cours de l'Ischémie-Reperfusion.
  - Équipe du Pr. Scott Mueller (The Peter Doherty Institute, Melbourne, Australia): Collaboration dans la conception d'une lignée murine exprimant la protéine Td Tomato dans la membrane de toutes les lignées cellulaires. Mise à profit de cette lignée pour l'étude de l'activité de trogocytose des neutrophiles face aux cellules tubulaires rénales.
  - Équipe du Pr. Michael Hickey (Monash University, Australia) : Développement d'un modèle de microscopie confocale *in vivo* afin d'étudier le rôle de la protéine MRP_14 au cours de l'ischémie reperfusion dans le recrutement des polynucléaires Neutrophiles sur les lieux de l'ischémie.

3.5. PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

3.5.1. Cinq publications princeps – 1er ou dernier auteur

- **Effect of High-Dose Baclofen on Agitation-Related Events Among Patients With Unhealthy Alcohol Use Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial.** Vourc'h, M., Garret, C., Reignier, J., Roquilly, A., Feuillet, F., Mahe, PJ., Asehnoune, K., and the BacloreaStudy group, ***JAMA 2021*** ***(IF: 56.2).***

- **Transfusion-related renal dysfunction after cardiac surgery: The Role of Myeloid-Related Protein_14 in neutrophil-mediated tubular damage.** Vourc'h, M., Roquilly, Foucher A., Retiere C., Feuillet F., Devi S., McWilliam H., Hachani A., O'Kane D., Mueller S., Ischia J., Roussel JC., Rigal JC., Josien R., Rozec B., Villadangos J., Asehnoune K. ***JACC: Basic to Translational Science 2022*** ***(IF: 9.7).***

- **Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial.** Guitton, C., Ehrmann, S., Volteau, C., Colin, G., Maamar, A., Jean-Michel, V., and **Vourc'h, M.,** *34*, 2355. http://doi.org/10.1007/s00134-019-05529-w. ***Intensive Care Medicine 2019*** ***(IF: 17.44).***

- **Exoenzyme T Plays a Pivotal Role in the IFN-γ Production after Pseudomonas Challenge in IL-12 Primed Natural Killer Cells.** **Vourc'h, M.,** Roquilly, A., Broquet, A., David, G., Hulin, P., Jacqueline, C., et al. *8*, 1283, http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01283. ***Frontiers in Immunology 2017*** ***(IF: 7.56).***

- **High-Flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: A randomized controlled clinical trial.** **Vourc'h, M.,** Asfar, P., Volteau, C., Bachoumas, K., Clavieras, N., Egreteau, P.-Y., et al. 1–11. http://doi.org/10.1007/s00134-015-3796-z. ***Intensive Care Medicine 2015*** ***(IF: 17,44).***

3.5.2. Liste des articles Originaux - 1er ou dernier auteur

- **High-Flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: A randomized controlled clinical trial.** **Vourc'h, M.,** Asfar, P., Volteau, C., Bachoumas, K., Clavieras, N., Egreteau, P.-Y., et al. 1–11. http://doi.org/10.1007/s00134-015-3796-z. ***Intensive Care Medicine 2015*** ***(IF: 17,44).***

- **Baclofen to prevent agitation in alcohol-addicted patients in the ICU: study protocol for a randomized controlled trial.** **Vourc'h, M.,** Feuillet, F., Mahe, P. J., Sebille, V., Asehnoune, K. *17*(1), 415, http:// doi.org/10.1186/s13063-016-1539-2. ***Trials 2016*** ***(IF: 2.27).***

- **Exoenzyme T Plays a Pivotal Role in the IFN-γ Production after Pseudomonas Challenge in IL-12 Primed Natural Killer Cells.** **Vourc'h, M.,** Roquilly, A., Broquet, A., David, G., Hulin, P., Jacqueline, C., et al. *8*, 1283. http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01283. ***Frontiers in Immunology 2017*** ***(IF: 7.56).***

- **Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient**. **Vourc'h, M.,** Roquilly, A., & Asehnoune, K. *9*. http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01330. ***Frontiers in Immunology 2018*** ***(IF: 7.56).***

- **Corticosteroids administration to improve outcome in high-risk surgical patients**. Asehnoune, K., **Vourc'h, M.,** & Roquilly, A. *24*(6), 575–580. http://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000553. ***Current Opinion in Critical Care 2018*** ***(IF: 3.68).***

- **Hormone Therapy in Trauma Patients.** Asehnoune, K., **Vourc'h, M.,** & Roquilly, A. (2019). *35*(2), 201–211. http://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.11.009. ***Critical Care Clinics 2019*** ***(IF: 3.59).***

- **Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial.** Guitton, C., Ehrmann, S., Volteau, C., Colin, G., Maamar, A., Jean-Michel, V., and **Vourc'h, M.,** *34*, 2355. http://doi.org/10.1007/s00134-

019-05529-w. ***Intensive Care Medicine 2019*** ***(IF: 17.44).***

- **Pharmacokinetics and toxicity of high-dose baclofen in ICU patients. Vourc'h, M.,** Dailly, E., Hourmant, Y., Bellouard, R., Mahe, P. J., Deslandes, G., et al. http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.016. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2019*** ***(IF: 5,09).***

- **Romiplostim as a platelet-transfusion saving strategy after thoracic transplantation and circulatory or respiratory assistance devices. A before-after study of 172 patients. Vourc'h, M.,** Senage, T., Roussel, JC., and Rozec, B. ***Perfusion, 2019*** ***(IF: 1,92).***

- **Preoxygenation Optimization in Obese Patients: High-flow Nasal Cannula Oxygen Versus Non-invasive Ventilation : A single-center controlled randomized study. Vourc'h, M.,** Blanchard, C., Mirallie, E., Guitton, C., Jaber, S., Asehnoune, K., ***eClinicalMedicine, LANCET 2019*** ***(IF: 4.3).***

- **Preoxygenation in difficult airway management: high-flow oxygenation by nasal cannula versus face mask. Protocol for a single-centre randomized study. Vourc'h, M.,** Huard, D., Feuillet, F., Baud, G., Guichoux, A., Surbled, M., et al. *9*(4), e025909, http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025909. ***BMJ Open 2019*** ***(IF: 2,69).***

- **High flow therapy by nasal cannulae versus high flow facial mask in acute hypoxemic respiratory failure after cardiac surgery: A single-center randomized controlled study. Vourc'h, M.,** Nicolet, J., Lepoivre, T., Roussel, JC., Senage, T., Rozec, B., ***JCTVA 2019*** ***(IF: 2.62).***

- **Pharmacokinetic data on high dose baclofen administration in unhealthy alcohol user in the ICU. Vourc'h, M.,** Dailly, E., Hourmant, Y., Bellouard, R., Mahe, P. J., Deslandes, G., et al. (2019). ***Data in Brief 2019*** ***(IF: 2.0).***

- **Pseudomonas aeruginosa infection impairs NKG2D-dependent NK cell cytotoxicity through regulatory T-cell activation. Vourc'h, M.,** David, G., Gaborit, B., Roquilly, A., Retiere, C., Asehnoune, K., ***Infection and Immunity 2020*** ***(IF: 3.44).***

- **Effect of High-Dose Baclofen on Agitation-Related Events Among Patients With Unhealthy Alcohol Use Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. Vourc'h, M.,** Garret, C., Reignier, J., Roquilly, A., Feuillet, F., Mahe, PJ., Asehnoune, K., and the BacloreaStudy group, ***JAMA 2021*** ***(IF: 56.2)***

- **Transfusion-related renal dysfunction after cardiac surgery: The Role of Myeloid-Related Protein_14 in neutrophil-mediated tubular damage. Vourc'h, M.,** Roquilly, Foucher A., Retiere C., Feuillet F., Devi S., McWilliam H., Hachani A., O'Kane D., Mueller S., Ischia J., Roussel JC., Rigal JC., Josien R., Rozec B., Villadangos J., Asehnoune K. ***JACC: Basic to Translational Science, in press 2022*** ***(IF: 9.7).***

3.5.3. Publications de protocoles d'études randomisées

- **Baclofen to prevent agitation in alcohol-addicted patients in the ICU: study protocol for a randomized controlled trial. Vourc'h, M.,** Feuillet, F., Mahe, P. J., Sebille, V., Asehnoune, K. *17*(1), 415, http:// doi.org/10.1186/s13063-016-1539-2. ***Trials 2016*** ***(IF: 2.27).***

- **Preoxygenation in difficult airway management: high-flow oxygenation by nasal cannula versus face mask. Protocol for a single-centre randomized study.** **Vourc'h, M.,** Huard, D., Feuillet, F., Baud, G., Guichoux, A., Surbled, M., et al. *9*(4), e025909, http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025909. ***BMJ Open 2019*** ***(IF: 2,69).***

3.5.4. Liste des publications en collaboration

- **Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. a before-after evaluation of a quality improvement project.** Roquilly, A., Cinotti, R., Jaber, S., **Vourc'h, M.,** Pengam, F., Mahe, P. J., et al. *188*(8), 958–966. http://doi.org/10.1164/rccm.201301-0116OC. *AJRCCM 2013* (***IF: 21.40***).

- **Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10+ natural killer cells after trauma-hemorrhage.** Roquilly, A., Broquet, A., Jacqueline, C., Masson, D., Segain, J. P., **Vourc'h, M.,** Braudeau, C., et al. *42*(12), e752–61. http://doi.org/10.1097 *Critical Care Medicine, 2014* (***IF: 7.59***).

- **Role of IL-12 in overcoming the low responsiveness of NK cells to missing self after traumatic brain injury.** Roquilly, A., David, G., Cinotti, R., **Vourc'h, M.,** Morin, H., Rozec, B., et al. *177*, 87–94. http://doi.org/10.1016/j.clim.2015.08.006. *Clinical Immunology, 2017* (***IF: 3.96***).

- **Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment** Grégoire, N., Marchand, S., Ferrandière, M., Lasocki, S., Seguin, P., **Vourc'h, M.,** et al. *74*(1), 117–125. http://doi.org/10.1093/jac/dky374. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2019* ***(IF: 5.79).***

- **Alterations of the iNKT cell compartment in traumatic brain injury.** Patinec, P., Rocher, J., **Vourc'h M.**, Roquilly, A., Asehnoune, K., Le Penndu, J. *Critical care, 2019* ***(IF: 9.09).***

- **Outcome and prognostic factors of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised adults: a prospective observational study.** Gaborit B., Tessoulin B., Lavergne R.A., Morio F., Sagan C., **Vourc'h M.**, Boutoille D., Reignier J. https://doi.org/10.1186/s13613-019-0604-x. *AIC, 2019* ***(IF: 6.92).***

- **Cortisol total/CRP ratio for the prediction of hospital-acquired pneumonia and initiation of corticosteroid therapy in traumatic brain- injured patients.** Bourras M., Roquilly A., Mahe PJ., **Vourc'h M.**, Asehnoune K. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2680-6. *Critical care 2019* ***(IF: 9.09).***

- **Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Non-shockable Rhythm.** Lascarrou JB., Merdji H., Le Gouge A., Grillet G., Girardie P., Dequin PF., Cariou A., Boulain T., Brule N., Delahaye A., Sirodot M., Legriel S., Desachy A., Botoc V., Martino F., Giraudeau B., Reignier J., and the **CRICS-TRIGGERSEP Group.** *The new England Journal of Medicine 2019* ***(IF: 91.24).***

- **Interleukin-22 regulates interferon lambda expression in a mice model of pseudomonas aeruginosa pneumonia.** Broquet, A., Besbes, A., Martin, J., Jacqueline, C., **Vourc'h, M.,** Roquilly, A., et al. *Molecular Immunology* ***(IF: 4.40).***

- **SIRP-α triggers tolerogenic training of resident alveolar macrophages after inflammation, leading to immune paralysis and increased susceptibility to secondary pneumonia.** Roquilly A., Jacqueline C., Rooze P., Davieau M., **Vourc'h M**., Mintern J., Porschman J., Villadangos J., Asehnoune K. *Nature Immunology 2020* ***(IF: 25.60).***

- **Monocytic HLA-DR expression in young infants undergoing cardiopulmonary bypass.** Alexis Chenouard MD PhD, Marie Rimbert PharmD PhD, Nicolas Joram MD, Cécile Braudeau PhD, Antoine Roquilly MD PhD, **Vourc'h M.**, MD, PhD, Pierre Bourgoin MD, Karim Asehnoune MD PhD, *The Annals of Thoracic Surgery 2020* ***(IF: 4.01).***

- **Haemolysis index, a hidden parameter of routine blood testing: validation for haemolysis detection during extra corporeal membrane oxygenation.** Boissier, Elodie, Lakhal, Karim, Senage, Thomas, Bizouarn, Philippe, Lepoivre, Thierry, Nicolet, Johanna, Roussel, Jean-Christian, Rozec, Bertrand, **Vourc'h, M.**, Bigot, Edith. *British Journal of Anaesthesia 2020* ***(IF: 9.16).***

- **Treg cells expressing TNF receptor type 2 play a major role in CD4+ T cells impairment during sepsis.** Benjamin Gaborit, Jerémie Porschman, Benoit Tessoulin, Antoine Roquilly, **Vourc'h, M.**, Cédric Jacqueline, Karim Asehnoune, *Journal of Infectious Disease 2020* ***(IF: 5.22).***

- **Cost of red blood cell transfusion: Evaluation in a French healthcare structure.** Jean-Christophe Rigal, Valérie-Pierre Riche, Martine Tching-Sin, **Vourc'h, M.,** Bertrand Rozec, *Transfusion Clinical Biology 2020* ***(IF: 1.4).***

- **Effect of Continuous Infusion of Hypertonic Saline vs Standard Care on 6-Month Neurological Outcomes in Patients With Traumatic Brain Injury: The COBI Randomized Clinical Trial.** Antoine Roquilly, Jean Moyer, Olivier Huet, Sigismond Lasocki, Benjamin Cohen, **Vourc'h M.,** Florian Pierre Martin, Alice Chopin, Karim Asehnoune 1, Atlanrea Study Group and the Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) Research Network, *JAMA 2021* ***(IF: 56.2)***

- **Transplantation outcome in recipients engrafted with organs harvested from the first French deceased donor with a SARS-Cov2 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia.** Matthieu Jamme, Ismail Elalamy, Thibaut d'Izarny Gargas, **Vourc'h M.,** Filomena Conti, Michel Delahousse, Alexandre Hertig. *Transplantation 2021* ***(IF: 4.9).***

- **Effect of Moderate Hypothermia vs. Normothermia on 30-Day Mortality in Patients with Cardiogenic Shock Receiving Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Randomized Clinical Trial.** Levy B., Girerd N., Amour J., Besnier E.,

Rozec B., Kimmoun A., Duarte K., Fellahi JL., Ouattara A., Combes A and the international **ECMO Network (ECMONet)**. *JAMA 2022* ***(IF: 56.2).***

- **Prevalence, Characteristics, and Outcome of COVID_19-Associated Myocarditis**. Ammirati E., Lupi L., Palazzini M., Hendren N., Piriou N., **Vourc'h M.,** Basso C., Kerneis M., Combes A., Camici P., De Lemos J., Metra M. *Circulation 2022* **(IF: 20.5).**

- **Monocyte signature associated with Herpes Simplex Virus reactivation and neurological recovery after brain injury.** Roquilly A., Chaumette T., Broquet A., Josien R., **Vourc'h M.,** Villadangos J., Asehnoune K. *AJRCCM, in press 2022* (***IF: 21.40***).

- **Potential impact of Rapid Multiplex PCR on antimicrobial therapy guidance for hospital-acquired pneumonia in critically ill patients, a prospective observational clinical and economic study.** Florian Guillotin, Cécile Poulain, Benjamin Gaborit, **Vourc'h M.,** Bertrand Rozec, Karim Asehnoune, Valery-Pierre Riche, Lise Cremet, Antoine Roquilly. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, in press 2022* (**IF: 4,4**).

3.5.5. Éditoriaux

- **A new way of thinking: hydrocortisone in traumatic brain-injured patients.** Roquilly, A., **Vourc'h, M.,** Cinotti, R., & Asehnoune, K. *17*(6), 1016. http://doi.org/10.1186/cc13138. *Critical Care, 2013* ***(IF: 9.09).***

- **Post-Traumatic Immunodepression : From Pathophysiology to Treatment**. Roquilly, A., **Vourc'h, M.,** Asehnoune, K., *Réanimation 2015.*

- **Monitoring the Adaptive Immune System in Septic Shock Patients: Ready for Prime Time?** Asehnoune, K., Roquilly, A., **Vourc'h, M.** *46*(11), 1867–1869. http://doi.org/10.1097/CCM. *Critical Care Medicine 2018* ***(IF: 7.59).***

- **Postoperative admission in surgical ICU, less is more? Vourc'h, M.,** Asehnoune, K. (2019). *Anesthesia Critical Care & Pain Medicine 2019* ***(IF: 2.3).***

3.5.6. Chapitres de livres

- **Gestion du risque rénal péri-opératoire, Vourc'h M.,** Karim Asehnoune, *JEPU 2011.*

- **Colloïdes et fonction rénale,** Raphael Cinotti, **Vourc'h M.,** Karim Asehnoune, *JEPU 2016.*

- **La prise en charge pré-hospitalière médicalisée améliore-t-elle le pronostic des patients souffrant de traumatismes pénétrants ? Vourc'h M.,** Karim Asehnoune, *Réactu SRLF 2018.*

- **Intubation aux urgences : Y voit-on plus clair avec la bougie ?** Christophe Guitton, **Vourc'h M.** *Réactu SRLF 2018.*

- **L'oxygénothérapie en soins critiques**. Fouzia Souab, Bertrand Rozec, **Vourc'h M.** *Référentiel du CNEAR 2021.*

3.5.7. Communications nationales et internationales

- ***SFAR 2012, Paris :***
  - Facteurs de risques d'échec d'une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline/acide clavulanique dans les pneumonies nosocomiales chez les patients cérébrolésés. **Vourc'h M.,** F. Feuillet, A. Roquilly, R. Cinotti, D. Lepelletier, R. Dumont, D. Leboeuf, B. Rozec, Y. Blanloeil, K. Asehnoune.
  - Prévention multimodale des complications respiratoires chez les patients cérébrolésés A. Roquilly, R. Cinotti, **Vourc'h M**., F. Pengam, PJ Mahe, O Loutrel, B Rozec, Y Blanloeil, K Asehnoune.
- ***SFAR 2013, Paris :***
  - L'hydrocortisone prévient la destruction des cellules dendritiques par les lymphocytes Natural Killer au cours de l'immunodépression post-traumatique Antoine Roquilly, **Vourc'h M.,** Alexis Broquet, Cédric Jacqueline, Jocelyne Caillon, Karim Asehnoune.
- ***SRLF 2013, Paris :***
  - Le Romiplostim : Un outil d'épargne transfusionnelle plaquettaire après transplantation cardiaque. **Vourc'h M.,** T.Lepoivre, M.Treilhaud, P.Bizouarn, JC.Rigal, N.Blin, A.Cesbron, JM Boiron et B.Rozec.
  - Intérêt d'un système d'oxygénation à haut débit pour la préoxygénation du patient en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique – The PREOXYFLOW Study- **Vourc'h M.,** P. Asfar, C. Volteau, K. Bachoumas, N. Clavieras, P. Egreteau, A. Roquilly, N. Brule, C. Bretonniere, D. Villers, C. Guitton
- ***ICAAC 2013, Denver :***
  - IL-12 Induced NK Cell Activation and Maturation is crucial in controlling *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Vourc'h M.**, Alexis Broquet, Antoine Roquilly, Cédric Jacqueline, Gilles Potel, Jocelyne Caillon and Karim Asehnoune.
  - Impact of Linezolid and Vancomycin on In Vivo Cytokine Production and Host inflammatory Response in a Murine Model of Methicillin-Resistant Staphylococcus *aureus* Pneumonia. Cédric Jacqueline, Alexis Broquet, Antoine Roquilly, **Vourc'h M.,** Gilles Potel, Jocelyne Caillon and Karim Asehnoune.
- ***SFAR 2014, Paris :***
  - Impact du linézolide et de la Vancomycine sur la production de cytokines et sur la réponse inflammatoire de l'hôte dans un modèle murin de Pneumonie à Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) – Cédric Jacqueline, Alexis Broquet, Antoine Roquilly, **Vourc'h M.,** Jocelyne Caillon, Karim Asehnoune.
  - Immunosubversion du lymphocyte Natural Killer (NK) par Pseudomonas aeruginosa – **Vourc'h M.,** Christelle Retière, Gaëlle David, Antoine Roquilly, Alexis Broquet, Cédric Jacqueline, Karim Asehnoune.
- ***SFAR 2017, Paris :***
  - Réactivations virales herpétiques et patients cérébrolésés : une cohorte mono centrique

prospective A. Roquilly, **Vourc'h M.**, K. Lakhal, C. Bressollette, K. Asehnoune.

- ***SRLF, 2018 :***
  - Intérêt d'un système d'oxygénation à haut débit pour la pré oxygénation du patient non hypoxémique en réanimation. The PROTRACH Study – Guitton Christophe Ehrmann Stephan, Volteau Christelle, Colin Gwenhaël, Maamar Adel, **Vourc'h M.**
- ***Médecine & Maladie infectieuse 2018 :***
  - La modulation in situ des fonctions phagocytaires des macrophages alvéolaires (MA) résidents après la résolution d'une infection primaire induit une sensibilité prolongée à une infection secondaire. C. Jacqueline, A. Broquet, B. Misme, T. Chaumette, **Vourc'h M.,** J. Villadangos, K. Asehnoune, A. Roquilly**.**

3.6. VALORISATION DE LA RECHERCHE

Déclaration d'invention 07/07/2020 : Déclaration Logiciel DV4325 (eCare2 in ICU) faite auprès l'Agence de Protection de Programmes (APP).
Cette application a pour but d'améliorer la communication entre les soignants et les proches des patients hospitalisés en réanimation. Nous avons obtenu 2 niveaux de financement successifs pour cette application (30 K€ en 2018 puis 90 K€ en 2020). Cette étude fera l'objet d'une évaluation clinique multicentrique à partir de 2023.

Développement d'une application web, « Astreinte Vitale ». Application en cours d'homologation pour le CHU de Nantes. Interface permettant l'appel automatisé de l'équipe d'assistance circulatoire et de bloc opératoire en cas d'urgence vitale en chirurgie cardiaque.

3.7. PRIX OBTENUS

- **Prix régional du meilleur Mémoire de DES d'Anesthésie Réanimation** : Travaux sur les aspects immunitaires de la réponse Natural Killer à une infection in vitro à Pseudomonas aeruginosa : Rôle de la voie ERK et du système de sécrétion de type III.

Publication associée :

Exoenzyme T Plays a Pivotal Role in the IFN-γ Production after Pseudomonas Challenge in IL-12 Primed Natural Killer Cells. Vourc'h, M., Roquilly, A., Broquet, A., David, G., Hulin, P., Jacqueline, C., et al. *8*,1283. http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01283. ***Frontiers in Immunology 2017*** ***(IF: 7.56)***.

- **Prix du meilleur mémoire de DESC de Réanimation Médicale** : Obtention du PHRC_interrégional 2012 puis, réalisation d'une Etude Randomisée Multicentrique sur l'intérêt de l'oxygénothérapie à haut débit au cours de l'intubation du patient hypoxémique en réanimation (Invitation ESICM, Vienne, 2K€)

Publication associée :

High-Flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: A randomized controlled clinical trial. **Vourc'h, M.,** Asfar, P., Volteau, C., Bachoumas, K., Clavieras, N., Egreteau, P.-Y., et al. 1–11. http://doi.org/10.1007/s00134-015-3796-z. ***Intensive Care Medicine 2015*** ***(IF: 17,44)***

3.8. FINANCEMENT OBTENUS A DES FINS DE RECHERCHE

TOTAL DES FINANCEMENT OBTENUS ENTRE 2011 et 2021 : 1,16 M€.

- **AO Local CHU de Nantes 2011 (15K€) : Etude OPTIFLOW** - Intérêt de l'oxygénation à haut débit dans la détresse respiratoire aiguë en période post opératoire de chirurgie cardiaque. Une étude randomisée contrôlée mono centrique.

Publication associée :

High flow therapy by nasal cannulae versus high flow facial mask in acute hypoxemic respiratory failure after cardiac surgery: A single-center randomized controlled study. **Vourc'h, M,** Nicolet, J., Lepoivre, T., Roussel, JC., Senage, T., Rozec, B. ***JCTVA 2019*** ***(IF: 2.62).***

- **PHRCi 2012 (35K€) : Etude PREOXYFLOW** - Préoxygénation par Optiflow avant intubation sous laryngoscopie du malade hypoxémique en Réanimation – Etude Prospective multicentrique randomisée contrôlée.

Publication associée :

- **High-Flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: A randomized controlled clinical trial.** **Vourc'h, M.,** Asfar, P., Volteau, C., Bachoumas, K., Clavieras, N., Egreteau, P.-Y., et al. 1–11. http://doi.org/10.1007/s00134-015-3796-z. ***Intensive Care Medicine 2015*** ***(IF: 17,44)***

- **Grant Fischer & Paykel 8K€ : Complément du budget du PHRC 2012**

- **Grant AMGEN (15K€) :** Effets de la transfusion de Produits sanguins labiles sur les cellules Natural Killer chez le patient polytraumatisé, *Laboratoire AMGEN.*

- **AO ANSM 2015 (ANR) : Etude TRANSNEPHRON (110K€) -** Impact de la composition du surnageant des culots globulaires sur la dysfonction rénale et l'immunomodulation post transfusionnelle.

Publications associées :

- **Trauma-induced, DAMP-mediated remote Organ injury and immunosuppression in the acutely ill patients.** Vourc'h, M., Antoine Roquilly, Karim Asehnoune, ***Frontiers in immunology 2018*** ***(IF: 7.56)***.

- **Transfusion-related renal dysfunction after cardiac surgery: The Role of Myeloid-Related Protein_14 in neutrophil-mediated tubular damage.** Vourc'h, M., Antoine Roquilly, Adrien Foucher, Christelle Retiere, Fanny Feuillet, Sapna Devi, Hamish McWilliam, Cecile Braudeau, Geraldine Bourreille, Abderrahman Hachani, Dermot Okane, Scott Mueller, Joseph Ischia, Jean Christian Roussel, Jean-Christophe Rigal, Regis Josien, Bertrand Rozec, Jose Villadangos, Karim Asehnoune. ***JACC, 2022*** ***(IF: 9.7).***

- **PHRCi 2015 (330K€) Etude BACLO-REA -** Intérêt du Baclofène dans la prévention de l'agitation chez le patient alcoolo-dépendant. Etude multicentrique randomisée contre placebo.

Publication associée :

Effect of High-Dose Baclofen on Agitation-Related Events Among Patients With Unhealthy Alcohol Use Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. Vourc'h, M., Garret, C., Reignier, J., Roquilly, A., Feuillet, F., Mahe, PJ., Asehnoune, K., and the BacloreaStudy group, ***JAMA 2021*** ***(IF: 56.2).***

- **Octapharma 2015 (30K€) -** Etude de l'effet des plasmas type Octaplast LG (Plasmas congelés issus de donneurs multiples) sur l'immunité anti-infectieuse des cellules Natural killer

- **SATT, Subvention de pré maturation 2017** (30K€) - Cellule de valorisation du CHU de Nantes. Application eCare in ICU.

- **Grant Fischer & Paykel, ETUDE PREOPTIPOP 2016 (10K€)** - Etude comparée de l'efficacité de l'oxygénation à haut débit vs. la ventilation non-invasive dans la pré oxygénation du patient obèse au bloc opératoire. Une étude randomisée contrôlée.

Publication associée :

Preoxygenation Optimization in Obese Patients: High-flow Nasal Cannula Oxygen Versus Non-invasive Ventilation : A single-center controlled randomized study. Vourc'h, M, Blanchard, C., Mirallie, E., Guitton, C., Jaber, S., Asehnoune, K., ***eClinicalMedicine, LANCET 2019*** ***(IF: 10.3).***

- **Bourse recherche de l'association « Les Gueules cassées » (30K€) 2018**

Publications associées :

- **SIRP-α triggers tolerogenic training of resident alveolar macrophages after inflammation, leading to immune paralysis and increased susceptibility to secondary pneumonia.** Roquilly A., Jacqueline C., Rooze P., Davieau M., Vourc'h M., Mintern J., Porschman J., Villadangos J., Asehnoune K. *Nature Immunology 2020* ***(IF: 25.60).***

- **Alterations of the iNKT cell compartment in traumatic brain injury.** Patinec, P., Rocher, J., **Vourc'h M.**, Roquilly, A., Asehnoune, K., Le Penndu, J. *Critical Care, 2019* ***(IF: 9.09).***

- **Cortisol total/CRP ratio for the prediction of hospital-acquired pneumonia and initiation of corticosteroid therapy in traumatic brain- injured patients.** Bouras M., Roquilly A., Mahe PJ., **Vourc'h M**., Asehnoune K. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2680-6**.** *Critical Care 2019* ***(IF: 9.09).***

- **Grant Fischer & Paykel, Etude PREOPTIDAM 2016 (26K€) -** Etude comparée de l'efficacité de l'oxygénation à haut débit vs. le masque standard dans la pré oxygénation du patient avant intubation difficile prévue au bloc opératoire. Une étude randomisée contrôlée.

Publications associées :

- **Preoxygenation in difficult airway management: high-flow oxygenation by nasal cannula versus face mask. Protocol for a single-centre randomized study. Vourc'h, M.,** Huard, D., Feuillet, F., Baud, G., Guichoux, A., Surbled, M., et al. *9*(4), e025909, http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025909. ***BMJ Open 2019*** ***(IF: 2,69).***

- **High-flow Nasal High-flow Nasal Cannulae Versus standard Preoxygenation for Difficult airway management: The PREOPTIDAM Randomized Trial**. **Vourc'h M.,** Huard D., Lepenndu M., Malidin M., Surbled M., Derancy R., Roquilly A., Rozec B., Asehnoune K. ***Lancet Respiratory Medicine 2022, Under review***

- **Bourse de Recherche de la Ligue contre le cancer (80 K€) 2019** - Projet de recherche dont la thématique centrale est la compréhension des mécanismes à l'origine de l'altération de l'immunité anti-tumorale au cours de l'infection à Pseudomonas. Regulatory T cells alter NK cells anti-tumor immunity after Pseudomonas aeruginosa infection and enhance melanoma metastasis.

Publication associée :

Pseudomonas aeruginosa infection impairs NKG2D-dependent NK cell cytotoxicity through regulatory T-cell activation. Vourc'h, M., David, G., Gaborit, B., Roquilly, A., Retiere, C., Asehnoune, K., ***Infection and Immunity 2020*** ***(IF: 3.44).***

- **SATT, Subvention de maturation 2019 application eCare2:** Cellule de valorisation du CHU de Nantes **(90K€).** Application eCare2 in ICU

- **Fondation Servier 2018 (20K€) :** Rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'altération de l'immunité anti-tumorale des cellules Natural Killer après infection à *Pseudomonas aeruginosa.*

- **Fondation de France 2018 (32K€) :** Offre « mobilité post doctorale ». *Bourse déclinée car non cumulable avec celle de la Ligue contre le Cancer.*

- **AO Locale 2021 (80 K€) : Etude EPITUBE-HEART** - Intérêt de l'administration préventive de Noradrénaline avant l'induction de l'anesthésie général et prévention de l'hypotension liée à l'intubation. Une étude randomisée contrôlée en double aveugle. *Début des inclusions Mars 2022.*

- **PHRCi 2021 (238K€) Etude RAPID OR NOT – Stratégie d'intubation chez le patient obèse morbide -** Intérêt de la ventilation au masque facial avant intubation. *Mise en place en cours, début inclusion prévu Janvier 2023.*

3.9. MEMBRE COMITE DE SUIVI DE THESES DE SCIENCE ET JURY DE MASTER II

- **Membre du Comité de Suivi de THESE DE SCIENCE** de Angélique BLANGY LETHEULE 2020 – 2023 : *«* **Caractérisation de potentiels biomarqueurs ou cibles thérapeutiques issus de l'analyse du sécrétome au cours du choc septique : Une approche translationnelle** *».*

- **Examinateur et rapporteur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé, de Madame Charlotte ORIOT, Université de Nantes *«* **Analyse phénotypique et fonctionnelle des lymphocytes TCD8+ chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA : étude comparative des patients anti-PR3 et anti-MPO et évolution sous Rituximab***»,* soutenue publiquement 4 septembre 2020 à Nantes.

- **Examinateur d**ans le jury de MASTER 2 Biologie Santé, de Monsieur Julien HERMAN, Université de Nantes, « **Effets pro-inflammatoires des cristaux d'apatite carbonatés dans les tendinopathies calcifiantes de** l'épaule », soutenue publiquement 4 septembre 2020 à Nantes.

- **Examinateur et rapporteur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Lucien GUERIN, Université de Nantes, « **Développement d'un modèle d'infection intracellulaire à mycobactérium abscessus pour évaluer l'efficacité des antibiotiques** », soutenue publiquement 4 septembre 2020 à Nantes.

- **Examinateur et rapporteur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Madame Margaux CAMUSET, Université de Nantes, « **Identification de marqueurs de mauvais pronostic ou à risque de rechute dans la LAL B pédiatrique par cytométrie en flux et SNP array »,** soutenue publiquement 4 septembre 2020 à Nantes.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Madame Marion RENOUF, Université de Nantes, «**Caractérisation du rôle des péricytes dans la réponse à la radiothérapie de lignées tumorales** », soutenue publiquement 4 septembre 2020 à Nantes.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Thomas BATARD, Université de Nantes, «**Apport de la radiomique du TEP/TDM au 18-FDG dans la prise en charge du cancer de la prostate localisé à haut risque** », soutenue publiquement 4 septembre 2020 à Nantes.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Killian HILLION, Université de Nantes, « **Développement et caractérisation d'un modèle d'organoïde**

intestinal humain pour l'étude des interactions hôte-bactéries », soutenue publiquement Novembre 2019

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Madame Enora LE QUESTEL, Université de Nantes, « **Génération d'un modèle animal de surexpression par AAV dans le cadre de l'étude de la calcification valvulaire aortique : caractérisation de la spécificité de l'AAV** », soutenue publiquement Novembre 2019

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Yovan FO, Université de Nantes, « **Reconstitution in vitro de glioblastome par Bioprinting 3D**», soutenue publiquement Novembre 2019

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Madame Candice AURRAND, Université de Nantes, « **Etude du rôle du microbiote intestinal dans les dysfonctions digestives chez les patients atteints de douleurs pelviennes chroniques par sensibilisation à partir d'un modèle murin**», soutenue publiquement Novembre 2019.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Madame Louise COLLIN, « **Impact de la transplantation de microbiote fécal dans l'asthme allergique et la marche atopique** », soutenue publiquement Septembre 2021.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Gwenaël DANIC « **Recherche et mise au point de condition de différentiation in vitro de macrophages humains dérivés de monocytes récapitulant les phénotypes des différents clusters de macrophages intestinaux identifiés dans la maladie de Crohn par analyse en single-cell RNA sequencing** », soutenue publiquement Septembre 2021.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Princy BERIZKY « **La graine de chanvre : un nouvel allergène potentiel** », soutenue publiquement Septembre 2021.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Simon LASSOZE « **Détection et régulation de la phosphorylation de l'alpha-synucléine dans les neurones entérique** », soutenue publiquement Septembre 2021.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Monsieur Vincent LAVIGNE QUILICHIN « **Etude du rôle des streptocoques oraux dans la prévention de pneumopathies acquises à l'hôpital** », soutenue publiquement Septembre 2021.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Madame Louise MANCEAU « **Génétique des sous populations virales intra-tissulaires au cours de néphropathies associées au polyomavirus après transplantation rénale** », soutenue publiquement Septembre 2021.

- **Examinateur** dans le jury de MASTER 2 Biologie Santé de Madame THANH-THUY Nham « **Caractérisation de l'environnement macrophagique et vasculaire par immunohistochimie dans un modèle murin d'ostéosarcome mandibulaire** », soutenue publiquement Septembre 2021.

3.10. MEMBRE DE COMITES SCIENTIFIQUES DE CONGRES

Congrès Nationaux :

- **Cours européen d'Anesthésie – Réanimation, Nantes, 17, 18 et 19 juin 2021**. **Modération et présentation :**
    - Gestion du traitement cardiaque préopératoire en chirurgie non cardiaque
    - Anesthésie du patient coronarien pour une chirurgie non cardiaque
    - Conséquence de l'hypotension peropératoire
    - Prise en charge péri opératoire des cardiopathies congénitales de l'adulte.

- **Congrès de transfusion, EFS Pays de Loire Septembre 2022** :
    - Rôle de la protéine MRP_14 dans la dysfonction d'organes après transfusions. Implication en termes de sécurité transfusionnelle et processing des produits sanguins.

Congrès internationaux :

- **Société française d'Anesthésie-Réanimation:**
    - Revue et sélection de communications orales en vue du congrès de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Paris Sept 2020.
- **Assistance circulatoire au cours de l'arrêt cardiaque, SFAR 2022**

3.11. ACTIVITE DE REVIEWING

- **Journaux scientifiques internationaux :**
    - Intensive Care Medicine (***IF: 17.44),***
    - Critical Care Medicine ***(IF: 7.59),***
    - Critical Care **(*IF: 9.09),***
    - Trials ***(IF: 2.27),***
    - Infection and Immunity ***(IF: 3.44),***
    - Molecular Immunology (***IF: 4.40),***
    - British Journal of Anesthesia (***IF: 9.16),***
    - Anesthesia, Critical Care and Pain medicine (***IF: 4.13).***

- **Appels d'offres Nationaux :**
    - Revue et sélection de PHRC inter-régional (3 campagnes),
    - Revue et sélection de PHRC National (1 campagne),
    - Revue et sélection de projet pour l'Appel d'offre « jeunes chercheurs » 2019.

4. ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

4.1. ENSEIGNEMENT UNIVERSITAIRE AU CHU DE NANTES

4.1.1. Enseignements aux étudiants en médecine et aux internes – Faculté de Médecine de Nantes

- **2009 et 2014 : Responsable et coordinateur des Épreuves Nationales Classantes** (ECN) **blanches à Nantes** à raison de quatre sessions par an pour les étudiants de DFASM3 dans le cadre de la conférence Hippocrate,
- **De 2009 à 2015 : Conférencier et coordinateur des Conférences de préparation aux l'Épreuves Nationales Classantes** (ECN), Université de Nantes,
- **De 2014 à 2018 : Programme de tutorat de sémiologie (DFGSM3)** du Professeur Bernard Planchon en vue de la préparation des Épreuves Nationales Classantes (Groupes de 15 étudiants par an),
- **De 2015 à 2018 : Enseignement théorique de troisième cycle - Faculté de Médecine de Nantes - Chef de Clinique, Réanimation Médicale – Anesthésie/Réanimation) :**
  - Séminaires locaux d'enseignement en phase socle pour internes d'Anesthésie-Réanimation dans le cadre du DES d'Anesthésie-Réanimation : Module « Appareil respiratoire et assistance circulatoire » (4 journées par an),
  - Séminaires d'enseignement inter-régionaux 2015-2017 (Inter région Ouest) : 4 heures par an,
  - Coordination de l'enseignement cliniques aux internes et paramédicaux dans le service de Réanimation Chirurgie Cardiaque et Transplantation.

4.1.2. Enseignements aux étudiants paramédicaux – Faculté de Médecine de Nantes de 2015-2018 : Chef de Clinique, Réanimation Médicale–Anesthésie/Réanimation

- **Enseignement Sage-Femme 1ère année :**
  - Réanimation cardio circulatoire,
  - Analgésie au cours du travail.
- **Enseignement IADE 1ère et 2ème :**
  - Physiologie respiratoire,
  - Physiologie cardiaque,
  - Circulation extracorporelle,
  - Chirurgie thoracique.

4.1.3. Enseignements additionnels continus

- **De 2020 à ce jour :**
  - Cycle de formation continue pour les équipes paramédicales de Réanimation Chirurgie cardiaque et Transplantation (2 journées par an),
  - Enseignement pour le Diplôme Inter Universitaire thérapeutique anti-infectieuse

(Pr. David Boutoille),

  - Enseignement « Patient Blood Management et Épargne transfusionnelle » pour le service d'Anesthésie-Réanimation (4 heures par an).

- **2017-2018 :**
  - Enseignement pour le Diplôme d'échographie Cardiaque (Pr. T. Letourneau) (2 heures/an).

4.2. ENSEIGNEMENT PÉDAGOGIQUE AU NIVEAU NATIONAL

Rédaction d'un chapitre du livre du Collège National des Enseignements d'Anesthésie 2021 - Réanimation : Oxygénothérapie : Standard et à Haut débit. Ouvrage Coordonné par le Docteur Audrey Dejong.

5. ACTIVITE DE RECHERCHE ET PERSPECTIVES

Depuis le début de ma formation, mes recherches ont toujours eu deux orientations.

- **La première clinique**, portant sur des thématiques généralistes d'Anesthésie-Réanimation (Oxygénation au cours de l'intubation et délirium en réanimation),
- **La seconde, translationnelle**, portant sur « la réponse inflammatoire en contexte d'ischémie - Reperfusion ou infection ».

5.1. RECHERCHE FONDAMENTALE et TRANSLATIONNELLE : Ischémie-Reperfusion et dysfonction d'organe en chirurgie cardiaque et transplantation d'organe.

5.1.1. Recherches réalisées

Depuis la soutenance de ma thèse d'université, mon activité de recherche fondamentale et translationnelle s'articule autour du thème des dysfonctions d'organes en lien avec l'ischémie-reperfusion.

Cette thématique regroupe plusieurs aspects de mon activité clinique quotidienne d'Anesthésie-Réanimation puisqu'elle est rencontrée au cours de l'état de choc, l'assistance circulatoire, le polytraumatisme, la chirurgie majeure, l'arrêt cardio-circulatoire, la transfusion ou encore la transplantation d'organe.

Au cours de mon cursus de recherche fondamentale j'ai d'abord mis au point deux modèles de co-culture *in vitro* permettant d'étudier l'immunité des cellules Natural Killer. Ces cellules, à la frontière entre l'immunité innée et adaptative, ont la particularité d'être impliquées dans la défense antivirale, antibactérienne et anti-tumorale mais également, dans les dysfonctions d'organes après ischémie reperfusion et la réponse alloréactive après transplantation. La cellule Natural Killer a deux modes effecteurs principaux :

- La production de cytokines, principalement l'Interferon_Gamma (IFN_γ) et l'interleukine_10 (IL_10),
- La libération de granules cytotoxiques capables de lyser une cible anormale (production de Granzyme_B et de Perforine).

J'ai donc développé successivement deux modèles d'immunomodulation post-infectieuses *in vitro* afin d'explorer chacune de ces deux fonctions**.**

- *Le premier*, était un modèle d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* utilisant deux lignées cellulaires distinctes : les lignées NK 92 et NK 3.3. L'objectif était d'étudier les déterminants de la réponse cytokinique de type IFN_γ.

Publication associée :

Exoenzyme T Plays a Pivotal Role in the IFN-γ Production after Pseudomonas Challenge in IL-12 Primed Natural Killer Cells. **Vourc'h, M.,** Roquilly, A., Broquet, A., David, G., Hulin, P., Jacqueline, C., et al. *8*, 1283. http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01283. ***Frontiers in Immunology 2017*** ***(IF: 7.56).***

Dans cette étude nous avons d'abord mis en évidence que la cellule NK était incapable d'établir une réponse cytokinique, que ce soit pro ou anti-inflammatoire en l'absence de co-stimulation par l'IL-12, principal acteur de l'interaction entre la cellule Dendritique et la cellule NK. Puis, nous avons mis en évidence que la reconnaissance de la bactérie par la cellule NK donnait lieu à une réponse de type IFN_γ, et que cette réponse nécessitait un contact physique entre la bactérie et la cellule.
Nous avons donc analysé les déterminants de la réponse cytokinique dans ce modèle. Parmi les différentes hypothèses formulées, nous avons étudié en particulier le rôle du système de sécrétion de type III (SSTIII). Ce dispositif permet à la bactérie d'injecter dans le cytoplasme de la cellule de l'hôte des Exoenzymes dotées d'un effet biologique propre. En utilisant une série de souche de *Pseudomonas aeruginosa* déletées pour différentes sous-unités composant le SSTIII nous avons pu mettre en évidence que la bactérie était capable de moduler la réponse cytokinique de la cellule NK par l'intermédiaire de l'Exoenzyme T.
Nous avons ensuite démontré que cette Exoenzyme était capable de réguler la synthèse d'IFN_γ en phosphorylant le facteur de transcription ERK.
Nous avons finalement confirmé nos hypothèses grâce à un modèle murin de pneumonie à *Pseudomonas* dans lequel l'activité IFN_γ pulmonaire était réduite après une infection par une souche de *Pseudomonas* délétée en Exoenzyme T comparée à une souche non délétée. Nous n'avons pas mis en évidence d'effet propre de l'infection sur l'expression des récepteurs activateurs et inhibiteurs de la cellule NK.

- **Le deuxième,** était un modèle multicellulaire (PBMC de volontaire sains) d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. L'objectif était d'étudier l'effet de l'infection sur l'activité cytotoxique des cellules NK en réponse à une cible anormale (Cible tumorale ou allo génique).

Publication associée :

Pseudomonas aeruginosa infection impairs NKG2D-dependent NK cell cytotoxicity through regulatory T-cell activation. **Vourc'h, M.,** David, G., Gaborit, B., Roquilly, A., Retiere, C., Asehnoune, K., ***Infection and Immunity 2020*** ***(IF: 3.44).***

Dans ce modèle de co-culture *in vitro* nous avons mis en évidence que l'infection à *Pseudomonas* altérait la réponse cytotoxique de type CD107a de la cellule NK face à une cible anormale. Afin de déterminer les acteurs de cette altération, nous avons réalisé successivement plusieurs transferts adoptifs : Lymphocytes T activés ($CD3^+$), Lymphocytes T régulateurs $CD3^+CD4^+CD25^+$) et monocytes ($CD3^-CD14^+$).
Nous avons ainsi déterminé, qu'au cours de l'infection à *Pseudomonas*, l'activation des lymphocytes T régulateurs par l'intermédiaire d'une réponse monocytaire, était à l'origine d'une baisse de l'activité cytotoxique NK, elle-même dépendante d'une baisse de l'expression du récepteur NKG2D à leur surface.

Pour mener à bien l'ensemble de ces expérimentations nous avons très régulièrement interagit avec le Dr. Christelle Retière ainsi que Gaëlle David, exerçant au sein du laboratoire de recherche EFS Pays-de-la-Loire (EFS-PL).

Cette collaboration avec des experts mondiaux (EFS-PL) de l'immunité NK ainsi que nos échanges sur les thématiques de l'immunomodulation post-transfusionnelle dans le cadre de l'ischémie-reperfusion, nous ont amené à présenter en 2015 un appel d'offre de type ANR auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Cette recherche est un projet collaboratif international entre notre unité de recherche, le service de Réanimation de

Chirurgie Cardiaque du CHU de Nantes, le Service de Chirurgie cardiaque (Pr. Jean Christian Roussel), le centre de distribution de l'Établissement Français du Sang (Dr Géraldine Bourreille), le laboratoire de recherche de l'Établissement Français du Sang, la plateforme de protéomique du CHU de Rennes, le centre d'immunomonitoring du CHU de Nantes (CIMNA, Pr Régis Josien), The Peter Doherty Institute, Pr J. Villadangos (Melbourne Australia), The Bio21 Institute, Pr J. Mintern (Melbourne Australia) et The Monash University, Pr M. Hickey (Melbourne Australia).

Nous avons obtenu ce financement (Grant de 114,000 Euros) et avons débuté l'étude en 2016 (**NCT02763410** : Impact of the composition of Packed Red Blood Cell supernatant on renal dysfunction and Posttransfusion Immunomodulation in cardiac surgery patients, The Transnephron study). Pour établir nos hypothèses de travail nous nous sommes basés sur une synthèse des données de la littérature que nous avons publiées, portant sur les mécanismes responsables des dysfonctions d'organes après chirurgie majeure.

Publication associée :

Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. **Vourc'h, M.,** Roquilly, A., & Asehnoune, K. *9*. http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01330. ***Frontiers in Immunology 2018 (IF: 7.56).***

Voici brièvement les données scientifiques que nous avions considérées pour établir nos hypothèses de travail : Nous souhaitions analyser les mécanismes impliqués dans les dysfonctions d'organes après chirurgie cardiaque. La circulation extracorporelle au cours de la chirurgie cardiaque est un modèle expérimental d'ischémie reperfusion rénale. Plusieurs publications avaient souligné le rôle clef de l'activité cytotoxique des cellules NK dans la genèse des lésions du parenchyme rénal au cours de l'ischémie-reperfusion. Karkouti et al. avaient également observé que, chaque culot globulaire (CGR) transfusé était associé à une augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale après chirurgie cardiaque. De façon intéressante, des résultats préliminaires de notre équipe, suggéraient que l'exposition des cellules NKs à des surnageants de CGRs pouvait moduler leur réponse cytotoxique.
Nous avions donc émis l'hypothèse que la composition des CGRs transfusés pourrait moduler l'activité des cellules NK et conditionner la dysfonction rénale post opératoire (Objectif principal, **WORK PACKAGE #1**).
Nous avions également plusieurs objectifs secondaires, notamment la recherche des déterminants de la dysfonction pulmonaire post-opératoire dans cette population (**WORK PACKAGE #2**), l'identification de biomarqueurs urinaires prédictifs de la survenue d'une insuffisance rénale post opératoire (**WORK PACKAGE #3**) et l'étude de l'impact de la durée de stockage/caractéristiques du donneur sur la composition des CGRs (**WORK PACKAGE #4**).
Nous avons donc mis en place un projet ambitieux en collaboration avec l'équipe distribution des produits sanguins de l'EFS et le Centre de Ressources Biologique du CHU de Nantes. Pour les patients du centre de chirurgie cardiaque de Nantes inclus dans l'étude, nous avons ainsi recueilli de 2016 à 2021 un échantillon de chaque CGR transfusé au cours de la chirurgie ou dans les six heures suivantes. En complément, nous avons assuré un suivi clinique et biologique rapproché de ces patients sur une période d'un an.

1) Concernant la dysfonction rénale post opératoire (WORKPACKAGE #1)

Pour répondre à cet axe de travail, j'ai constitué une bio collection de plus de 10.000 échantillons et développé plusieurs modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo, Notamment* :

- Un modèle expérimental murin d'ischémie-reperfusion rénale (Melbourne, Australie),
- Un fond génétique murin transgénique UBI_Tomato^{pos} par stratégie CRELOX,
- Un modèle de culture primaire de cellules tubulaires rénales Tomato^{pos},
- Un modèle d'étude de l'activité de trogocytose rénale par les neutrophiles médullaires en cytométrie,
- Une stratégie d'imagerie confocale Live permettant l'étude de la trogocytose de neutrophiles exprimant la protéine GFP.

Après l'analyse de la composition des CGRs reçus par les 105 premiers patients de l'étude nous avons pu établir qu'il existait une association entre la quantité totale de MRP_14 (exposition) reçue au cours de la transfusion et la survenue d'une dysfonction rénale post-opératoire.
Au cours de mon post-doctorat à Melbourne (Australie), sur la base de ces résultats, j'ai donc établi un modèle murin d'ischémie-reperfusion rénale afin de déterminer si cette association révélait une propriété biologique de la protéine MRP_14. Brièvement, nous avons mis en évidence que la protéine MRP_14, lorsqu'elle était administrée 12 heures après une ischémie-reperfusion, aggravait le dommage rénal par rapport à la situation non traitée. Par ailleurs, l'administration de MRP_14 en l'absence d'ischémie-reperfusion préalable ne s'accompagnait pas de dommage rénal. Si nos recherches étaient initialement orientées sur l'immunité des cellules NK, nous avons mis en évidence que, dans ce modèle, les polynucléaires neutrophiles avaient un rôle central dans le dommage rénal. Nous avons démontré que MRP_14 stimulait la transmigration des neutrophiles, des vaisseaux vers le parenchyme rénal et qu'une fois dans le parenchyme, la protéine MRP_14 favorisait l'altération des cellules tubulaires rénale par Trogocytose. Enfin, nous avons déterminé que les CGRs provenant de donneurs de sexe féminin présentaient des concentrations plus élevées de MRP_14.

Ce premier article a été accepté dans « *JACC Basic to Translational Science* ».

Publication associée:

Transfusion-related renal dysfunction after cardiac surgery: The Role of Myeloid-Related Protein_14 in neutrophil-mediated tubular damage. Vourc'h, M., Antoine Roquilly, Adrien Foucher, Christelle Retiere, Fanny Feuillet, Sapna Devi, Hamish McWilliam, Cecile Braudeau, Geraldine Bourreille, Abderrahman Hachani, Dermot O'Kane, Scott Mueller, Jean-Christian Roussel, Jean-Christophe Rigal, Regis Josien, Bertrand Rozec, Jose Villadangos, Karim Asehnoune, ***JACC: Basic to Translational Science, in press 2022*** ***(IF: 9.7).***

2) *Concernant la dysfonction pulmonaire post opératoire (WORKPACKAGE #2)*

Pour répondre à cet axe de travail, j'ai également mis en place : Un modèle de co-culture cellulaire permettant l'étude de la cytotoxicité des cellules Natural Killer face à des cibles rénales (Lignée cellulaire HK_2) ou des cibles pulmonaires (Lignée cellulaire Calu_3). Ce modèle permet d'étudier l'effet des surnageants de culots globulaires sur la fonction cytotoxique des cellules Natural Killer.

Grace à notre biocollection nous avons analysé la composition des surnageants des CGRs (N=324) reçus par les 170 premiers patients. Nous avons ainsi établi qu'il existait une association entre la quantité totale de CXCL_12 reçue (exposition) au cours de la transfusion et la survenue d'une dysfonction respiratoire définie par un rapport $PaO_2/FiO_2 < 200$ au cours des cinq premiers jours post opératoires.

Afin d'évaluer la pertinence de cette association sur le plan biologique nous avons établi un modèle de co-culture *in vitro* mettant en contact des PBMC de volontaires sains et une lignée de cellule pulmonaire. Ce modèle nous a permis d'étudier l'effet de la transfusion sur la réponse cytotoxique des cellules NKs. Nous avons mis en évidence notamment que l'activité cytotoxique des cellules NK était augmentée lorsque les PBMCs étaient stimulés par des surnageants de CGRs présentant des concentrations importantes en CXCL_12. Ce phénomène était plus marqué pour la sous population NK exprimant les récepteurs KIR2DS2/DL2DL3. Ces récepteurs sont notamment impliqués dans la reconnaissance des molécules HLA de type C1 sur les cibles pulmonaires. Les résultats de ces recherches vont être soumis pour publication.

Publication associée :

Transfusion-related acute lung injury in cardiac surgery patients. The role of CXCL_12 on the cytotoxic activity of Natural killer cells. Vourc'h, M., Cecile Poulain, Antoine Roquilly, Christelle Retiere, Gaëlle David, Fanny Feuillet, Cecile Braudeau, Geraldine Bourreille, Adrien Tissot, Thomas Senage, Jean-Christian Roussel, Regis Josien, Bertrand Rozec, Jose Villadangos, Karim Asehnoune, ***AJRCCM 2022, Soumission en cours*** (***IF: 21.40***).

3) *Concernant l'identification de biomarqueurs prédictifs de la fonction rénale après chirurgie cardiaque (WORKPACKAGE #3).*

Pour répondre à cet axe de travail, j'ai également mis en place :

- Une stratégie d'amplification d'ARNm urinaire (Nantes, France en collaboration avec Richard Danger, CRTI UMR 1064), technique dérivée de la méthode publiée par Pr. D. Anglicheau,
- Une stratégie d'analyse protéomique de surnageant de culots globulaires (Rennes, France, en collaboration avec la plateforme Protim, France).

Un échantillon d'urine a été prélevé chez chacun des 200 patients inclus dans l'étude TRANSNEPHRON. De même, les échantillons urinaires de 5 volontaires sains ont été analysés.
Nous avons établi qu'une concentration urinaire de PD_L2 au-dessus du seuil de 132 pg/mL était prédictive de l'absence d'insuffisance rénale post opératoire. En revanche, une valeur inférieure à ce seuil n'était pas spécifique de la survenue d'une insuffisance rénale aigue.
Publication en cours de rédaction - Thèse en cours de Samuel GENSBURGER Université de Nantes.

4) *Concernant l'étude de l'impact de la durée de stockage ou des caractéristiques du donneur sur la composition des CGRs (WORKPACKAGE #4).*

Nous avons analysé l'association entre la composition des surnageants des CGRs et les caractéristiques :

- Du donneur (Sexe, Age, ATCD de grossesse, groupe ABO, rhésus, numération plaquettaire),
- Des produits sanguins (Durée de prélèvement, délai de préparation, technique de filtration, hématocrite, durée de stockage).

Nous avons mis en évidence que le sexe du donneur et la méthode de filtration (Filtration CGR vs. Filtration sang total) avaient des conséquences majeures sur les concentrations de molécules pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans les produits sanguins.
En parallèle, nous avons analysé l'impact de la composition des CGRs transfusés sur le devenir des patients après chirurgie cardiaque.
Publication en cours de rédaction, Thèse en cours de Xavier Mikol, Université de Paris, Kremlin Bicêtre.

Publication associée :

Determinants of Packed Red Blood Cells composition, **Vourc'h M.,** Mikol X., Heidar R., Bourreille G., Leauté AG., Asehnoune K, Feuillet F., Retiere C. *Blood Transfusion 2022, Soumission en cours.*

5.1.2. Nouvelles perspectives

5.1.2.1. Suite du projet TRANSNEPHRON

Le projet TRANSNEPHRON nous a permis d'explorer de nouveaux aspects de la sécurité transfusionnelle et de développer de nouvelles hypothèses physiopathologiques concernant les dysfonctions rénale et respiratoire après chirurgie cardiaque.
Comme mentionné précédemment, la circulation extracorporelle est un modèle humain « quasi-expérimental » d'ischémie-reperfusion. Les résultats de l'étude TRANSNEPHRON nous incitent donc à poursuivre nos recherches sur la dysfonction d'organe après chirurgie cardiaque.

Plusieurs axes de recherche sur cette thématique sont donc en cours de développement. Deux demandes de financement de type PRT-S vont être déposées pour essais cliniques de phase 2b puis 3 afin d'évaluer l'intérêt de l'administration de 2 immunothérapies ciblées :

- Le Tasquinimod (Laboratoire ActiveBiotech, inhibiteur de la protéine MRP_14) en prévention des lésions d'ischémie-reperfusion rénale après circulation extracorporelle. J'ai d'ores et déjà organisé deux réunions téléphoniques avec la société ActiveBiotech. Un accord de confidentialité doit être signé. Cette molécule a déjà fait l'objet d'une étude de phase III en cancérologie chez des patients atteints d'Adénocarcinome prostatique en 2015. Par rapport au placebo, le traitement par Tasquinimod réduisait significativement le risque de progression tumorale (évaluation radiologique) sans augmentation de la survie globale. C'est un traitement administré par voie orale. Outre son effet immunomodulateur, cette molécule a également un effet anti-angiogénique. Dans le contexte de la chirurgie majeure, cette molécule pourrait limiter la fixation de la protéine MRP-14 sur les récepteurs TLR4 et RAGE des cellules immunitaires, notamment les polynucléaires neutrophiles. En parallèle, le Tasquinimod inhibe la production de facteurs néo-angiogéniques et de CXCL_12 par une fixation compétitive sur la protéine HDAC4 (Histone deacetylase 4). Cette propriété pourrait également être mise à profit pour la protection rénale. Les effets indésirables connus de cette molécule à ce jour sont l'élévation des enzymes pancréatique sans pancréatite et la tachycardie sinusale.

- La molécule NOX-A12 (Laboratoire Noxxon Pharma, inhibiteur de la voie CXCR4/CXCL_12) en prévention de la dysfonction pulmonaire après circulation extracorporelle. Cette molécule a déjà fait l'objet de plusieurs études randomisées incluant des patients atteints de glioblastome, d'adénocarcinome pancréatique ou d'adénocarcinome

colique métastatiques en combinaison avec les anti-PD1 (type Pembrolizumab). Au cours de la pathologie tumorale, le CXCL_12 favorise la diffusion métastatique, la néo-angiogenèse et augmente la survie des cellules cancéreuses. Son récepteur, le CXCR_4, est présent sur la plupart des types tumoraux. Nos résultats sur la cytotoxicité des cellules NK face à des cellules pulmonaires après stimulation par CXCL_12 nous encouragent à évaluer cet antagoniste chez nos patients de chirurgie cardiaque, population dans laquelle l'incidence la dysfonction pulmonaire atteint 40%.

A côté de l'aspect immunothérapie, nous résultats préliminaires nous ont permis d'envisager d'autres recherches :

- Nous souhaitons évaluer l'intérêt de la sélection des donneurs et des produits sanguins (CGRs de donneurs masculins et préparés par filtration de Type CGR) sur le devenir des patients de chirurgie cardiaque. La littérature sur la thématique est déjà riche mais nos recherches sur la composition des CGRs nous ont permis de mettre en évidence que les produits sanguins provenant de donneurs masculins ayant bénéficié d'une préparation du type « Filtration CGR » présente un contenu moindre en molécules inflammatoires. On sait déjà que la durée de stockage des produits sanguins (< 15 jours vs. > 15 jours) n'a pas d'impact sur le devenir des patients opérés de chirurgie cardiaque. L'analyse de la composition des CGRs en fonction de la durée de stockage que nous avons menée conforte d'ailleurs ces résultats. Des études complémentaires sont donc nécessaires et les résultats de l'étude Transnephron nous permettent de formuler de nouvelles hypothèses de travail afin d'élaborer une étude randomisée contrôlée.

- Etude de la voie d'activation PD_L2 dans les cellules tubulaires rénales au cours d'une chirurgie cardiaque. Nous avons mis en évidence qu'un contenu urinaire élevé en PD_L2 en post-opératoire de chirurgie cardiaque était un facteur protecteur d'insuffisance rénale. Cette observation appuie l'hypothèse de Ho et al. en 2015 qui avait établi que l'inflammation rénale persistante après circulation extracorporelle était l'élément initiateur de dysfonction rénale post opératoire. Au cours de l'étude Transnephron, nous avons collecté des cellules tubulaires rénales conservées en RNAlater pour analyses ultérieures de type RNA sequencing. Je souhaite notamment évaluer l'état de l'activation de la voie PD_L2 dans les cellules tubulaires des patients développant une insuffisance rénale comparés aux patients sans insuffisance rénale.

- Etude du rôle des cellules Natural Killer au cours des dysfonctions rénale et pulmonaire post opératoire. Nous avons mis en évidence que la transfusion pouvait augmenter l'activité cytotoxique des cellules NK exprimant le KIR2DS2/DL2DL3. Ces cellules reconnaissent spécifiquement le HLA_C de type 1. Nous avons donc prévu d'effectuer un typage HLA sur les échantillons cellulaires urinaires pour l'haplotype C1 et C2 afin d'évaluer si l'haplotype HLA_C constitue un facteur de dysfonction pulmonaire post-opératoire.

- Analyse protéomique des CGRs. Nous avons réalisé une analyse protéomique de 6 CGRs (3 CGRs transfusés à des patients de chirurgie cardiaque ayant développé une insuffisance rénale vs. 3 CGRs transfusés à des patients sans insuffisance rénale post-opératoire). L'analyse bioinformatique (protéomique) a révélé des compositions très différentes des CGRs entre ces 2 groupes. Notamment, les CGRs du groupe 1 étaient riches en fraction C1r, C1s et C1q du complément. Cette constatation rejoint nos hypothèses sur l'importance du rôle de la voie du complément et du CD18 dans la dysfonction rénale que nous avions développé dans notre 1ère publication. Nous étudierons les voies d'activation du complément dans une analyse de type RNAsequencing des cellules urinaires sus-citées.

Pour ces 3 derniers sujets, l'appel d'offre « Analyse Secondaire » a été présenté à Appel d'Offre local du CHU de Nantes 2022 (Résultats en attente).

Nous collaborons également avec une START-UP (MexBrain) sur la thématique de l'insuffisance rénale après chirurgie cardiaque. Cette entité a développé un modèle porcin d'insuffisance rénale aigue sur chronique (toxicité chronique induite par l'Endoxan aggravée en aigu par un épisode d'hémolyse). Nous évaluons l'intérêt d'un procédé de dialyse capable de chélater les ions fer présents dans la circulation dans les suites d'une hémolyse. Phase préclinique en cours, *résultats prévus début 2023*.

5.1.2.2. Dépôt ANR type Lab'com

Cet appel d'offre est déposé au nom de l'équipe de recherche Équipe 6, CRTI2 UMR1064, INSERM (dirigée par le Pr Antoine ROQUILLY), conjointement avec la société Olgram. Notre unité de recherche collabore depuis 2017 avec cette société qui produit la molécule MSP (Marine Sulfated Polysaccharide).
Notre laboratoire a mis en évidence, dans un modèle murin d'une infection pulmonaire, que la molécule MSP limitait la diffusion de l'infection et augmentait l'afflux de cellules immunitaires spécialisées dans la défense antibactérienne (Natural Killer et polynucléaires neutrophiles).

Les objectifs de cette collaboration sur 5 ans (Budget 700 K€) seront :

- Le fractionnement des concentrés de MSP (technique de chromatographie de partage centrifuge) afin de déterminer les fractions actives des préparations,
- La caractérisation des effets *in vivo* des MSP par approches multimodales (Single cell RNA sequencing, RNA sequencing, Histone ChIP-sequencing et ATAC-sequencing),
- La validation *ex vivo* des résultats sur cellules humaines issues d'échantillons cliniques.

Le dépôt de cet appel d'offre a été décalé d'un an par la société partenaire.

5.2. RECHERCHE CLINIQUE : Optimisation de l'intubation en soins critiques et au bloc opératoire.

5.2.1. Recherche réalisée

A partir 2010, sous l'influence de la réanimation pédiatrique, l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales a largement investit les soins intensifs adultes. Après une étude pilote encourageante du Docteur Johanna NICOLET, PH dans le service d'Anesthésie-Réanimation CTCV, nous avons conjointement candidaté à l'Appel d'Offre Interne du CHU de Nantes afin de financer une étude évaluant l'intérêt de l'oxygénothérapie à haut débit (OHD) dans la prise en charge de la détresse respiratoire aiguë après chirurgie cardiaque comparée à l'oxygénothérapie standard au masque à haute concentration (MHC) – Une étude randomisée contrôlée mono centrique – Etude HEARTFLOW.

Publication associée :

High flow therapy by nasal cannulae versus high flow facial mask in acute hypoxemic respiratory failure after cardiac surgery: A single-center randomized controlled study. **Vourc'h, M,** Nicolet, J., Lepoivre, T., Roussel, JC., Senage, T., Rozec, B., ***JCTVA 2019*** ***(IF: 2.62).***

Sur 100 patients randomisés, nous avons mis en évidence que l'OHD améliorait la valeur du rapport PaO_2/FiO_2 jusqu'à 24 heures après l'installation du dispositif par rapport au MHC. Par ailleurs, l'utilisation de la Ventilation Non-Invasive (VNI) comme traitement de recours était moins fréquent dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC.
L'impact clinique du critère de jugement principal de cette étude était faible mais cette publication était la première sur la thématique. A ce jour, il n'existe pas d'étude multicentrique de ce type, mais l'OHD s'est imposée face à la VNI après la publication de Stephan et al. JAMA 2015.

Je me suis ensuite intéressé à l'intérêt du l'OHD au cours de l'intubation avec l'appui du Docteur Christophe Guitton. J'ai donc rédigé l'appel à projet PHRC_interrégional 2012 afin de mener la première étude Randomisée Contrôlée multicentrique évaluant l'intérêt de l'OHD vs. MHC pour la préoxygénation du patient hypoxémique en réanimation – Etude PREOXYFLOW.

Publication associée **:**

High-Flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: A randomized controlled clinical trial. **Vourc'h, M.,** Asfar, P., Volteau, C., Bachoumas, K., Clavieras, N., Egreteau, P.-Y., et al. 1–11. http://doi.org/10.1007/s00134-015-3796-z. ***Intensive Care Medicine 2015*** ***(IF: 17,44).***

Nous avons inclus 124 patients dans dix centres de réanimation. Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'OHD sur le critère principal de jugement qui était la saturation la plus basse au cours de la procédure. Il n'y avait pas non plus de différence concernant l'incidence des complications liées à l'intubation. De ces résultats, nous avons déduit que l'altération de la Capacité Résiduelle Fonctionnelle était certainement trop marquée dans cette population et donc que, quel que soit l'interface de préoxygénation, la prévention des désaturations n'était pas possible.
Ainsi, nous avons donc exporté notre schéma expérimental à la préoxygénation de patients non hypoxémiques en réanimation. Pour financer cette nouvelle étude randomisée multicentrique randomisée contrôlée – Etude PROTRACH, nous avons répondu à l'appel à projet PHRC_interrégional 2014, écrit en collaboration avec le Docteur Olivier Zambon.

Publication associée **:**

Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. Guitton, C., Ehrmann, S., Volteau, C., Colin, G., Maamar, A., Jean-Michel, V., and **Vourc'h, M**. *34*, 2355. http://doi.org/10.1007/s00134-019-05529-w. ***Intensive Care Medicine 2019*** ***(IF: 17.44).***

Nous avons inclus 192 patients dans sept centres de réanimation en France. Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'OHD sur le critère principal de jugement qui était la saturation la plus basse au cours de la procédure (l'incidence des désaturations était très faible dans cette population). En revanche, l'utilisation de l'OHD était associée à une réduction significative des évènements indésirables liés à l'intubation et le dispositif offrait une bonne ergonomie pour la réalisation de l'intubation.

Les résultats de ces deux précédentes publications ont été repris dans les recommandations actuelles sur l'intubation et cumulent plus de 200 citations dans Pubmed. L'article de 2019 fait d'ailleurs partie des cinq articles de la revue « *Intensive Care Medicine* » les plus cités en 2019.

J'ai également étudié l'intérêt de l'OHD au bloc opératoire dans deux indications pour lesquelles les recommandations suggèrent un bénéfice, sans toutefois de donnée clinique robuste disponible.
Nous avons tout d'abord élaboré une étude randomisée contrôlée mono centrique – Etude PREOPTIPOP évaluant l'intérêt de l'OHD dans la préoxygénation du patient obèse avant intubation pour une chirurgie réglée. Nous avons comparé l'OHD à la VNI qui est le gold standard dans cette situation. Nous avons sollicité une aide financière du laboratoire Fisher & Paykel pour le financement de cette étude (< 10% du budget de l'étude) et complété le budget par un nouvel Appel d'Offre interne. Nous avons choisi un critère principal novateur permettant de faire une analyse plus fine des dispositifs d'oxygénation car nous anticipions, comme dans l'Etude PROTRACH, une incidence de désaturation très faible. Nous avons donc choisi d'étudier la valeur de la fraction expirée en oxygène (ETO_2) la plus basse dans les deux minutes suivant l'intubation. Ce paramètre à l'avantage de rendre compte de plusieurs caractéristiques du dispositif : Sa capacité à optimiser la Capacité Résiduelle Fonctionnelle, sa capacité à saturer la CRF en Oxygène pure pour augmenter le temps d'apnée sans désaturation et enfin sa capacité d'oxygénation d'apnée.

Publication associée **:**

Preoxygenation Optimization in Obese Patients: High-flow Nasal Cannula Oxygen Versus Non-invasive Ventilation : A single-center controlled randomized study. **Vourc'h, M,** Blanchard, C., Mirallie, E., Guitton, C., Jaber, S., Asehnoune, K., ***eClinicalMedicine, LANCET 2019*** ***(IF: 10.3).***

Dans cette étude, 100 patients ont été randomisés. Nous avons mis en évidence que la pré oxygénation en VNI permettait d'augmenter la valeur de l'ETO_2 dans les deux minutes suivant l'intubation comparée à l'OHD. Ces résultats suggèrent également que, dans cette population, l'hypothèse d'une oxygénation d'apnée par l'OHD au cours de l'intubation n'est pas vérifiée. Néanmoins, les patients du bras OHD ne présentaient pas plus de désaturations que le bras VNI, ce qui suggère que l'OHD pourrait être une alternative à la VNI dans cette indication. De cette publication nous retiendrons que le choix d'un critère de jugement plus « physiologique » n'a pas facilité la publication du manuscrit.

Sur la base des recommandations sur les stratégies de contrôle des voies aériennes, nous avons également évalué l'intérêt de l'OHD dans les procédures d'intubation difficiles. Une nouvelle fois avec l'aide financière du laboratoire Fisher & Paykel, nous avons élaboré une étude randomisée contrôlée monocentrique – Etude PREOPTIDAM évaluant l'intérêt d'une préoxygénation par OHD vs. masque facial avant intubation difficile prévue au bloc opératoire. Cette étude était stratifiée sur le mode d'intubation, à savoir « intubation en séquence rapide sous laryngoscopie » ou « intubation au fibroscope en ventilation spontanée ». Nous avons publié le protocole de cette étude dans le *BMJ Open.*

Publication associée **:**

Preoxygenation in difficult airway management: High-flow oxygenation by nasal cannula versus face mask. Protocol for a single-centre randomized study. **Vourc'h, M.,** Huard, D., Feuillet, F., Baud, G., Guichoux, A., Surbled, M., et al. *9*(4), e025909, http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025909. ***BMJ Open 2019*** ***(IF: 2,69).***

Nous avons comparé l'incidence des désaturations < 94% ou la nécessité de reventilation au masque facial au cours de procédure entre les 2 dispositifs (Critère principal de jugement). L'incidence attendue de ces 2 évènements n'était disponible dans la littérature, ce qui a rendu complexe l'élaboration de l'étude. Nous avons randomisé 186 patients dans cette étude. **Les résultats sont en cours de publication, article *Under Review*.**

Publication associée:

High-flow Nasal Cannulae Versus standard Preoxygenation for Difficult airway management: The PREOPTIDAM Randomized Trial. Vourc'h M., Huard D., Lepenndu M., Malidin M., Surbled M., Derancy R., Roquilly A., Rozec B., Asehnoune K. ***Lancet Respiratory Medicine 2022, Under review***

5.2.2. Nouvelles perspectives

Sur le thème de l'intubation, en 2019, l'équipe de Médecine Intensive Réanimation de Poitiers a publié dans le *Lancet Respiratory Medicine* les résultats d'une étude portant la préoxygénation du patient hypoxémique par VNI vs. OHD. Le critère principal était l'incidence comparée des désaturations < 80% dans chaque groupe. De nouveau, dans cette étude, il n'y avait pas de supériorité de l'OHD comparée à la VNI pour la prévention des désaturations.
Nous avons alors décidé de contacter l'équipe de Matthew SEMLER (Nashville, Tennessee, États-Unis) auteur des principales publication sur la thématique. J'ai donc signé (représenté par le CHU de Nantes) en 2021 une convention avec l'université de Vanderbilt, Etats-Unis.
Nous avons ainsi centralisé des données des six études randomisées multicentriques pour un total de plus de 3000 patients afin de modéliser le risque de désaturation lié à l'intubation en fonction du dispositif utilisé.
La publication est en cours de rédaction, Statisticien Bastien Perrot, Équipe SPHERE (Methods in patient-centered outcomes and Health Research).

En parallèle, par l'intermédiaire des différentes études randomisées que nous avons menées, nous avons confirmé que parmi les complications liées à l'intubation, l'hypotension sévère représentait un des points sur lesquels nous devions axer nos recherches et nos efforts pour améliorer la sécurité des patients au bloc opératoire.
Ce constat avait déjà été fait par le Professeur Samir JABER dans sa publication intitulée « An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study » dans *Intensive Care Medicine en 2010.* Cette donnée a été récemment confirmée dans une publication du *JAMA en 2021*, « The Intube Study ». Les données de l'étude « Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery », publiée dans *Anesthesiology en 2013*, suggéraient qu'un épisode d'hypotension à moins de 55 mmHg de pression artérielle moyenne, même très court de moins de 5 minutes, pourrait avoir des conséquences en termes de défaillances d'organes post-opératoire, notamment rénale et cardiaque.
L'équipe de Clermont-Ferrand avait rapporté dans le *JAMA en 2017*, l'intérêt de l'utilisation de la Noradrénaline à faible concentration afin de maintenir une pression artérielle moyenne proche (+/- 10%) de la valeur de référence préopératoire. Cette stratégie s'accompagnait d'une réduction de l'incidence des défaillances d'organes postopératoires comparée à la stratégie standard de maintien de la pression artérielle (+/- 40% de la valeur de base ou pression artérielle systolique > 80 mmHg).
Nous avons donc élaboré une nouvelle étude randomisée mono centrique – Etude EPITUBE-HEART évaluant l'intérêt de l'administration Noradrénaline à faible concentration avant la

réalisation de l'anesthésie générale, en prévention des épisodes d'hypotensions sévères inférieures à 55 mmHg en chirurgie cardiaque. Cette stratégie sera comparée à la prise en charge standard consistant à traiter l'hypotension si elle survient dès le seuil de 65 mmHg afin d'éviter les hypotensions sévères.
Pour financer cette étude j'ai répondu à un nouvel Appel d'Offre local du CHU de Nantes (80 K€). Cette étude, dans laquelle 210 patients seront randomisés, débutera en Mars 2022.
Simultanément, nous avons proposé au PHRCi l'Etude EPITUBE évaluant l'intérêt de la Noradrénaline dans la prévention de l'hypotension sévère au cours de l'intubation chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale urgente. Nous avons obtenu une réponse favorable à l'étape de la lettre d'intention mais le projet complet n'a pas été retenu. Ce projet sera représenté pour la campagne PHRCi 2022.

Concernant le choix de la séquence d'intubation en Anesthésie-Réanimation (Séquence rapide vs. Séquence standard), il n'existe à ce jour qu'une seule étude randomisée. Cette étude a été publiée par Matthew SEMLER dans le New England Journal of Medicine en 2019. Cette étude évaluait l'intérêt de l'intubation en « séquence rapide » comparée à la « séquence standard » chez le patient hypoxémique. Contrairement au dogme selon lequel ces patients devaient bénéficier d'une « séquence rapide » afin de réduire le risque d'hypoxémie et d'inhalation, cette étude a révélé que la « séquence standard » s'accompagnait d'une réduction du risque de désaturation sans augmentation du risque d'inhalation. Sur ce modèle, nous souhaitons donc évaluer l'intérêt de la « séquence rapide vs. séquence standard » pour l'intubation du patient obèse morbide au bloc opératoire. J'ai donc présenté le PHRCi RAPID-OR-NOT en 2021 qui a été retenu (Financement 238K€). Nous évaluerons ainsi l'incidence comparée du critère composite suivant : Plus d'une tentative d'intubation, Inhalation à l'intubation, saturation la plus basse strictement inférieure à 95% ou survenue d'une hypotension sévère. Nous avons calculé la taille de l'échantillon nécessaire sur les données de notre étude PREOPTIPOP (N = 870).

Sur le thème de la détresse respiratoire en réanimation. Nous évaluons actuellement, en collaboration avec le « Cleveland Medical Center », l'intérêt de la stimulation diaphragmatique automatisée (stimulateur implanté) dans le sevrage de la ventilation mécanique après chirurgie cardiaque.

5.3. RECHERCHE CLINIQUE : Le Délirium en réanimation et l'amélioration de la vie pendant et après la réanimation

5.3.1. Recherche réalisée

L'alcoolisme est responsable d'un décès toutes les douze minutes en France et concerne également 14 millions de patients aux États-Unis. Plus d'un tiers des admissions en réanimation sont liées aux conséquences directes d'une consommation excessive d'alcool. Depuis 2014, le Baclofène a été reconnu et remboursé dans la lutte contre la dépendance à l'alcool des patients ambulatoires. Ces données nous ont incités à évaluer l'intérêt de cette molécule chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique présentant une consommation d'alcool dite « nocive pour la santé ».
Pour l'organisation mondiale pour la santé, le seuil de nocivité est de 21 verres par semaine pour l'homme et de 14 verres par semaine pour la femme ou l'homme de plus de 65 ans. Aux États-Unis, le seuil reconnu par « The National Institutes of Health on Alcohol Abuse and Alcoholism » (NIAAA) est de 14 verres par semaine pour l'homme et de 7 verres par semaine pour la femme ou l'homme de plus de 65 ans. Nous avons choisi le seuil de la NIAAA pour évaluer ce traitement.
Nous avons d'abord réalisé une étude de pharmacocinétique avec deux analyses distinctes pour anticiper au mieux les variations de concentration plasmatique du médicament en fonction de la clairance de la créatinine car le Baclofène est éliminé à 80% par voie rénale sous forme non métabolisée.

Publication associée :

- **Pharmacokinetics and toxicity of high-dose baclofen in ICU patients.** **Vourc'h, M.,** Dailly, E., Hourmant, Y., Bellouard, R., Mahe, P. J., Deslandes, G., et al. http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2019*** ***(IF:5,06).***

- **Pharmacokinetic data on high dose baclofen administration in unhealthy alcohol user in the ICU.** **Vourc'h, M.,** Dailly, E., Hourmant, Y., Bellouard, R., Mahe, P. J., Deslandes, G., et al. ***Data in Brief 2019*** ***(IF: 2.0).***

Les résultats de ces deux analyses ainsi que les données existantes de pharmacocinétique du Baclofène nous ont permis d'établir un algorithme d'adaptation des posologies en fonction de la fonction rénale de chaque patient. Avec l'appui du Pr. K. Asehnoune et du Dr. PJ. Mahe, j'ai rédigé la demande de financement pour la campagne PHRC_2014 que nous avons obtenu afin d'élaborer une étude Randomisée contrôlée multicentrique en double aveugle contre Placebo.

L'objectif principal de cette Etude BACLOREA était d'évaluer l'intérêt de l'administration du Baclofène vs. Placebo dans la prévention de l'agitation en réanimation chez le patient ayant une consommation à risque selon la définition de la NIAAA. Le protocole de cette étude a également été publié dans le journal *Trials en 2016* avant l'inclusion du premier patient dans l'étude.

Publication associée **:**

Baclofen to prevent agitation in alcohol-addicted patients in the ICU: study protocol for a randomized controlled trial. **Vourc'h, M.,** Feuillet, F., Mahe, P. J., Sebille, V., Asehnoune, K. *17*(1), 415, http:// doi.org/10.1186/s13063-016-1539-2. ***Trials 2016*** (***IF: 2.27***).

Cette étude a eu lieu dans seize centres en France. Nous avons randomisé 314 patients sur 30 mois, 159 dans le groupe Baclofène et 155 dans le groupe Placebo. Un contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles a également été réalisé en aveugle. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le *JAMA en janvier 2021*.

Publication associée **:**

Effect of High-Dose Baclofen on Agitation-Related Events Among Patients With Unhealthy Alcohol Use Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. **Vourc'h, M.,** Garret, C., Reignier, J., Roquilly, A., Feuillet, F., Mahe, PJ, Asehnoune, K., and the BacloreaStudy group, ***JAMA 2021*** ***(IF: 56.2).***

Principaux résultats :
Sur le critère principal, l'incidence de l'agitation était significativement plus faible dans le groupe de patients recevant du Baclofène comparée aux patients du groupe Placebo. Le nombre total d'évènements était également inférieur comparé au groupe Placebo.
Sur les critères secondaires, parallèlement à la diminution des évènements indésirables liés à l'agitation, les durées de ventilation ainsi que les durées de séjour des patients traités par Baclofène était augmentés par rapport au groupe placebo.
Les résultats de cette étude offrent d'intéressantes perspectives mais l'impact à plus long terme doit encore être mesuré.

5.3.2. Nouvelles perspectives

L'agitation en réanimation, quelle que soit son étiologie, est source de complications neuropsychiatriques à moyen et long termes, s'inscrivant dans le syndrome de stress post-traumatique.
Les résultats de notre Etude BACLOREA ont suscité plusieurs questions qui nécessitent de poursuivre nos recherches sur la thématique du délirium en réanimation. Notamment, dans une population de patients ayant une consommation excessive d'alcool, une question centrale persiste : Est-il préférable de procéder à une extubation précoce au prix d'un risque d'agitation important ? Ou de prendre le temps d'équilibrer les traitements psychotropes avant de procéder à une extubation pour réduire le risque d'agitation, au prix d'une augmentation des durées de ventilation ?
Une façon de répondre à cette interrogation, sera d'analyser le devenir à long terme des patients inclus dans l'Etude BACLOREA, notamment concernant le syndrome de stress post-traumatique (PTSD).
Nous avons donc élaboré l'Etude BACLO-PTSD afin d'évaluer l'incidence du syndrome de stress post-traumatique dans la population de cette étude. L'analyse sera réalisée en aveugle du bras de randomisation. Les patients seront évalués par questionnaire téléphonique qui débutera en Novembre 2023 (Suivi à 6 ans, durée de l'étude 30 mois).

L'évolution rapide du système de soins, des pratiques et des systèmes de communication exigent que nous développions des stratégies évolutives, automatisées et innovantes permettant de suivre un volume important de patients, notamment sur la thématique du PTSD. Dans cette

optique, dès 2017, nous avons réfléchi avec le Pr. K. ASEHOUNE et le Dr. PJ. MAHE, à un nouvel outil de communication afin de « mieux vivre la réanimation » pour les proches, les patients mais aussi les soignants.
A ce jour, nous avons obtenu un financement de 120.000 euros (30K€ + 90K€) pour le développement d'une « application mobile ». Avec l'aide du CHU de Nantes et la Société d'Accélération de Transfert de Technologie (SATT) « Ouest Valorisation » nous avons développé cette application, eCARE2 in ICU version Béta, proposant :

- ***Pour les familles et patients*** **:**
  - Une interface de communication pour le trépied médecin traitant, famille et équipe soignante sous la forme d'une messagerie instantanée dont l'historique sera consultable par le patient à son réveil,
  - La création d'un carnet de bord numérique pour le patient (envoi photo, texte, vidéo et dessins). Ce carnet de bord pourra être exporté en format numérique à l'issue de l'hospitalisation en réanimation,
  - Un procédé automatisé de détection précoce des symptômes de stress post traumatique (PTSD) : Des questionnaires d'auto-évaluation sont envoyés par l'application aux patients et proches à intervalles réguliers, permettant une prise en charge spécialisée rapide.

- ***Pour les soignants :***
  - Une présentation personnalisée du patient consultable sur l'application (biographie, personne de confiance, directive anticipée)
  - Une interface de communication avec la famille et/ou le médecin traitant permettant de délivrer une information écrite ou de solliciter un rendez-vous avec les proches, lorsque que l'état de santé du patient l'exige si le contact téléphonique est difficile/impossible,
  - Un suivi personnalisé du soignant quelle que soit sa fonction après l'annonce d'un diagnostic difficile (dépistage SSPT et syndrome d'épuisement professionnel).

L'objectif est d'améliorer le vécu de la réanimation pour les proches, patients mais aussi soignants.

Plusieurs Sociétés (AIITENSE, SYD) sont pressenties pour entrer au capital de ce projet afin de permettre une mise à niveau constante et l'hébergement de données sensibles sur un serveur accrédité santé.
Différentes versions ont déjà été développées et testées en vie réelle dans les services de Réanimation Chirurgicales du CHU de Nantes. Lorsque la version définitive de cette application sera disponible, les bénéfices de ce dispositif seront évalués par une étude randomisée multicentrique.

6. ACTIVITES DE SOINS CLINIQUE

Au cours de ma formation, j'ai rapidement choisi d'orienter mon activité vers la chirurgie cardiaque, l'assistance circulatoire et la transplantation d'organes solides thoraciques.
J'ai donc fait le choix de suivre d'une part les enseignements du Diplôme Universitaire d'Échographie Cardiaque (Université de Nantes, 2014), d'Assistance circulatoire et Cœur Artificiel (La Pitié Salpêtrière – Assistance publique des hôpitaux de Paris 6, 2016) et de Transplantation d'Organes (Université de Tours, 2022). D'autre part, je me suis investi dans la recherche en Immunologie (Master 2 et Thèse de science) et j'ai approfondi mes connaissances en réalisant un Post-Doctorat en immunologie, orienté sur la thématique de l'Ischémie-Reperfusion.
A mon retour de mobilité, le Professeur Bertrand ROZEC, PU-PH d'Anesthésie-Réanimation, ma confié la responsabilité du service de Réanimation CTCV depuis Janvier 2021.

6.1. ASSISTANCE CIRCULATOIRE

J'ai organisé le déploiement de l'activité d'assistance circulatoire dans les services de Réanimation Médicale et Chirurgicale du CHU de Nantes en initiant dès 2015, la pose autonome des assistances de type ECMO Veno-Veineuse (ECMO-VV) par les réanimateurs médicaux et chirurgicaux. Nous avons ensuite établi, en collaboration avec les chirurgiens cardiaques, les conditions et le protocole de pose autonome des assistances circulatoires Veno-Arterielle (ECMO-VA) en réanimation et aux urgences du CHU de Nantes.
En collaboration avec l'équipe médico-chirurgicale j'ai établi l'algorithme institutionnel de pose de ECMO-VA dans le cadre de l'arrêt cardiaque réfractaire extrahospitalier. Fort de cette expérience et de ses limites, j'ai présenté à la direction du CHU de Nantes en 2021, avec les chirurgiens cardiaques et le SAMU un projet de création d'une Unité Mobile d'Assistance Circulatoire (UMAC). Cette proposition a été retenue. Le lancement de cette activité est prévue pour Janvier 2023 pour sa composante intra-hospitalière et en Novembre 2023 pour sa composante extrahospitalière. Cette nouvelle activité sera associée à une évaluation rigoureuse du bénéfice pour le patient sur une période d'un an en comparant le devenir des patients présentant un arrêt cardiaque réfractaire à Nantes. Pour le suivi de l'activité d'assistance circulatoire, j'ai également obtenu un appel d'offre de type « Cohorte » (financé par le fond de dotation du CHU de Nantes) afin de centraliser et tracer les données cliniques et biologiques de nos patients (*Base de données Heart_19-ACR, déclarée sur Clinicaltrial NCT04389463).*

6.2. TRANSPLANTATION CŒUR POUMON

Mon activité clinique principale a lieu dans le service d'Anesthésie-Réanimation de Chirurgie Cardiaque dans lequel nous prenons en charge les patients bénéficiant d'une transplantation d'organe thoracique (Cœur ou poumon ou combinaison Cœur/poumon, Poumon/Foie, ou Cœur/Rein).
L'équipe d'Anesthésie-Réanimation nantaise est en effet responsable du choix, de la conduite de l'induction et de l'entretien de l'immunosuppression du patient transplanté. En 2020, en collaboration avec le Dr. Thierry LEPOIVRE nous avons synthétisé et uniformisé les pratiques d'immunosuppression, de prophylaxie antivirale, antibactérienne et antifongique pour les patients bénéficiant d'une transplantation cardiaque ou pulmonaire dans notre unité. Je participe également à l'activité de régulation d'attribution des organes dans le cadre de l'activité de transplantation cardiaque. J'assure enfin une matinée par semaine le suivi d'une partie des patients greffés cardiaques en réalisant de biopsies myocardiques.

6.3. EPARGNE ET SECURITE TRANFUSIONNELLE

La transfusion est une activité indissociable de l'activité de chirurgie cardiaque, de transplantation et de l'assistance circulatoire. En complément de mon activité de recherche translationnelle sur cette thématique, je suis membre du « Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance ». Cette activité me permet de sensibiliser notre équipe aux problématiques de l'épargne transfusionnelle.
En collaboration avec le Dr. Jean-Christophe RIGAL (Président du CSTH), nous avons donc mis en œuvre plusieurs stratégies d'épargne transfusionnelle, en globules rouges mais aussi en plaquettes. Elles sont en cours d'évaluation par l'intermédiaire de notre base de données du service (Heart_19-PBM)

6.4. ACTIVITES INSTITUTIONNELLES LIEES A L'ACTIVITE CLINIQUE

En tant que responsable de l'unité de Réanimation Chirurgicale CTCV, je suis investi dans plusieurs missions permettant d'améliorer la qualité de vie au travail des soignants de réanimation (signalisation, sectorisation, création d'un référentiel de protocoles de soins, aménagement matériel du service).
J'ai également obtenu la création d'une ligne supplémentaire d'astreinte permettant de sécuriser les procédures de chirurgie cardiaque le weekend end.
En collaboration avec une équipe de programmation Nantaise (Le WAGON, Centre de formation de développeurs Web Nantais) et l'équipe de chirurgie Cardiaque (Pr. JC. ROUSSEL) nous avons participé à l'élaboration d'une application « Astreinte Vitale » permettant de déclencher des appels d'urgences pour la prise en charge des patients de chirurgie cardiaque (Arrêt cardiaque avec indication d'assistance, Urgence hémorragique/Dissection aortique).

7. CONCLUSION

Au total, les sujets abordés me permettent d'avoir une recherche appliquée aux problématiques de ma pratique clinique quotidienne. L'interaction des chercheurs et des cliniciens dans l'environnement de chirurgie cardiaque à Nantes permet de développer des projets scientifiquement cohérents répondant à des problématiques cliniques pertinentes.
Nous avons plusieurs études en cours de recrutement, en cours de demande de financement et en projet. Chacun de ces projets fait l'objet d'encadrement d'étudiants impliqués à la fois dans la rédaction du protocole, le recrutement/suivi des patients et la rédaction de la publication.
Mes sujets de recherches sont complémentaires de l'activité de recherche du reste de l'équipe universitaire d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Nantes.
La recherche en immunologie sur la dysfonction d'organes au cours de l'ischémie reperfusion est une thématique structurante et transversale. Elle pourra également dans le futur s'intégrer plus largement dans un Pôle de recherche de type « Thorax » en fonction des orientations et structurations à venir de la recherche aussi bien à l'université qu'au CHU de Nantes.
L'activité clinique soutenue de réanimation et de chirurgie cardiaque ainsi que les résultats de nos recherches nous permettront rapidement d'ouvrir la page de l'immunothérapie ciblée en péri-opératoire de chirurgie cardiaque. Ces recherches seront l'occasion de générer de nouvelles hypothèses immunologiques sur la thématique et donc de postuler à d'autres appels d'offre de type ANR, d'envisager de nouveaux essais cliniques randomisés, et d'entretenir nos relations internationales sur des aspects aussi bien cliniques que translationnels. Ces recherches, intégrées à l'ensemble des travaux menés à l'université et au CHU de Nantes, contribueront à la renommée de notre université.