

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Immunologie

Par

Mélanie PETRIER

Longitudinal multi-omic integration to uncover the causes of hospital-acquired pneumonia in critically ill patients

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 4 mars 2026

Unité de recherche : UMR1064 Center for Research in Transplantation and Translational Immunology

Rapporteurs avant soutenance :

Claire DAHYOT-FIZELIER
Irit GAT-VIKS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Poitiers
Professeur des Universités, Université de Tel Aviv

Composition du Jury :

Président : *(à préciser après la soutenance)*

Examineurs : Audrey DE JONG
Jacques FELLAY
Claire ROGER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Montpellier
Professeur des Universités, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Nîmes

Dir. de thèse : Jeremie POSCHMANN
Co-dir. de thèse : Antoine ROQUILLY

Chargé de recherche, INSERM, HDR, Nantes Université
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université

Invité :

Sigismond LASOCKI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université d'Angers

Titre : Intégration multi-omique longitudinale pour étudier les mécanismes de détresse respiratoire chez les patients admis en unité de soins intensifs

Mots clés : Pneumonie nosocomiale ; intégration multi-omique ; métabolome ; interactions hôte-pathogènes ; médecine personnalisée

Résumé : Les soins intensifs en réanimation sont prodigués chez les adultes et les enfants avec un pronostic vital engagé. Chez ces patients, l'état hyper-inflammatoire est rapidement compensé par des mécanismes anti-inflammatoires. L'activation prolongée de ces mécanismes entraîne une immunosuppression et un risque de maladies nosocomiales. La pneumonie acquise à l'hôpital (PAH) est la plus mortelle d'entre elles et la deuxième plus fréquente. Les antibiotiques sont le seul traitement, contribuant à l'antibiorésistance. Il a été montré que les patients ayant une pneumonie sont une population hétérogène, expliquant le taux d'échec des traitements. La PAH provient d'une dysbiose respiratoire, soit l'effondrement des bactéries commensales du poumon et le dérèglement de leurs interactions avec l'hôte. Le métabolisme régule ces interactions et le

système immunitaire. Nous avons intégré des données multi-omiques issues de patients cérébrolésés pour étudier la PAH. Avec l'analyse de facteurs multi-omiques, nous avons observé qu'une dysbiose sévère était associée à la PAH. Aussi, l'utilisation du métabolome pour classer les patients a permis d'identifier trois groupes avec des risques différents d'avoir une complication respiratoire, impliquant le cycle de Krebs, l'oxydation et la synthèse des acides gras. Ces groupes ont été validés dans une cohorte d'essai clinique de l'interféron gamma et ont révélé une hétérogénéité dans la réponse au traitement. Enfin, une inflammation pré-opératoire chez des enfants nécessitant une opération cardiaque a été reliée à des complications post-opératoires. Tout ceci montre l'importance de la médecine personnalisée dans la prise en charge des patients

Title : Longitudinal multi-omic integration to uncover the causes of hospital-acquired pneumonia in critically ill patients

Keywords : Nosocomial pneumonia ; multi-omic integration ; metabolome ; host-pathogens interactions ; precision medicine

Abstract : Critical illness is a life-threatening medical condition affecting adults and children worldwide. It is characterized by an early hyperinflammatory state, rapidly followed by anti-inflammatory processes to promote the return to homeostasis. However, a persisting tolerogenic phase can lead to immunoparalysis and nosocomial infections. The hospital-acquired pneumonia (HAP) is the deadliest and the second most frequent nosocomial infection. To date, antibiotics are the only way to treat HAP, contributing to antibiotic resistance. Recently, HAP patients were found to be clinically heterogeneous, explaining the high rate of treatment failure. HAP is induced by a respiratory dysbiosis, i.e. the collapse of commensal populations and altered host-microbiota interactions. Metabolism is central to the regulation of immune cells and of their interaction with microbes. Therefore, we

integrated multi-omics data to study the HAP pathophysiology in brain-injured patients. Through multi-omic factor analysis (MOFA), we identified a severe host-respiratory microbiome dysbiosis associated with HAP. Moreover, a metabolome-based longitudinal clustering enabled to identify three groups associated with respiratory complications and differences in TCA cycle, fatty acid oxidation and biosynthesis. Validating these groups in patients receiving placebo or interferon-gamma highlighted an heterogeneous treatment response. Finally, an inflammatory pre-operative state was associated to increased post-operative complications in infants requiring heart surgery with cardiopulmonary bypass. Altogether, these results demonstrate the significance of precision medicine for improved patients management.