

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Immunologie

Par

**Florian Pierre MARTIN**

**Heterogeneity of hospital-acquired pneumonia: new subphenotypes associated with clinical outcome and immune-microbiological signatures**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 3 septembre 2025

Unité de recherche : U1064 – Center for Research in Transplantation and Translational Immunology

## Rapporteurs avant soutenance :

Maria ZIMMERMANN-KOGADEEVA  
Jean-François TIMSIT

Chercheuse, EMBL (Heidelberg, Allemagne)  
Professeur d'université - Praticien hospitalier, Université Paris-Cité

## Composition du Jury :

	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)
Président :	Karin TARTE	Professeure d'université, Université de Rennes
Examineurs :	Sandrine HENRI	Directrice de recherche, INSERM, Université de Tours
	Johan GARAUDE	Chargé de recherche, INSERM, Université de Bordeaux
Dir. de thèse :	Antoine ROQUILLY	Professeur d'université – Praticien hospitalier, INSERM, Université de Nantes
Co-dir. de thèse :	Cédric JACQUELINE	Ingénieur de recherche, INSERM, Université de Nantes
	Victor GOURAIN	Ingénieur de recherche, INSERM, Université de Nantes

**Titre :** Hétérogénéité des pneumonies acquises à l'hôpital: nouveaux sous-phénotypes associés à la réponse clinique et une signature immuno-microbiologique

**Mots clés :** pneumonie – phénotype – multiomique – macrophage pulmonaire – apprentissage machine

**Résumé :** Les pneumonies acquises à l'hôpital (PAH) sont l'une des plus fréquentes causes d'infections nosocomiales et de complications respiratoires en soins intensifs (SI). Avec plus de 40% des patients ventilés plus de 48 heures souffrant de PAH, cette dernière est associée à une ventilation mécanique prolongée, une mortalité attribuable de 13% et une diminution à long terme de la qualité de vie des survivants. Malgré un fort taux d'adhérence aux recommandations internationales pour le traitement des PAH et une optimisation thérapeutique, les taux de mortalité toute cause et d'échec clinique restent élevés, jusqu'à 40% dans les essais cliniques les plus récents.

Les mécanismes physiopathologiques qui induisent une réponse thérapeutique rapidement favorable ou un échec dans les PAH restent mal compris et aucun score prédictif n'est actuellement disponible au lit des patients pour un traitement personnalisé. Nous avons fait l'hypothèse que l'hétérogénéité interindividuelle pourrait contribuer à une réponse au traitement défavorable. Pour explorer cela, nous avons utilisé des données de cohortes européennes multicentriques de patients atteints de PAH hospitalisée en SI pour développer des sous-phénotypes de PAH, et un essai clinique randomisé pour la validation externe. Nous avons défini deux phénotypes robustes de PAH en utilisant les données cliniques disponibles.

**Title :** Heterogeneity of hospital-acquired pneumonia: new subphenotypes associated with clinical outcome and immuno-microbiological signatures

**Keywords :** pneumonia – phenotype – multiomic – lung macrophage – machine learning

**Abstract :** Hospital-acquired pneumonia (HAP) is one of the most frequent causes of nosocomial infections worldwide and respiratory complications in intensive care units (ICU). With up to 40% of patients ventilated for more than 48 hours developing at least one episode, HAP is a severe phenotype associated with prolonged mechanical ventilation, an attributable mortality of up to 13% and lasting impairments in quality of life among survivors. Despite high adherence rates to international guidelines for treating HAP and antimicrobial therapy optimization, all-cause mortality and clinical treatment failure rates remain high, reaching up to 40% in recent clinical studies.

The pathophysiological mechanisms underlying rapid favourable responses or treatment failure in HAP remain poorly understood, and no reliable predictive score is currently available at the bedside to personalize treatment. We hypothesized that inter-individual heterogeneity could contribute to unfavourable outcomes in HAP patients. To explore this, we utilized datasets from four European multicentre cohorts of HAP patients hospitalized in ICUs to develop HAP subphenotypes and a global, randomized clinical trial dataset for independent external validation. We aimed to define robust HAP subphenotypes using clinical data available at diagnosis.