

ARTICLE ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Actes de la 1^{ère} Journée des Jeunes Chercheurs de la Société de Réanimation de Langue Française (Paris, 18 octobre 2019)

*Reports from the 1st Young Investigator's Day of the French Intensive Care Society
(Paris, October 18th 2019)*

T. Merz¹ • B. Sarton² • Y. Jouan³ • F. Bagate⁴ • I. Bendib⁵ • B. Brassart⁶ • N. Denoix⁷ • A. Elabbadi⁸ • F. Ferré⁹
M. Loïsele¹⁰ • G. Masson¹¹ • G. Millot¹² • E. Salvador¹³ • B. Trautwein¹⁴ • F. Uhel^{15,16*} • P. Radermacher¹⁷ • G. Voiriot¹⁸
M. Oualha¹⁹ • E. Azabou²⁰ • B. Jung²¹ • S. Silva²² • S. Preau^{23,24} • N. de Prost²⁵ • L. Zafrani²⁶ • D. Vodovar^{27,28}

Reçu le 6 juillet 2020 ; accepté le 15 juillet 2020.

Pour la Commission de Recherche Translationnelle de la SRLF.

© SRLF 2021.

Résumé

La première édition de la Journée des Jeunes Chercheurs organisée par la Commission de la Recherche Translationnelle de la SRLF a eu lieu à Paris le 18 octobre 2019.

Cette journée a offert aux jeunes acteurs de la Médecine Intensive Réanimation l'opportunité de venir présenter leurs travaux de recherche en Master 2 ou Thèse d'université à un collège de chercheurs experts. Pour cette première Journée, les Professeurs Jean-Marc Cavaillon (Paris), Laurent Papazian (Marseille), Peter Radermacher (Ulm) et Hafid Ait-Oufella (Paris) ont accepté de venir apporter aux jeunes candidats leur soutien critique et bienveillant.

Les présentations couvrant les domaines des neurosciences à l'immunologie en passant par l'hémodynamique ou la pharmacologie ont illustré la richesse et la diversité de la recherche translationnelle en réanimation.

Mots-clés : congrès, réanimation, recherche translationnelle, cerveau, syndrome de détresse respiratoire aiguë, sepsis

Abstract

The Translational Research Committee of the French Intensive Care Society organized the first Young Investigator's Day on October 18th 2019. This seminar gave young Intensive Care students the opportunity to present their Master's or PhD research work to a college of expert researchers.

For this first event, Professors Jean-Marc Cavaillon (Paris), Laurent Papazian (Marseille), Peter Radermacher (Ulm) et Hafid Ait-Oufella (Paris) kindly accepted to give young candidates their critical support.

The subjects of presentations, covering the fields of neuroscience, immunology, hemodynamics and pharmacology illustrated the richness and diversity of translational research in Intensive Care Medicine

Keywords: congress, critical care, translational medical research, brain, respiratory distress syndrome, sepsis

Introduction

La Commission de la Recherche Translationnelle de la SRLF a souhaité donner aux jeunes étudiants en Master 2 ou Thèse d'Université la possibilité de venir valoriser leurs travaux de recherche en organisant la première édition de la Journée des Jeunes Chercheurs.

Cette journée s'était donné pour objectif d'offrir aux jeunes chercheurs un contexte privilégié pour la présentation de travaux plus fondamentaux, de leur permettre de bénéficier des conseils d'un panel varié d'experts reconnus de la recherche translationnelle en réanimation, et enfin de leur permettre ainsi qu'à leurs encadrants de se rencontrer et d'échanger autour de

*Fabrice Uhel

Service de Réanimation Médicale et Maladies Infectieuses, CHU de Rennes

Center for Experimental and Molecular Medicine

Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam

✉ dr.f.uhel@gmail.com

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



leurs domaines d'expertise propres et centres d'intérêt communs. Les Professeurs Jean-Marc Cavaillon (Paris), Laurent Papazian (Marseille), Peter Radermacher (Ulm) et Hafid Ait-Oufella (Paris) ont aimablement accepté de venir animer cette première édition et de partager leur expertise avec les jeunes candidats.

À l'issue de la sélection par la Commission de la Recherche Translationnelle de la SRLF, 17 candidats ont été invités à venir présenter leurs projets sous forme de communications orales suivies d'une discussion avec les experts et le public. Les trois meilleures présentations ont été récompensées par une inscription gratuite au Congrès RÉANIMATION 2020.

Résumés

Functional and structural integrity of anteroposterior brain connectivity in traumatic and anoxic coma

Benjamine Sarton, sous la direction du Pr Stein Silva (Réanimation polyvalente, Inserm, Hôpital Purpan, Toulouse)

Background: Recovery from coma might critically depend on the residual structural and functional integrity of fronto-

parietal networks. This crucial information is extremely difficult to assess through behavior. In the present work, we aimed at measuring this integrity in traumatic (TBI) and anoxic-ischemic (CA) comatose patients by using an original multimodal (assessing functional and structural features) MRI protocol.

Methods: In this longitudinal, multimodal imaging study, coma patients (Glasgow Coma Scale at the admission to hospital < 8) were recruited from three intensive care units of the Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France. Key exclusion criteria were coma lasting more than 30 days and brain damage within the explored brain regions. Patient assessments were conducted at least 2 days (5 +/- 2 days) after complete withdrawal of sedative drugs. We acquired resting state functional and structural MRI data and targeted our analysis on the posteromedial parietal cortex (PMC), the medial prefrontal cortex (mPFC), and the cingulum. Univariate analyses and machine learning techniques were used to assess diagnostic and predictive values (Coma Recovery Scale-Revised -CRS-R- at 3 month after MRI acquisition) (Figure 1).

Findings: We recruited 43 comatose patients (29 CA and 14 TBI) and 34 age-matched healthy volunteers. Comatose patients (whatever the etiology, TBI or CA)

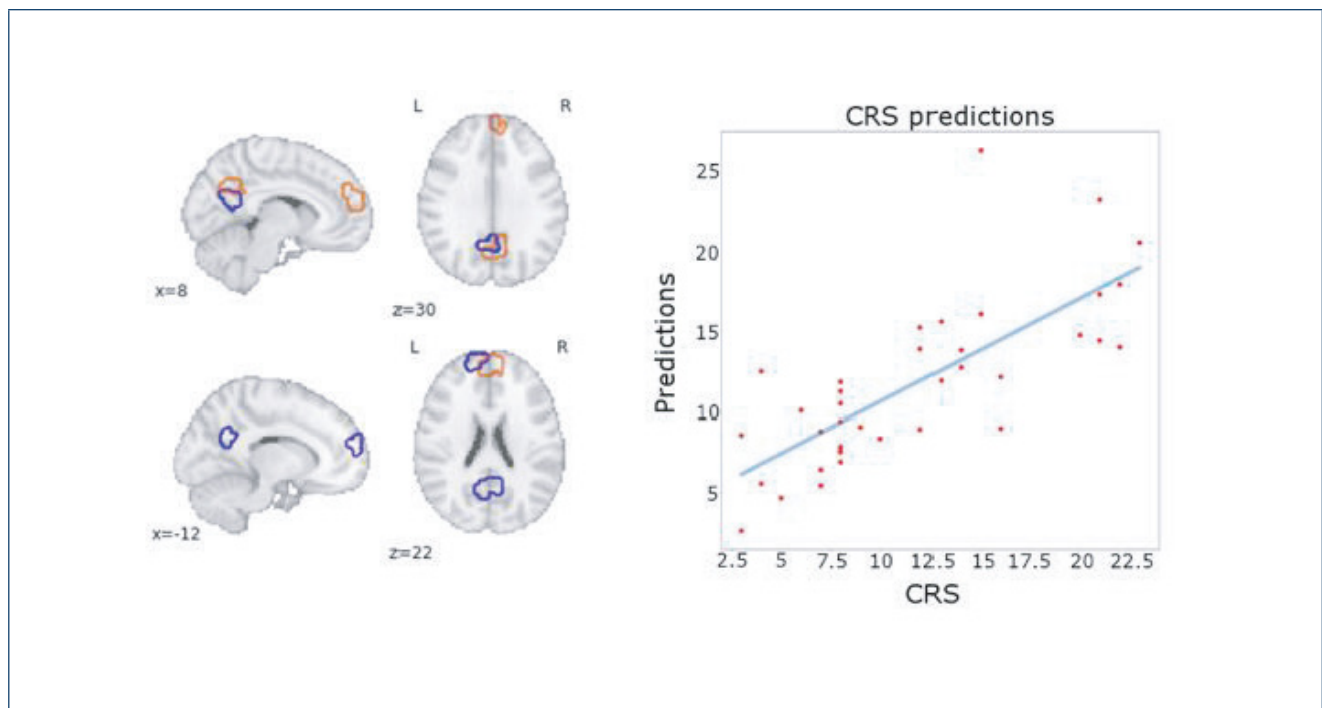


Figure 1 - Prediction performances of the machine-learning model

Left: functional connections (ROI) leading to best prognostication

Right: Relationship between CRS-r predicted by the model and clinical outcome (3 month) ($R^2 = 0.067$; $p < 0.001$).

displayed significantly lower mPMC-PMC functional connectivity (AUC = .94 [95% .93 - .95]). CA patients showed specific structural disturbances within PMC. Cingulum architectural disturbances specifically signed TBI. mPFC-PMC functional connectivity had a significant predictive value (AUC = .96 [95% .95 - .97], best combination of subregions that discriminates a binary outcome based on CRS-R).

Interpretation: Anteroposterior functional disconnections are reliable biomarkers of coma and their structural counterpart provides information about coma etiology. Multimodal neuroimaging biomarkers accurately predicts outcome. These findings have clinical implications and might be particularly relevant for outcome prediction and could inspire new treatments.

Brain response to one's own name in acute stage coma patients: the electroencephalographic detection of cognitive event-related potentials

Fabrice Ferré, sous la direction du Pr Stein Silva (Réanimation polyvalente, Inserm, Hôpital Purpan, Toulouse)

Introduction: Probing consciousness of patients in the acute stage of coma is a major medical and neuroscientific challenge. In this setting, standardized clinical assessments such as the Glasgow Coma Scale (GCS) are poor predictors of outcome and call for complementary measures. Cognitive event-related potentials (ERPs), like the P3 component, have been successfully used as markers of conscious processing and prognosis for patients with chronic disorders of consciousness (*i.e.* vegetative state and minimally conscious state). The relevance of the P3 component in acute stage coma patients remains to be defined.

Methods: Twelve coma patients (after a severe traumatic brain injury or a hypoxic-ischemic neuronal injury) with no clinical signs of awareness 2 to 3 days after stopping sedation were prospectively enrolled in this study. Using two bedside electroencephalographic recordings 7 days apart, we acquired ERPs to the patient's own name (*versus* unfamiliar other first name) after either an excerpt of the patient's preferred music (music condition) or a continuous sound (control condition). Neurological outcome at 3 months was followed by the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R).

Results: In healthy volunteers (n=14), a P3 component was systematically observed around 500 msec. A N1 component was observed in 6 severely brain-damaged patients. A P3 response to patient's own name was observed in 4 patients. The link between the detection of these ERPs and a positive prognosis for the patients was uncertain.

Conclusions: Some severely brain-damaged patients in the acute stage of coma are able to deploy a neural signature of consciousness despite the absence of overt behavioral sign of awareness. In this ongoing study, the link between this covert access to conscious processing and a positive prognosis remains to be defined.

Étude du microbiote fécal bactérien et fongique des patients de réanimation et des patients suspects de candidose invasive : étude ancillaire prospective du protocole SEAT.

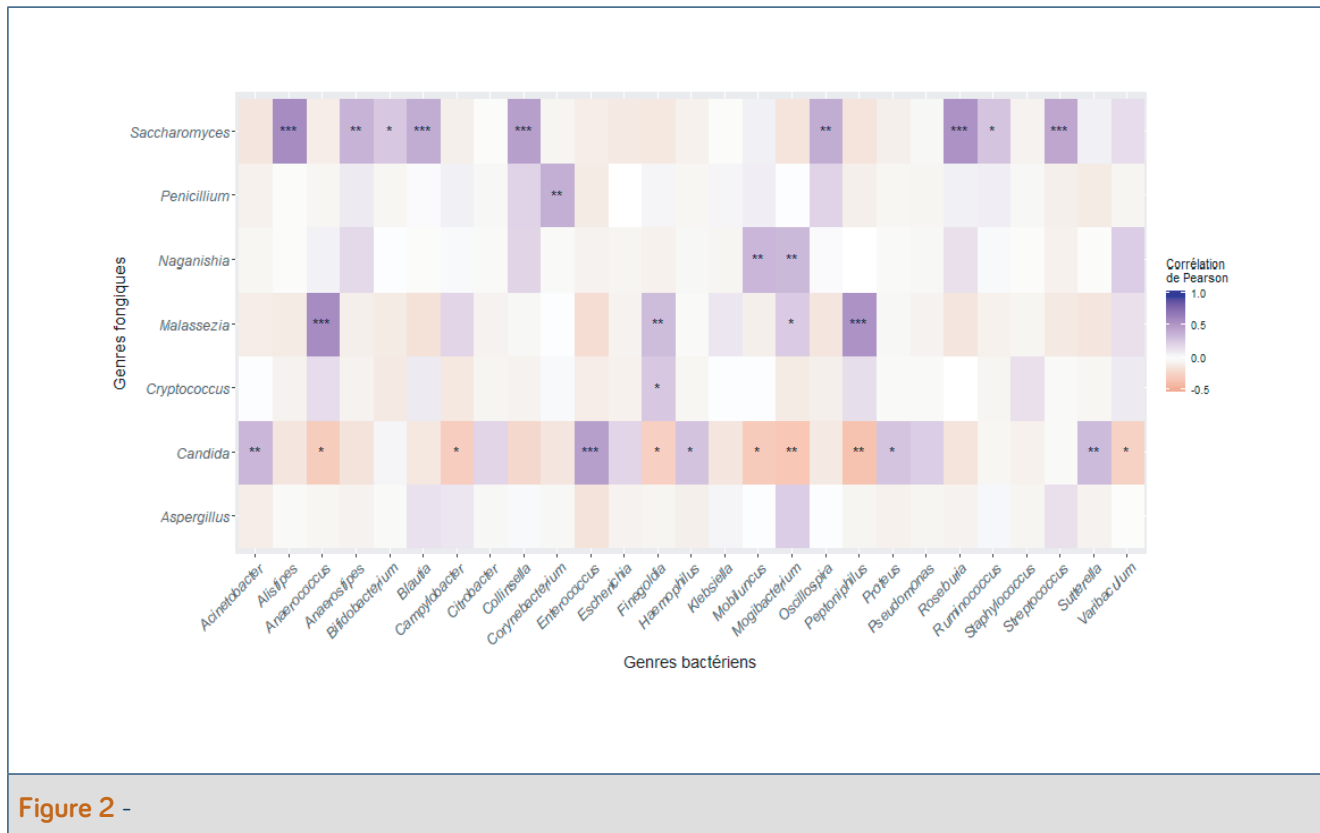
Guillaume Millot, sous la direction du Pr Saad Nseir (Réanimation Médicale, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, CHRU Lille)

Introduction : Les patients de réanimation sont à risque de modifications du microbiote intestinal : la dysbiose. Cette dysbiose pourrait favoriser la colonisation abondante par des genres pathobiontes comme *Candida*. Dysbiose et colonisation à *Candida* semblent favoriser la survenue des candidoses invasives (CI). L'objectif était d'étudier l'évolution du microbiote fécal bactérien et fongique des patients de réanimation et des patients suspects de CI.

Méthodes : Inclusion prospective de témoins (groupe « Référence », n = 30) et des patients de l'étude SEAT portant sur le traitement antifongique empirique (n = 3, inclusions en cours). Des écouvillons rectaux hebdomadaires ont permis d'étudier le microbiote par métagénomique (Illumina MiSeq) sur les régions ADN 16S et ITS2, et par microbiologie conventionnelle.

Résultats : Les patients « Référence » présentaient une abondance importante de Proteobacteria (J0 : 5,66 [1,13 – 17,3] %, J7 : 11,1 [1,81 – 25,9] %, ns) et une abondance faible de Bacteroidetes (J0 : 2,75 [0,866 – 8,90] %, J14 : 0,235 [0,055 – 2,15] %, ns). Le genre *Fingoldia* diminuait significativement au cours du séjour (J0 : 13,4 [3,35 – 22,8] %, J7 : 0,605 [0,193 – 2,50] %, p = 0,020), alors que le genre *Enterococcus* augmentait (J0 : 0,000 [0,000 – 0,133] %, J21 : 7,73 [0,053 – 24,0] %, p = 0,056). L'abondance de *Candida* augmentait au cours du séjour (J0 : 0,140 [0,013 – 10,4] %, J7 : 47,8 [15,7 – 87,0] %, ns). La diversité bactérienne et fongique diminuait significativement jusqu'à J14 puis réaugmentait. L'abondance de *Candida* était négativement corrélée à de nombreux genres bactériens anaérobies, et positivement corrélée à *Acinetobacter* et *Enterococcus* (Figure 2).

Conclusion : Ce travail exploratoire confirme l'acquisition d'un état de dysbiose du microbiote fécal bactérien et fongique des patients de réanimation, semblant favoriser la dominance par des pathobiontes tels qu'*Enterococcus* et *Candida*.



Population pharmacokinetics of Cefazolin in critically ill children infected with Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Elodie Salvador, sous la direction du Dr Mehdi Oualha (Réanimation et soins continus médico-chirurgicaux, Hôpital Necker Enfants Malades, Laboratoire EA 6375, Pharmacologie clinique et évaluation thérapeutique chez l'enfant et la femme enceinte, Paris)

Introduction: Cefazolin is a beta lactam used for infections with MSSA which occurred critically ill children. Both growth and critical illness may impact of pharmacokinetics (PK) in this vulnerable population. The objectives of this study are to establish a PK model for Cefazolin, using a population approach, and to optimize individual dosing regimens.

Methods: A prospective study, in three intensive care units of Necker hospital (France), included all children, less than 18 years old, weighting more than 2.5 kilos, receiving Cefazolin and infected with MSSA. Cefazolin serum total concentrations were quantified by high-performance liquid chromatography. Data modelling process has been done with a non-linear mixed-effect modeling software MONOLIX. Monte Carlo simulations

were used to optimize individual dosing regimens in order to attain the target of 100% $fT_{4 \times MIC}$.

Results: Thirty-nine patients with a median age of 7 years [0.1;17], a body weight (BW) of 19.9 kg [2.8; 79] and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 187 mL/min/1.73 m² [66; 486] were included. The PK was ascribed a one-compartment model with first-order elimination, where clearance and volume of distribution estimated were 1.5 L/h and 3.3 L respectively, normalized to a median subject of 19.9 kg. BW, according to the allometric rules, and eGFR were statically significant covariates. Under simulations, continuous infusion with a dose of 100 mg/kg/day was the best dosing regimen to reach the target of 100% $fT_{4 \times MIC}$. A dose of 150 mg/kg per day by continuous infusion, seemed more appropriate for children with low BW or high eGFR, while also limiting side effects.

Conclusion: Contrary to recommendations of American or French society of infectious pathology which recommends a dose of 100 mg/kg/day every 6-8 hours, our population PK model suggests a continuous infusion with a dose of 100 mg/kg/day to achieve the target in critically ill children. A dose of 150 mg/kg/day should be considered for patients with low BW or high eGFR.

The role of hyperoxia and hydrogen sulfide in glucose utilization and mitochondrial function in clinically relevant translational models of circulatory shock

Tamara Merz, sous la direction du Dr Oscar McCook et du Pr Peter Radermacher (Anästhesiologie, Laboratoire Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum Ulm, Allemagne)

Introduction: Up to 1/3 of patients admitted to the intensive care unit suffer from circulatory shock, related to sepsis, hemorrhage, or cardiac failure. Patient management can be complicated by underlying chronic co-morbidities, such as atherosclerosis. Circulatory shock is characterized by inadequate cellular oxygen utilization and multiple organ failure. The reduced oxygen utilization leads to a metabolic switch from mitochondrial oxidative phosphorylation to anaerobic glycolysis (resulting in hyperlactatemia) and might thus promote metabolic acidosis. Hyperglycemia, an essential survival response, can also lead to increased oxidative stress and mitochondrial damage, and is associated with higher mortality. Hydrogen sulfide (H₂S), involved in both glucose regulation and mitochondrial respiration, can also have anti-oxidative effects. This project investigated the regulation of the endogenous H₂S system during circulatory shock.

Methods: Investigation of clinically relevant animal models of circulatory shock and resuscitation, with full-scale intensive care procedures; post mortem tissue analysis (high resolution respirometry, immunohistochemistry)

Results: Polymicrobial sepsis led to a reduction of hepatic cystathionine- γ -lyase (CSE) expression and reduced mitochondrial respiration in mice associated with the development of septic fatty liver disease, all these changes were aggravated by concomitant hyperglycemia. In a translationally more relevant co-morbid resuscitated large animal model, polymicrobial sepsis led to decreased renal CSE expression and mitochondrial activity, associated with kidney failure and systemic metabolic dysregulation. This model closely reflecting characteristics of human co-morbid septic patients showed impaired cardiovascular function and reduced CSE expression in the coronary arteries. In a clinically relevant co-morbid large animal model of hemorrhagic shock with therapeutic hyperoxia, higher cardiac and renal CSE expression could be demonstrated, associated with reduced oxidative stress, attenuated organ dysfunction, and preserved mitochondrial respiration in contrast to normoxia, ultimately improving survival.

Conclusion: The maintenance of endogenous H₂S availability might attenuate shock-related metabolic and cardiovascular dysregulation. Therapeutic hyperoxia is a particularly promising therapeutic approach for ath-

erosclerotic patients, who may present with aggravated impairment of CSE expression and reduced mitochondrial respiration in response to shock.

Modèle de sepsis murin pour étudier la cinétique de la dysfonction mitochondriale musculaire squelettique et l'implication du récepteur aux produits avancés de la glycation.

Benoît Brassart, sous la direction du Pr Raphaël Favory (Réanimation Médicale, LIRIC UMR 995, CHRU Lille)

Introduction : Les survivants au sepsis présentent souvent des séquelles musculaires à type de faiblesse dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. La dysfonction mitochondriale et le récepteur aux produits avancés de la glycation (RAGE) pourraient jouer un rôle.

L'objectif de notre étude était de reproduire au sein de notre laboratoire un modèle de sepsis murin par injection intrapéritonéale de selles décrit par Starr *et al.*, afin d'étudier la fonction mitochondriale musculaire à la phase aiguë et tardive du sepsis, et l'implication de l'axe RAGE-inflammation.

Méthodes : Des souris C57Bl6 WT (*Wild-Type*) et KO (*knockout RAGE-/-*) étaient soumises à un sepsis par injection intrapéritonéale de selles de doses variable avec ou sans réanimation basique à H12 de l'agression : antibiothérapie (TIENAM® intrapéritonéal) et remplissage/hydratation (sérum salé isotonique sous-cutané) pendant 5 jours. Elles bénéficiaient d'une surveillance régulière, et les survivantes étaient sacrifiées à H16 (souris non réanimées) ou J7 (souris réanimées) pour prélèvements des muscles soleus et EDL (*Extensor Digitorum Longus*) afin d'étudier la fonction mitochondriale par respirométrie haute résolution sur oxygraphe Oroboros® et mesurer l'expression des ARNm de RAGE et de marqueurs de dynamique mitochondriale par qPCR.

Résultats : La survie à J7 du sepsis réanimé était de 36 % dans le groupe WT et 31 % dans le groupe KO, sans différence significative. Nous avons observé dans les groupes septiques une dysfonction du complexe I de la chaîne respiratoire de l'EDL à la phase aiguë d'un sepsis non réanimé ($p = 0,017$) et une augmentation de l'expression de Parkin dans le soleus ($p = 0,024$). L'expression de RAGE était augmentée par le sepsis dans les muscles des souris WT ($p = 0,043$ et $p = 0,046$). Nous avons observé une tendance à la dysfonction du complexe I dans le soleus des groupes septiques à J7.

Conclusion : Nous avons pu mettre en place un modèle de sepsis avec dysfonction mitochondriale musculaire précoce, qui reste à confirmer à J7. Nous n'avons pas mis en évidence d'effet particulier de l'inactivation de RAGE.

Regulation of cardiac oxytocin receptor and cystathionine- γ -lyase expression in murine hemorrhagic shock and blunt chest trauma

Britta Trautwein, sous la direction du Dr Oscar McCook et du Pr Peter Radermacher (Anästhesiologie, Laboratoire Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum Ulm, Allemagne)

Introduction: Hydrogen sulfide (H₂S) is implicated in the hypothalamic regulation of heart rate and blood pressure by stimulating oxytocin (OT) and vasopressin (AVP) release during fluid shifts [1, 2] or hemorrhage [3]. The oxytocin/oxytocin receptor (OTR) and the cystathionine- γ -lyase (CSE)/ H₂S system are considered to be cardioprotective [4, 5]. In a cardiac injury model, this interaction was demonstrated: genetic deletion of CSE aggravated OTR reduction after blunt chest trauma (TxT) and was restored by exogenous administration of H₂S [6]. This study investigated the effect of polytrauma on cardiac OTR, AVP receptor (AVPR), and CSE expression.

Materials and Methods: Anesthetized C57/BL6J mice underwent TxT or sham procedure (n=10 each) followed by surgical instrumentation for mechanical ventilation and hemodynamic monitoring. Hemorrhagic shock (HS) and resuscitation comprised blood withdrawal (target blood pressure of 35 mmHg for 1h) followed by re-transfusion of shed blood, fluid resuscitation and continuous i.v. noradrenaline for 5h. Thereafter, animals were exsanguinated, and the heart was harvested with organs from naive animals (n=9) as native controls. Cardiac mitochondrial respiratory activity was determined by high-resolution respirometry, immunohistochemistry for cardiac OTR, AVPR and CSE expression was performed on formalin-fixed paraffin sections.

Results: Additional TxT did not significantly affect HS-induced hemodynamics or metabolic parameters. HS reduced cardiac OTR expression, which was aggravated with additional TxT (p<0.001). HS also reduced CSE expression (p<0.001), but TxT had no further effect. There was a direct, linear mathematical relation between CSE and OTR expression (p<0.0001). While mitochondrial complex IV activity (JO2[complex IV]) was inversely related to OTR expression (p=0.031), no significant relation was detected between CSE expression and JO2[complex IV] (p=0.094).

Discussion and Conclusion: Polytrauma led to cardiac mitochondrial dysregulation and downregulated cardiac OTR and CSE expression confirming previous results. CSE might be able to mediate cardioprotection by OTR upregulation and activation of the RISK pathway [7]. Taken together with previous data, this study suggests that exogenous H₂S administration may be a promising therapeutic option for trauma patients.

The role of the cerebral oxytocin and hydrogen sulfide systems in a translationally relevant comorbid porcine model of resuscitated hemorrhagic shock

Nicole Denoix, sous la direction du Dr Oscar McCook et du Pr Peter Radermacher (Anästhesiologie, Laboratoire Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum Ulm, Allemagne)

Introduction: The H₂S and oxytocin (Oxy) systems are reported to interact with one another [6]. H₂S plays a major role in the hypothalamic control of Oxy release during fluid shifts. Hemorrhagic shock (HS) represents the highest acute blood volume change and can be associated with hypoxic brain damage. Extravascular albumin, nitrotyrosine formation and increased expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) can serve as markers of barrier dysfunction, oxidative and nitrosative brain damage and reactive astrogliosis, respectively. Oxy signaling in the brain might affect GFAP mobilization in acute physiological processes, and nitrotyrosine formation might be attenuated due to the antioxidant effects of Oxy. H₂S has been shown to reduce GFAP expression in cerebral injury, and high nitrotyrosine formation was previously associated with decreased expression of the endogenous H₂S producing enzyme cystathionine- γ -lyase (CSE). Thus, the aim of this study is to further elucidate the cerebral Oxy, OxyR and CSE expression patterns and their association with markers of injury in a clinically relevant porcine model of HS.

Methods: Anesthetized atherosclerotic pigs underwent 3h of HS (MAP 40+/-5mmHg) followed by re-transfusion of shed blood [8]. Animals received placebo (n=9) or N-thiosulfate treatment in the acute phase of resuscitation (24h after HS) followed by 48h of standard resuscitation (n=10). Immunohistochemical detection of Oxy, OxyR, CSE, GFAP, albumin and nitrotyrosine is performed on formalin fixed paraffin sections of the hypothalamus, parietal cortex, and cerebellum.

Results: OxyR and CSE were variably expressed in different brain regions: a co-localization was determined in the hypothalamus, whereas in the cerebellum they showed reciprocal expression patterns. In the cerebellum, CSE expression did not co-localize with nitrotyrosine formation: high levels of CSE were associated with little nitrotyrosine formation and *vice versa*. In the parietal cortex, regions with low CSE expression showed albumin extravasation. Surrounding neurons also stained positive for albumin. GFAP was upregulated in the grey matter around the lateral hypothalamus of animals with severe circulatory shock.

Conclusion: GFAP could serve as a marker for HS induced brain damage. High CSE expression in the brain

is associated with reduced nitrosative stress and better maintenance of barrier integrity. The role and potential benefit of the Oxy system in this context needs further investigation.

Endothelial toxicity of extracellular histones during tumor lysis syndrome: an experimental study

Maud Loisel, sous la direction du Pr Lara Zafrani
(Réanimation médicale, Laboratoire Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, Paris)

Introduction: Tumor lysis syndrome (TLS) is a life-threatening complication in patients with hematological malignancies. TLS-induced acute kidney injury (AKI) is associated with high morbidity and mortality rates [9, 10]. The mechanisms underlying TLS-induced AKI are not well-defined owing to a paucity of studies consisting mainly in case reports. During TLS, cells release their contents, including histones and DNA. Patients with TLS have drastically increased plasmatic levels of extracellular histones compared with patients experiencing post renal AKI, or with patients with acute leukemia without TLS. Objectives: We aim to evaluate the toxicity of extracellular histones on endothelial function.

Methods: Endothelial cells (human microvascular endothelial cells) were exposed to recombinant histones for different durations (from two hours to 24 hours). Cytokines released by endothelial cells (Interleukin 6 (IL-6), IL-8) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), E-selectin and apoptosis/necrosis were measured by flow cytometry. Expressions of IL-6, ICAM-1 and tissue factor were also quantified by quantitative polymerase chain reaction.

Results: *In vitro*, at high doses (40µg/ml), extracellular histones induced endothelial cell necrosis. At 24 hours, intermediate doses (20µg/ml) of extracellular histones increased the secretion of IL-6 (p=0.02) and IL-8 (p<0.001) by endothelial cells, and increased surface expression of ICAM-1 (p<0.001), but not VCAM-1, nor E-selectin. At two hours, recombinant histones induced a significant increase of IL-6 and tissue factor transcription (114.5±6.8-fold increase normalized to control p=0.005, and 10.9 ±1.45-fold increase normalized to control p=0.006, respectively). At four hours, recombinant histones induced a significant increase of ICAM-1 transcription (117±51.7-fold increase normalized to control p<0.01).

Conclusion: Circulating histones induce *in vitro* endothelial activation. Extracellular histones may be involved in the pathophysiology of TLS-induced AKI. The

exploration of signaling pathways activated by histones will offer the opportunity for new therapeutic strategies during TLS.

Caractérisation des anomalies immunologiques et bactériologiques au cours de la pneumonie aiguë communautaire grave de l'adulte soumis à un traitement pré-hospitalier par anti-inflammatoire non stéroïdien

Alexandre Elabbadi, sous la direction du Dr Guillaume Voiriot
(Réanimation médico-chirurgicale, Laboratoire INSERM UMRS 938, Hôpital Saint-Antoine, Paris)

Introduction : La PAC de l'adulte est une maladie infectieuse fréquente, grave et couteuse. Au cours de sa prise en charge ambulatoire, les AINS sont largement utilisés, soit sur prescription médicale, soit en automédication, en dehors de toute recommandation. Les données humaines observationnelles suggèrent que l'administration pré-hospitalière d'AINS au cours de la PAC est associée à une admission retardée à l'hôpital, une évolution pleuropulmonaire torpide et une incidence accrue d'infection invasive. Cette morbidité élevée pourrait être expliquée par les effets immunomodulateurs des AINS notamment sur les polynucléaires neutrophiles (PN).

Méthodes : Les objectifs de ce travail ont été de caractériser, de façon longitudinale les modifications phénotypiques et fonctionnelles des PN circulants au cours de la PAC grave de l'adulte traité ou non par AINS en pré-hospitalier. Nous avons étudié, chez des patients pris en charge en soins intensifs pour une PAC confirmée cliniquement et radiologiquement sur des prélèvements sanguins réalisés à l'admission et à J3, l'expression des molécules d'adhérence, la production de formes réactives de l'oxygène, l'apoptose spontanée et les capacités de phagocytose des PN.

Résultats : À partir de prélèvements effectués chez 25 patients dont 4 patients ayant reçu un traitement par AINS (dont 50 % présentent une pleurésie infectieuse *versus* 4 % chez les patients non-exposés), il est observé par rapport au patient n'ayant pas reçu d'AINS, une diminution de l'expression de la L-sélectine à l'admission et une tendance à J3, une diminution de la capacité de phagocytose à J3.

Conclusions : On peut supposer que la diminution de la L-sélectine du fait d'une diminution de la capacité de diapédèse des PN associée à une diminution de la phagocytose chez les patients ayant reçu un traitement par AINS en pré-hospitalier pourrait conduire à une diminution de la clairance bactérienne, elle-même à l'origine d'une fréquence plus élevée de complications locales observées chez ces patients.

Étude phénotypique et fonctionnelle des monocytes sanguins et alvéolaires dans le SDRA septique

Inès Bendib Le Lan, sous la direction du Pr Nicolas De Prost (Réanimation médicale, Inserm 955 IMRB équipe 16, CHU Henri Mondor, Créteil)

Introduction : Les monocytes sanguins et alvéolaires recrutés lors d'infections pulmonaires graves semblent jouer un rôle clé dans la pathogenèse du SDRA septique. La diminution de l'expression d'HLA-DR (Human leukocyte antigen-DR) et la surexpression de PD-L1 (programmed death ligand-1) par le monocyte sanguin sont associées à un pronostic plus défavorable dans le choc septique. Cependant, il n'y a pas de données dans la littérature concernant le monocyte au cours du SDRA septique. Notre objectif est de caractériser le phénotype et la fonction des monocytes sanguins et alvéolaires chez les patients ayant un SDRA septique dans l'objectif d'identifier des biomarqueurs susceptibles d'être ciblés pharmacologiquement.

Matériels et méthodes : étude monocentrique prospective non interventionnelle. Les patients atteints de SDRA secondaire à une pneumonie infectieuse hospitalisés en réanimation médicale à l'hôpital Henri Mondor de 2014 à 2018 étaient inclus consécutivement. L'étude phénotypique des monocytes sanguins et alvéolaires (expression d'HLA-DR, de PD-L1) était effectuée par cytométrie en flux après marquage cellulaire de surface. Des tests fonctionnels *in vitro* (phagocytose, synthèse du TNF- α) étaient réalisés après prétraitement ou non par du LPS d'*Escherichia coli* (*E. coli*) chez dix patients (SDRA) et sept témoins. La phagocytose des monocytes était évaluée après incubation des échantillons avec des microparticules d'*E. coli* fluorescentes. Toutes les analyses étaient effectuées par cytométrie en flux (LSR II, BD Biosciences) et exprimées en pourcentage de cellules positives et en intensité de fluorescence moyenne (delta MFI : MFI échantillon - MFI de base). La concentration de cytokines dans le sang et dans le liquide de lavage alvéolaire (LBA) était mesurée par la technologie Luminex®.

Résultats : Soixante-dix patients atteints de SDRA septique et sept témoins étaient inclus. Les monocytes alvéolaires des patients SDRA exprimaient significativement plus fréquemment HLA-DR (93,0 % IQR [83,0-99,0], *versus* 26,6 % IQR [13,8-40,7] ; $p < 0,0001$), et plus intensément les molécules de PD-L1 (7319 MFI, IQR [3580-10910], *versus* 1980 MFI, IQR [1621-2537] ; $p = 0,0005$) que les monocytes sanguins. Ces monocytes alvéolaires présentaient une diminution de l'intensité de phagocytose comparativement aux monocytes sanguins ($p < 0,001$). Nous n'avons pas observé d'association entre le niveau d'expression d'HLA-DR par les monocytes alvéolaires

et le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique mesuré à J28. En revanche, nous avons observé une corrélation négative entre le niveau d'expression d'HLA-DR par les monocytes alvéolaires des patients SDRA et la concentration plasmatique de cytokines pro-inflammatoires (interleukines-1a/6/7, TNF- α) dans le LBA. Nous avons également observé une diminution de l'expression d'HLA-DR par les monocytes sanguins ($p=0,001$) et alvéolaires ($p = 0,01$) et une augmentation de l'expression de PD-L1 par les monocytes sanguins (en pourcentage de cellules positives) ($p = 0,01$) chez les patients SDRA comparativement aux témoins. Par ailleurs, chez les patients SDRA, et contrairement aux témoins, une stimulation par du LPS n'entraînait pas d'augmentation de la phagocytose ni d'augmentation de la sécrétion de TNF- α dans le sang et dans le LBA.

Conclusion : Notre étude montre qu'il existe une compartimentalisation alvéoles/sang des réponses monocytaires chez les patients atteints de SDRA septique. Le niveau d'expression d'HLA-DR des monocytes alvéolaires n'était pas associé au pronostic des patients. L'absence de réactivité (phagocytose et production de TNF- α) de ces monocytes aux stimulations par du LPS, en comparaison à ceux des témoins, pourrait refléter un profil tolérogène chez les patients SDRA

Implication of innate T cells during severe pneumonia

Youenn Jouan, sous la direction du Dr Christophe Paget (Médecine Intensive Réanimation, Inserm U1100, Centre d'Études des Pathologies Respiratoires, CHRU Tours)

Introduction: Severe pneumonia can culminate in acute respiratory distress syndrome (ARDS). An uncontrolled inflammatory response is a key feature favoring transition towards ARDS. However, the underlying mechanisms remain poorly understood. In this context, the contribution of "innate T cells" (ITC) -a family of non-peptide reactive T cells comprising NKT cells, Mucosal Associated Invariant T cells -MAIT- and $\gamma\delta$ T cells- has never been explored. ITC have emerged as key players in orchestration of the host response during infections. Here, we hypothesized that a tight regulation of their functions could be paramount to control the inflammatory response and to prevent ARDS development.

Methods: To explore this, we combined a murine model of influenza A virus (IAV) infection mimicking ARDS symptoms and a clinical study recruiting patients admitted in ICU for severe pneumonia. Using flow-cytometry, we investigated (1) the abundance/dynamics of ITC in various compartments, (2) their pattern of activation/regulation markers (respectively CD69 and PD-1) and (3) their cytokine production.

Results: During experimental IAV infection, ITC were transiently recruited into the airways. Unlike $\gamma\delta$ T and NKT, MAIT cells phenotype was largely changed, displaying a progressive CD69 overexpression and increased IL-17A production. During the resolution phase, up to 90% of pulmonary MAITs expressed PD-1 (*versus* <10% in controls), which can suggest emergence of regulatory functions. In the ongoing clinical study, the proportion of circulating MAITs in patients were markedly decreased compared to controls ($1.0 \pm 1.0\%$ *versus* $5.7 \pm 2.8\%$ of T cells), but not for NKT or $\gamma\delta$ T. Notably, some patients with severe ARDS presented detectable levels of MAITs in their respiratory fluids. In addition, circulating MAITs in patients overexpressed CD69 and PD-1 (56.5% and 55% respectively), associated with an altered cytokine profile (e.g. IL-17A/IFN- γ). Lastly, proportion of activated MAITs significantly decreased with clinical improvement (figure 3).

Conclusion : Our data indicate a preferential modulation in MAITs functions during severe pneumonia justifying an in-depth analysis of their activation mechanisms/

functions. The use of gene- targeted mice presenting enrichment or selective deletion in MAITs will enable to evaluate their putative contribution in ARDS models. Parallely, MAITs' phenotype in patients will be correlated to relevant clinical parameters (SOFA score, ARDS presence and severity, outcome).

Relation entre la défaillance cardiaque et l'axe corticotrope au cours de l'insuffisance circulatoire aigue grave

François Bagate, sous la direction du Pr Armand Mekontso Dessap

(Réanimation médicale, groupe de recherche CARMAS, CHU Henri Mondor, Créteil)

Introduction : Au cours de l'état de choc septique, l'atteinte fonctionnelle de l'axe corticotrope ou insuffisance surrénale relative (ISR) constitue le rationnel physiologique à l'utilisation de la corticothérapie substitutive. Nous avons évalué cette atteinte au cours de deux différentes insuf-

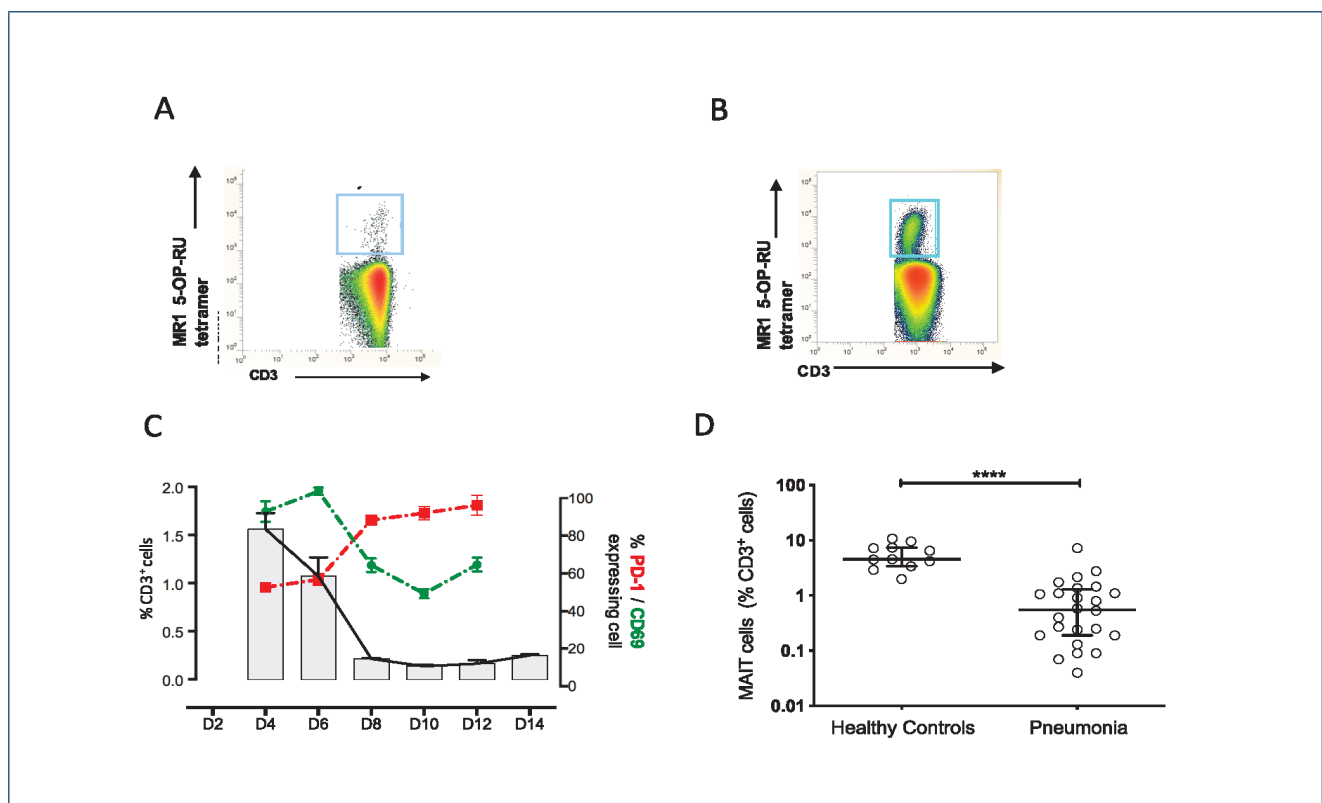


Figure 3 - Representative flow-cytometry dot-plots of MAIT cells labelling using fluorophore- conjugated MR1 tetramers loaded with 5-OP-RU from lungs of an infected mouse (A) and blood sample of a patient with pneumonia (B).

C: frequency of MAIT cells, proportion of CD69 and PD-1+ MAIT cells in bronchoalveolar lavage during experimental murine pneumonia.

D: blood frequency of MAIT cells in patients with pneumonia compared with healthy controls (as % of total T cells).

fisances circulatoires avec défaillance cardiaque : le choc cardiogénique (CC) et la cardiomyopathie septique (CMS). L'objectif de ces études était d'évaluer la prévalence et le pronostic de l'ISR au cours du CC et de la CMS.

Méthodes : Il s'agit de 2 études monocentriques, observationnelles. La première a inclus des patients en CC, sans corticothérapie préalable. La seconde, des patients en choc septique, sans corticothérapie, ni dysfonction cardiaque préalable. La CMS était définie par l'apparition d'une dysfonction cardiaque (FEVG < 45 %) dans les 24 heures suivants l'admission. La fonction surrénalienne a été évaluée à l'admission, par une cortisolémie initiale (T0), suivie d'un test de stimulation au Synacthène 250 µg. La cortisolémie post test à 30 et 60 minutes (T30 et T60) permettait d'évaluer une réponse maximale (Δ max), définie par une différence maximale entre T0 et T30/T60, et considérée inadaptée si Δ max < 248 nmol/l.

Résultats: Au sein de la première étude, 92 patients ont été inclus, avec une mortalité globale de 53 % et 46 % de Δ max inadaptée. Grâce au profil surrénalien (T0 et Δ max), 3 groupes pronostiques ont été définis. En analyse multivariée, le groupe avec ISR (T0 > 798 nmol/L et Δ max < 473 nmol/L) était un facteur indépendant de mortalité. Concernant la seconde étude, parmi les 52 patients inclus, 16 avaient une CMS. L'ISR était plus fréquente chez les patients avec une CMS (88 %) comparé aux patients sans atteinte cardiaque (53 %), $p = 0,03$. Cette association persistait après ajustement sur le SAPS II, $p = 0,03$.

Conclusion : Ces données [11, 12] suggèrent une importante proportion d'ISR au cours de la dysfonction cardiaque grave (CC et CMS) et son rôle pronostique dans le CC. Nous tenterons ensuite d'évaluer l'effet de la corticothérapie substitutive sur la fonction cardiaque à la phase initiale du choc septique (étude ECHO-CORTICO), ainsi que son efficacité au cours du CC dans un essai randomisé (étude COCCA).

RETRACT System: a computerized 3D video analyzing system for the monitoring of respiratory retraction signs in children

Gabriel Masson, Haythem Rehouma, Sandrine Essouri, Rita Noumeir,

sous la direction du Pr Philippe Juvet (CHU Sainte-Justine (CHUSJ), Mother and Child University Hospital Center, École de Technologies Supérieure (ETS), Montréal, Canada ; Pôle Anesthésie Réanimation, CHU Lille, France ; masson.desar@gmail.com)

Purpose: Respiratory pattern analysis by a visual examination is an important part of clinical assessment

but is dependent on caregiver expertise and is subjective. Furthermore, there is no easy medical device used in PICU to measure Tidal Volume (Vt) and Minute Ventilation (MV) in spontaneous breathing patients. The clinical research unit in critical care of CHUSJ and ETS have developed a non-invasive computerized 3D video analyzing system (RETRACT System) to detect and perform a video analysis of respiratory status in children. The aim of this study is to test the reliability of the RETRACT System to monitor respiratory distress in critically ill children.

Methods: The RETRACT System is detailed in reference [13]. In summary, cameras reproduce in 3D the thorax and abdomen of a subject. We compared the respiratory status (respiratory rate (RR), tidal volume (Vt), minute ventilation (MV) and thoraco-abdominal asynchrony (TAA)), on a bench test (high-fidelity mannequin) and in critically ill children, assessed by the RETRACT System to the ventilator measurements and clinician expert evaluation (gold standard). A Bland Altman plots was used for comparison.

Results: We observed a significant agreement, on mannequin, between RETRACT System and gold standard method in estimating Vt, RR and MV *i.e.* 95% of the paired differences were within the limits of agreement in Bland Altman plots, as illustrated in Figure 4. In critically ill children (n=2), the correlation between the pairs of measures was also high ($r > 0.95$, $p < 0.001$) and the coefficient of determination with a high fit ($0.90 < R^2 < 0.99$, $p < 0.0001$). The RETRACT System needed to have visually access to thorax and abdomen in a quiet subject.

Conclusions: The RETRACT System measurements of Vt, RR and MV for respiratory distress monitoring in patients seems reliable. More testing are required to validate this method in usual care.

Conclusion

La première édition de la Journée Jeunes Chercheurs a reçu un accueil extrêmement favorable de la part de l'ensemble des participants. Les présentations de qualité ont été suivies de discussions riches qui illustrent la qualité et la diversité de la recherche en médecine intensive réanimation.

Les prix des meilleures présentations ont été décernés à Tamara Merz (Ulm), Benjamine Sarton (Toulouse) et Youenn Jouan (Tours).

Conflicts d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Sources de financement

Non applicable.

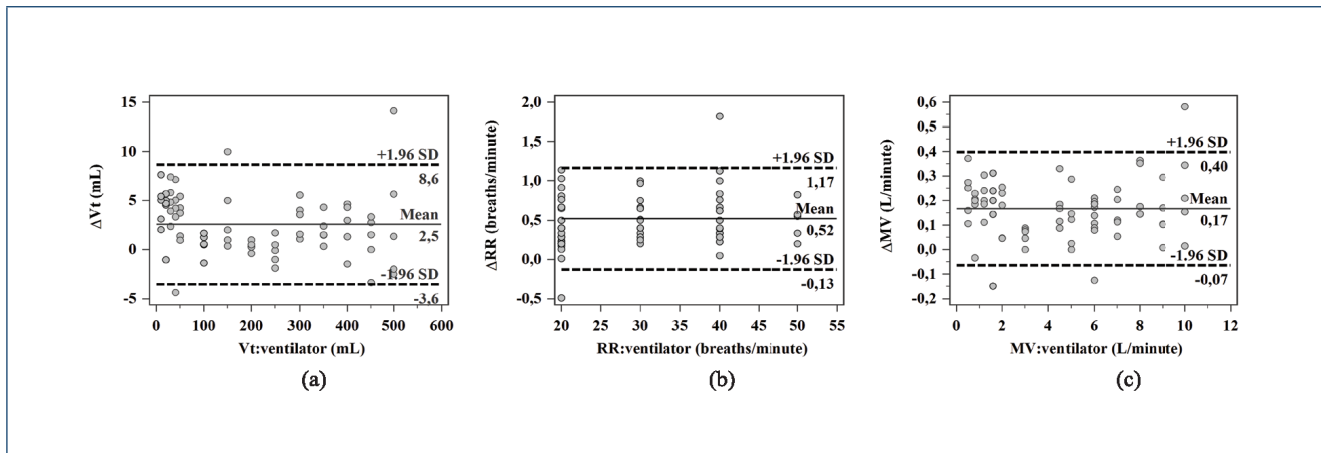


Figure 4 - Bland Altman plots of phantom's quantitative measures.

The plots are showing the agreement between the gold-standard method (ventilator) and our method (3D system) in estimating Vt (a), RR (b) and MV (c) quantitative measures.

Affiliations

- ¹Anästhesiologie, Laboratoire Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung
Universitätsklinikum Ulm, Allemagne
- ²Réanimation polyvalente, Inserm, Hôpital Purpan, Toulouse
- ³Médecine Intensive Réanimation
Inserm U1100, Centre d'Études des Pathologies Respiratoires
CHRU Tours
- ⁴Réanimation médicale, groupe de recherche CARMAS
CHU Henri Mondor, Créteil
- ⁵Réanimation médicale, Inserm 955 IMRB équipe 16
CHU Henri Mondor, Créteil
- ⁶Réanimation Médicale
LIRIC UMR 995, CHRU Lille
- ⁷Anästhesiologie, Laboratoire Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung
Universitätsklinikum Ulm, Allemagne
- ⁸Réanimation médico-chirurgicale
Laboratoire INSERM UMRS 938
Hôpital Saint-Antoine, Paris
- ⁹Réanimation polyvalente, Inserm, Hôpital Purpan, Toulouse
- ¹⁰Réanimation médicale, Laboratoire Inserm U976
Hôpital Saint-Louis, Paris
- ¹¹CHU Sainte-Justine (CHUSJ)
Mother and Child University Hospital Center
École de Technologies Supérieure (ETS), Montréal, Canada
- ¹²Réanimation Médicale, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, CHRU Lille
- ¹³Réanimation et soins continus médico-chirurgicaux
Hôpital Necker Enfants Malades, Laboratoire EA 6375, Paris
- ¹⁴Anästhesiologie, Laboratoire Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum Ulm, Allemagne
- ¹⁵Service de Réanimation Médicale et Maladies Infectieuses
CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

- ¹⁶Center for Experimental and Molecular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, location Academic Medical Center
University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
- ¹⁷Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung
Universitätsklinikum, Ulm, Germany
- ¹⁸Sorbonne Université, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Service de Médecine Intensive Réanimation
Hôpital Tenon, Paris, France
- ¹⁹Réanimation pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants-Malades
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Unité de recherche : EA7323, F-75006
Université de Paris, Paris, France
- ²⁰Service de Réanimation, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France
- ²¹Département de Médecine Intensive Réanimation
CHU de Montpellier, Université de Montpellier, France
- ²²Service de Réanimation, CHU Purpan
31300 Toulouse, France
- ²³Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Salengro
CHU Lille, Lille, France.
- ²⁴Lille Inflammation Research International Center (LIRIC)
U 995, School of Medicine, INSERM
Université de Lille, Lille, France
- ²⁵Service de Réanimation Médicale, Hôpital Henri Mondor
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
51, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil Cedex, France
- ²⁶Service de Réanimation Médicale
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Hôpital Saint-Louis, Paris, France
- ²⁷Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Paris
- Fédération de Toxicologie, Hôpital Fernand-Widal
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
- ²⁸UMRS 1144, Faculté de Pharmacie, INSERM, Paris, France

Collaborateurs

JEUNES CHERCHEURS : François Bagate (Créteil), Inès Bendib (Créteil), Benoît Brassart (Lille), Zoé Demailly (Rouen), Nicole Denoix (Ulm), Alexandre Elabbadi (Paris), Fabrice Ferré (Toulouse), Maxence Hureau (Lille), Youenn Jouan (Tours), Alexia Letord (Créteil), Maud Loisel (Paris), Gabriel Masson (Lille), Tamara Merz (Ulm), Guillaume Millot (Lille), Elodie Salvador (Paris), Benjamine Sarton (Toulouse), Britta Trautwein (Ulm).

EXPERTS : Pr Jean-Marc Cavaillon (Paris), Pr Laurent Papazian (Marseille), Pr Peter Radermacher (Ulm) et Pr Hafid Ait-Oufella (Paris).

Remerciements

Les auteurs remercient Martin Lavillonnière, Matthieu Lloung et Florence Neels pour leur aide précieuse dans l'organisation du séminaire au sein de la Maison de la Réanimation.

La Commission de Recherche Translationnelle remercie également chaleureusement les experts pour leur participation au séminaire : Professeurs Jean-Marc Cavaillon (Paris), Laurent Papazian (Marseille), Peter Radermacher (Ulm) et Hafid Ait-Oufella (Paris).

Références

1. Coletti R, Almeida-Pereira G, Elias LLK, Antunes-Rodrigues J, (2015) Effects of hydrogen sulfide (H₂S) on water intake and vasopressin and oxytocin secretion induced by fluid deprivation. *Horm Behav* 67: 12–20 DOI : [10.1016/j.yhbeh.2014.11.008](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.11.008)
2. Ruginsk SG, Vechiato FMV, Uchoa ET et al, (2015) Type 1 cannabinoid receptor modulates water deprivation-induced homeostatic responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309: R1358–1368 DOI : [10.1152/ajpregu.00536.2014](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00536.2014)
3. Ciosek J, Cisowska A, Dabrowski R, (2003) Galanin affects vasopressin and oxytocin release from the hypothalamo-neurohypophysial system in haemorrhaged rats. *J Physiol Pharmacol* 54: 233–246 PDF consulté le 05/01/2021 PDF: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/06_03/pdf/233_06_03_article.pdf
4. Gutkowska J, Jankowski M, Antunes-Rodrigues J, (2014) The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res* 47: 206–214 DOI : [10.1590/1414-431x20133309](https://doi.org/10.1590/1414-431x20133309)
5. Nußbaum BL, McCook O, Hartmann C et al, (2016) Left ventricular function during porcine-resuscitated septic shock with pre-existing atherosclerosis. *Intensive Care Med Exp* 4: 14 DOI : [10.1186/s40635-016-0089-y](https://doi.org/10.1186/s40635-016-0089-y)
6. Merz T, Wepler M, Nußbaum B et al, (2018) Cystathionine-γ-lyase expression is associated with mitochondrial respiration during sepsis-induced acute kidney injury in swine with atherosclerosis. *Intensive Care Med Exp* 6: 43 DOI : [10.1186/s40635-018-0208-z](https://doi.org/10.1186/s40635-018-0208-z)
7. Wang P, Wang SC, Yang H et al, (2019) Therapeutic Potential of Oxytocin in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Mechanisms and Signaling Pathways. *Front Neurosci* 13: 454 DOI : [10.3389/fnins.2019.00454](https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00454)
8. Hartmann C, Loconte M, Antonucci E et al, (2017) Effects of Hyperoxia During Resuscitation From Hemorrhagic Shock in Swine With Preexisting Coronary Artery Disease. *Crit Care Med* 45: e1270–e1279 DOI : [10.1097/ccm.0000000000002767](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002767)
9. Darmon M, Vincent F, Camous L et al, (2013) Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. *Br J Haematol* 162: 489–497 DOI : [10.1111/bjh.12415](https://doi.org/10.1111/bjh.12415)
10. Treuting PM, Albertson TM, Preston BD, (2010) Case series: acute tumor lysis syndrome in mutator mice with disseminated lymphoblastic lymphoma. *Toxicol Pathol* 38: 476–485 DOI : [10.1177/0192623310362249](https://doi.org/10.1177/0192623310362249)
11. Bagate F, Lellouche N, Lim P et al, (2017) Prognostic Value of Relative Adrenal Insufficiency During Cardiogenic Shock: A Prospective Cohort Study With Long-Term Follow-Up. *Shock* 47: 86–92 DOI : [10.1097/shk.0000000000000710](https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000710)
12. Bagate F, Razazi K, Boissier F et al, (2017) Association between relative adrenal insufficiency and septic cardiomyopathy: a preliminary report. *Intensive Care Med* 43: 1924–1926 DOI : [10.1007/s00134-017-4901-2](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4901-2)
13. Rehouma H, Noumeir R, Bouachir W et al, (2018) 3D imaging system for respiratory monitoring in pediatric intensive care environment. *Comput Med Imaging Graph* 70: 17–28 DOI : [10.1016/j.compmmedimag.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.compmmedimag.2018.09.006)