

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Augustin PASQUET

Né le 23/05/1995 à la Seyne sur mer (83)

Évaluation du profil métabolomique pulmonaire des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

Présentée et soutenue publiquement le **08 novembre 2023** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Christian ANDRES, Biochimie et biologie moléculaire, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur François BARBIER, Médecine intensive - réanimation, Faculté de Médecine - Orléans

Docteur Marion FERREIRA, Pneumologie, Chef de clinique assistant - Tours

Docteur Charlotte SALMON-GANDONNIERE, Médecine intensive - réanimation, Praticien
hospitalier – Tours

Directeur de thèse :

Professeur Antoine GUILLON, Médecine intensive - réanimation, Faculté de Médecine -Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER –
JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J.
CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA
LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES –
D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE
– Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE
– G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT
– H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER
– J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D.
SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VOILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
LAMARRE Valérie	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....	Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

❖ PREAMBULE.....	10
❖ LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
❖ RESUME	12
❖ INTRODUCTION	13
❖ MATERIELS ET METHODES.....	16
Design de l'étude	16
Population étudiée.....	16
Définition de la PAVM.....	16
Recrutement et collecte des échantillons.....	17
Analyse des échantillons.....	18
Analyse statistique	20
❖ RESULTATS.....	22
Caractéristiques des patients.....	22
Comparaison du métabolome des aspirations trachéales entre le groupe VAP et le groupe contrôle	24
❖ DISCUSSION	29
❖ CONCLUSION	32
❖ REFERENCES	33
❖ ANNEXE 1	35

PREAMBULE

Cette thèse d'exercice s'inscrit dans un projet de recherche plus large : « tracheal aspirate ». Il s'agit d'un travail exploratoire initié par le service de Médecine intensive réanimation du CHU Bretonneau et le Centre d'études des pathologies respiratoires de Tours (Inserm U1100), cela sous la supervision du Professeur Antoine Guillon.

L'objet de mon travail a été l'initiation du projet, l'inclusion des patients, la collection des échantillons et le recueil des données cliniques. L'analyse des échantillons a été réalisée au CEPR. L'analyse statistique des explorations métabolomiques a été réalisée par Julien Vaidie, Médecin intensiviste réanimateur, dans le cadre son Master. A noter que des analyses et explorations complémentaires sont en cours (analyse lipidomique).

LISTE DES ABBREVIATIONS

ARN messenger : Acide ribonucléique messenger

AUC : « Area under the curve », aire sous la courbe

CEPR : Centre d'étude des pathologies respiratoire (Inserm U1100)

CNIL : Comité national informatique et liberté

CPIS : « Clinical pulmonary infection score », score clinique d'infection pulmonaire

CV : Coefficient de variation

DTT : Dithiothreitol

ESI : « Electrospray ionization », ionisation par électronébulisation

FC : « Fold change », valeur de variation relative

FDR : « False discovery rate », taux de fausses découvertes

HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

MIR : Médecine intensive réanimation

OPLS-DA : « Orthogonal projections to latent structures discriminant analysis », analyse discriminante par projection orthogonale

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PBS : « Phosphate buffered saline », tampon phosphate salin

PCA : « Partial composant analysis », analyse en composantes principales

P-VALUE : « Probability value », valeur-p

ROC CURVE : « Receiver operating characteristic curve », courbe caractéristique de performance

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

S-PLOT : « Scatter plot », nuage de point

UHPLC : Chromatographie en phase liquide à ultra-haute performance

VAP : « Ventilator-associated pneumonia », pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

VIP : « Variable importance in the projection », importance de la variable dans la projection

VOLCANO PLOT : Diagramme en volcan

RESUME

Évaluation du profil métabolomique pulmonaire des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.

Introduction :

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une complication fréquente et responsable d'une surmortalité en réanimation. Son diagnostic repose sur un ensemble de critères (cliniques, microbiologiques et radiologiques) et il peut être parfois difficile à poser. Cela a des conséquences : d'une part via une antibiothérapie instaurée par excès avec le risque d'émergence de résistance bactérienne et d'autre part un retard à l'instauration d'une antibiothérapie alors indispensable. Ce projet vise à rechercher s'il existe un profil métabolomique spécifique de la PAVM et de trouver d'éventuels biomarqueurs dans les aspirations trachéales afin d'aider au diagnostic.

Matériels et méthodes :

Nous avons mené une étude exploratoire, translationnelle, observationnelle et monocentrique. Les aspirations trachéales étaient collectées à l'intubation puis de manière régulière selon un algorithme chez les patients sous ventilation mécanique hospitalisés en réanimation pour une pneumopathie à COVID-19. L'ensemble de ces échantillons a été analysé par chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse afin d'identifier les différents métabolites. Le métabolome des patients avec PAVM était alors comparé à celui des patients contrôles. Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées via les logiciels Métaboloanalyst® et SIMCA®.

Résultats :

Au total 54 patients ont été inclus sur une période de 1 an, 36 ont développé une PAVM dans un délai médian de 8 jours à partir de l'intubation. 200 aspirations trachéales ont été collectées pour 268 métabolites détectés. Lors des analyses, 3 métabolites étaient discriminants dont la taurine. Cette dernière était en concentration 1,5 fois supérieure chez les patients ayant une PAVM ($p=0.0091$). L'analyse de performance de la taurine en tant que test diagnostique retrouvait une AUC de 75%.

Conclusion :

Ce travail a permis d'établir l'existence d'un profil métabolomique différent chez les patients ayant une PAVM. De plus la taurine a pu être identifiée comme étant un candidat potentiel pour développer un biomarqueur d'aide au diagnostic de la PAVM.

Mots clefs : PAVM. Aspiration Trachéale. Métabolome. Taurine. Biomarqueur.

INTRODUCTION

Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une infection pulmonaire nosocomiale bactérienne développée chez les patients sous ventilation mécanique invasive. Il s'agit de l'infection liée aux soins la plus fréquente en réanimation avec une incidence allant jusqu'à 40% selon les cohortes [1]. Elle est associée à une prolongation de la durée de ventilation mécanique, du temps de séjour en réanimation, des coûts et surtout à une surmortalité [1].

Le diagnostic de PAVM n'est pas aisé : il repose sur ensemble de critères cliniques, microbiologiques et radiologiques. Devant cette difficulté des scores prédictifs ont été développés, c'est le cas du score CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) [2] qui repose sur la température corporelle, le nombre de leucocytes sanguins, l'aspect des sécrétions trachéo-bronchiques, l'altération de l'hématose, la radiographie pulmonaire et l'examen direct des sécrétions et leur culture semi-quantitative. Cependant la performance de ce score reste limitée du fait de la non-spécificité des différents items et des nombreux diagnostics différentiels. En effet, la seule identification de bactérie dans les voies aériennes supérieures ne suffit pas pour parler d'infection [3]. Des phénomènes de colonisation bactérienne des voies aériennes, définis par la présence de germe sans PAVM associée, sont fréquents et ne nécessitent pas toujours un traitement par antibiotique. Ainsi cette imprécision diagnostic à des conséquences importantes avec d'une part le risque de traiter excessivement les patients par antibiotique qui expose à risque collectif via la sélection et l'émergence de bactéries résistantes et d'autre part de retarder l'instauration d'un traitement par antibiotique d'une infection pulmonaire réelle (et non d'une simple colonisation) exposant à un risque individuel avec la mise en jeu du pronostic vital.

Au cours des pneumopathies virales à COVID-19 la sévérité de l'infection repose sur l'atteinte pulmonaire inflammatoire diffuse aigue responsable de l'apparition d'un œdème lésionnel appelé « syndrome de détresse respiratoire aigüe » [4]. Ce syndrome se manifeste entre autres par des expectorations purulentes et des infiltrats radiologiques diffus, rendant encore plus difficile le diagnostic de PAVM. De ce fait le score CPIS est non discriminant car élevé chez tous ces patients. Cela est d'autant plus problématique

que l'incidence des PAVM est très élevée chez les patients atteint de pneumopathie à COVID-19 [5].

Les indicateurs actuels pour le diagnostic de PAVM présentent donc un défaut à la fois de sensibilité et de spécificité. Le progrès sur cette question ne semble pouvoir se faire que par l'identification de biomarqueurs qui permettraient de diagnostiquer la PAVM avec de meilleurs indices de performance et, in fine, d'homogénéiser sa définition. Une façon originale d'aborder cette question serait de ne pas s'intéresser au pathogène en cause, mais au contraire d'étudier la signature de l'hôte en réponse à cette agression.

La métabolomique est une science qui étudie l'ensemble des métabolites présents dans une cellule, un organe, un organisme (métabolome). Elle fait suite à la génomique (étude de l'ensemble des gènes), la transcriptomique (étude de l'ensemble des ARN messagers) et la protéomique (étude de l'ensemble des protéines). Un métabolite est une substance de petite taille (<1500 Daltons) formé au cours du métabolisme qu'il soit substrat, intermédiaire ou produit final. La métabolomique vise à mieux caractériser le rôle des différents métabolites, à comprendre les différentes voies métaboliques et ainsi améliorer les connaissances en sciences fondamentales.

Une approche médicale de la métabolomique est que les métabolites identifiés dans un prélèvement ou milieu donné constituent une empreinte métabolomique qui évolue au cours de la vie, des modifications de l'organisme et des pathologies associées. Il a été récemment mis en évidence un lien entre métabolisme énergétique et immunité aboutissant au concept d'immunométabolisme [6]. Par exemple, dans le cas des macrophages pro-inflammatoires, il a été décrit un changement de métabolisme énergétique avec en particulier une interruption du cycle de Krebs, à l'origine d'une accumulation de citrate et de succinate, métabolites favorisant la réponse inflammatoire [7]. De plus, certains métabolites peuvent avoir un effet antimicrobien en interférant avec le métabolisme d'un micro-organisme, en restaurant une sensibilité aux antibiotiques dans le cadre des bactéries [8], ou en interférant avec le cycle viral [9].

A la lumière de ces éléments, nous pouvons présumer que l'étude des métabolites pulmonaires au cours d'une surinfection microbienne permettrait, du fait de l'altération

du métabolome local dû à l'interaction hôte pathogène, d'identifier une signature métabolomique spécifique. Et par conséquent la possibilité d'identifier un ou des biomarqueurs précoces d'infection.

Pour confirmer ce concept, le Centre d'étude des pathologies respiratoires de Tours (CEPR) a mené une première étude sur des modèles murins. Cette dernière consistait à infecter les souris par des pathogènes différents (virus influenza A, streptococcus pneumoniae et contrôle) et d'analyser le métabolome au niveau du sang, du parenchyme pulmonaire et dans le fluide de lavage des voies aériennes (LBA). Les animaux avaient un niveau de gravité similaire quel que soit le pathogène inoculé. Il a pu être démontré : (i) que les souris infectées avaient un métabolome distinct des souris contrôles, (ii) que les signatures métaboliques étaient spécifiques du pathogène, (iii) que ces différences étaient retrouvées uniquement dans le fluide respiratoire (et non dans le parenchyme pulmonaire ou le sang).

Chez l'humain la recherche sur le métabolome comme indicateur d'infection respiratoire est récente. Ainsi des études précurseurs se sont intéressées au métabolome dans le cadre SDRA d'origine viral, dans les pneumonies aiguës communautaires ou encore les PAVM [10]–[12].

L'objectif de ce travail est de rechercher s'il existe un profil métabolomique spécifique de la PAVM dans les aspirations trachéales chez les patients hospitalisés en réanimation pour une pneumopathie à COVID-19 et d'identifier d'éventuels biomarqueurs.

MATERIELS ET METHODES

Design de l'étude

Nous avons mené une étude exploratoire, translationnelle, observationnelle, monocentrique. Le schéma était de type non-interventionnel, prospectif, longitudinal, comparatif. L'inclusion s'est déroulée du 21 avril 2021 au 21 avril 2022.

Le ministère de la recherche (DC-2014-2285) et l'Espace de Réflexion Ethique de la Région Centre-Val de Loire ont donné un avis favorable à ce projet. La collection d'aspiration trachéale était en conformité vis-à-vis de la CNIL.

Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient : patients hospitalisés en médecine intensive réanimation (MIR) au CHU Tours pour pneumopathie virale à COVID-19 nécessitant une mise sous ventilation mécanique invasive et avoir plus de 18 ans.

Les critères d'exclusion étaient : absence d'aspirations trachéales collectées ou analysables (défaut de quantité et/ou qualité du prélèvement). Traitement reçu par Tocilizumab (il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dont l'action est de bloquer les récepteurs de l'interleukine-6, avec in fine un blocage de l'inflammation) ; nous avons pensé que par son mécanisme d'action ce traitement aurait pu entraîner une modification du métabolome et ainsi qu'il aurait rendu les prélèvements ininterprétables. Présence d'une co-infection lors de l'admission, que nous avons définie comme la présence d'un germe dès le premier prélèvement réalisé au moment de l'intubation ; cette présence de germe pouvant théoriquement impacter le métabolome (il s'agit de notre hypothèse principale) et donc biaiser la comparaison de ce prélèvement initial. Toutes personnes s'étant opposées au traitement des données ou à la collection du prélèvement respiratoire.

Définition de la PAVM

Comme indiqué précédemment la définition de PAVM est sujette à de nombreux débats. Pour notre étude nous avons choisi une définition opérationnelle de la PAVM en utilisant l'ensemble des critères usuels admis et notamment la décision d'initier une antibiothérapie. Ainsi, une PAVM était définie par tout nouvel évènement infectieux

pulmonaire (≥ 48 h de l'admission) conduisant à la décision d'initier une antibiothérapie dédiée par le médecin à la charge du patient.

Recrutement et collecte des échantillons

Les patients étaient informés par le médecin référent de leur éligibilité au moment de l'admission en réanimation. Ils étaient également informés de la collecte des aspirations trachéales et de l'utilisation des données cliniques et paracliniques dans le cadre de l'étude. Une feuille d'information et un formulaire de non-opposition leurs étaient remis (ANNEXE 1). Les patients pouvaient s'y opposer à tout moment.

Les aspirations trachéales consistent en une aspiration des sécrétions respiratoires à travers la sonde d'intubation à l'aide d'une sonde d'aspiration stérile dédiée. Elles sont réalisées plusieurs fois par jour avec une périodicité variant en fonction du caractère sécrétant ou non du patient. Leur fonction première est de désobstruer les voies aériennes des patients sous assistance respiratoire invasive qui ne peuvent ni cracher ni déglutir. Ce geste infirmier fait partie du standard de soins des patients intubés de réanimation. Les aspirations collectées peuvent être envoyées en laboratoire de microbiologie afin de dépister et d'identifier notamment des bactéries.

Dans notre étude les aspirations trachéales étaient idéalement collectées pour chaque patient inclus au moment de l'intubation, prélèvement appelé « J0 », puis tous les 4 jours jusqu'à la fin de la ventilation mécanique invasive. Les patients étaient ensuite repartis en deux groupes distincts : un groupe VAP (Ventilator-associated pneumonia) du fait de l'apparition d'une surinfection bactérienne lors du suivi (dont le prélèvement en question était appelé « JVAP ») et un groupe Contrôle du fait de l'absence de PAVM tout au long de la ventilation mécanique invasive.

Une fois l'aspiration trachéale réalisée, cette dernière était acheminée directement à température ambiante au CEPR. La première étape du conditionnement consistait à réduire la viscosité du prélèvement par l'ajout d'une solution tampon « Phosphate buffered saline » (PBS) pour un ratio de 3ml par gramme d'échantillon, puis de « dithiothreitol » (DTT) pour une concentration finale de 1 mM. Il s'ensuivait une période d'incubation à température ambiante pendant 30 minutes. Les échantillons étaient alors centrifugés. Le surnageant était aliquoté puis stocké à $- 80^{\circ}$. Les

prélèvements en trop faible quantité (inférieur à 285 ul) ou trop visqueux n'étaient pas analysables.

Analyse des échantillons

Le développement méthodologique d'analyse des profils métaboliques par spectrométrie de masse des produits de sécrétions trachéo-bronchiques est une originalité. Un travail préliminaire a été mené en collaboration avec la Plateforme Métabolomique de l'Université de Tours (Pr Patrick Emond, Antoine Lefevre) pour définir les conditions pré-analytiques et les contrôles qualités nécessaires pour analyser ce type d'échantillon.

Dans notre étude la totalité des échantillons a été analysée en une seule fois au CEPR afin de limiter au mieux le biais de mesure. Cette analyse a été réalisée par chromatographie en phase liquide à ultra-haute performance (UHPLC Ultimate system - *Dionex, Germany*) couplée à un spectromètre de masse haute résolution (HRMS Q-Exactive mass spectrometer - *Thermo Fisher, Germany*). L'analyse par UHPLC-HRMS a été faite sur deux colonnes : une colonne « C18 » (150mm x 2,1mm x 1,7µm) permettant la détection des molécules hydrophobes et une colonne « HILIC » (150mm x 2,1mm x 1,7µm) permettant la détection des molécules hydrophiles. L'analyse a été faite également selon deux modes d'ionisation possibles : ESI + et ESI – (ionisation par électronébulisation), nécessitant ainsi deux cessions différentes.

L'analyse a été faite selon deux modalités : une première dite semi-quantitative (nous avons comparé les éléments entre eux en terme de pic d'intensité) pour la métabolomique et la lipidomique et une seconde dite quantitative (nous avons obtenu une concentration précise en « mmol.l » mais avec pour contrainte un seuil de détection) pour les dérivés du tryptophane et du cycle de Krebs que nous avons présélectionnés du fait de leur rôle déjà connu dans l'immunométabolisme [6], [7].

La première étape consistait à préparer les échantillons, il s'agissait de réaliser une extraction selon un protocole novateur. En effet après avoir décongelé les prélèvements nous avons ajouté selon l'analyse : du méthanol (400ul pour la colonne « C18 ») ou de l'acétonitrile (200ul pour la colonne « HILIC ») pour l'analyse métabolomique ; de l'isopropanol (200ul pour la colonne « C18 ») pour l'analyse

lipidomique ; du méthanol (200ul pour la colonne « C18 ») et un étalon interne pour l'analyse quantitative des dérivés du tryptophane et du cycle de Krebs. Après une nouvelle centrifugation, 5ul de surnageant ont été récupérés puis disposés sur des plaques de 96 puits. Sur ces mêmes plaques ont été placés des échantillons « contrôle qualité » (QC) constitués d'un volume égal de l'ensemble des constituants de manière régulière.

La deuxième étape consistait à placer les plaques nouvellement constituées dans l'automate UHPLC – HRMS en utilisant la colonne voulue « C18 » ou « HILIC » et selon les deux modes d'ionisation ESI + et ESI –.

La troisième étape était l'application d'un logiciel de traitement de données « XCMS » afin de détecter les pics d'intensité, de retrouver la correspondance entre les pics des différents échantillons et de corriger le temps de rétention.

La quatrième étape était la comparaison des résultats obtenus avec des bases de données préexistantes (chimiothèques etc.) afin d'identifier à quel métabolite correspondaient les différents pics d'intensité obtenus, le tout associé à une valeur semi-quantitative correspondant à l'aire sous le pic. Cela implique que de nombreux métabolites présents dans les échantillons n'ont pas pu être identifiés car non connus au moment de la comparaison et donc non présents dans les bases de données utilisées.

La cinquième étape était une étape de vérification avec la détermination d'un coefficient de variation « CV » pour chaque métabolite (écart type/moyenne). Les CV des échantillons correspondent à une variabilité dite biologique tandis que les CV des QC correspondent à une variabilité dite analytique. Dans notre étude les métabolites ayant une variabilité analytique trop importante, définie comme $\geq 30\%$ de la variabilité biologique ont été supprimés car considérés comme non interprétables.

Pour finir, les données « C18 » et « HILIC » étaient alors fusionnées et après la suppression des métabolites/lipides redondants l'analyse des échantillons était présentée sous la forme d'un fichier Excel résumant l'ensemble des valeurs semi-quantitatives des métabolites pour chaque aspiration trachéale.

Analyse statistique

La base de données comprenant l'ensemble des données semi-quantitatives des métabolites a été étudiée par méthodes d'analyses univariées et multivariées dans le but d'identifier ceux pour lesquels il y avait une différence significative entre les groupes étudiés.

Les analyses univariées ont été réalisées sur le logiciel en ligne Métaboloanalyst® (version 5.0, <https://genap.metaboanalyst.ca>), en réalisant un test de Student. Les métabolites les plus discriminants ont été classés en fonction de leur valeur-p (« probability value » (p-value)) et du taux de fausses découvertes (« false-discovery rate » (FDR)). Nous avons également effectué un diagramme en volcan (« volcano plot ») et les métabolites ont été classés en fonction de leur valeur de variation relative (« fold change » (FC)) et de leur valeur-p ajustée (« p-value ajusted »).

Les analyses multivariées ont été réalisées sur le logiciel SIMCA® (version 14.1, Sartorius Stedim Biotech, Umeå, Sweden). Premièrement, une analyse en composantes principales (« partial component analysis » (PCA)) a été réalisée. Elle a consisté en une analyse non supervisée permettant de réaliser une cartographie des différents échantillons analysés. La PCA a été suivie par la réalisation d'une analyse discriminante par projection orthogonale (« orthogonal projections to latent structures discriminant analysis » (OPLS-DA)), qui a consisté en la réalisation d'un modèle supervisé qui avait la particularité d'ajouter une pondération relative à certains métabolites dans le but d'améliorer la capacité à discriminer les groupes étudiés. La performance des modèles OPLS-DA a été évaluée par la mesure du coefficient de prédiction (Q²) et un test de permutation (valeur-p pour 300 permutations). Au fur et à mesure, la performance du modèle a été optimisée en sélectionnant les métabolites les plus discriminants en prenant en compte leurs coefficients de régression et selon l'importance de la variable dans la projection (« variable importance in the projection » (VIP)). Enfin, le modèle a été optimisé jusqu'à obtenir les dix métabolites les plus pertinents.

Également, la visualisation en nuage de points (« scatter plot » (S-Plot)) a été utilisée, permettant de sélectionner les métabolites qui avaient à la fois une grande

variance et une bonne capacité de prédiction. Les métabolites les plus pertinents en analyses univariées et multivariées ont été sélectionnés comme potentiels biomarqueurs.

Concernant les statistiques descriptives, la distribution des variables continues a été représentée en utilisant les médianes et les interquartiles (IQs). Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentages de fréquence et en proportions. Les diagrammes de dispersion ont été réalisés en utilisant le logiciel GraphPad® (Prism 8.0).

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Au total, sur la période d'inclusion d'un an, 72 patients étaient éligibles. 18 patients ont été exclus : 6 devant l'absence complète de prélèvement respiratoire analysable, 1 pour avoir reçu du tocilizumab et 11 présentant une co-infection pulmonaire (Figure 1). Parmi les 54 patients inclus 36 ont développé une PAVM dans un délai médian de 8 jours à partir de l'intubation (J0). Une analyse de l'aspiration trachéale correspondant à la survenue de la PAVM (JVAP) a été réalisée chez 27 d'entre eux. Au sein des 18 patients n'ayant pas présentés de PAVM, une analyse de l'aspiration trachéale a été réalisée chez 14 d'entre eux au 8^{ème} jour d'intubation (Jcontrôle). Les spécificités des patients inclus ont été précisées dans le Tableau 1. Parmi les bactéries identifiées lors des PAVM (Tableau 2) prédominaient les Bacilles à Gram négatif (plus de 50% des germes incriminés) et également le Staphylocoque aureus (plus d'un tiers des germes identifiés), épidémiologie semblable à celle retrouvée dans la littérature [13].

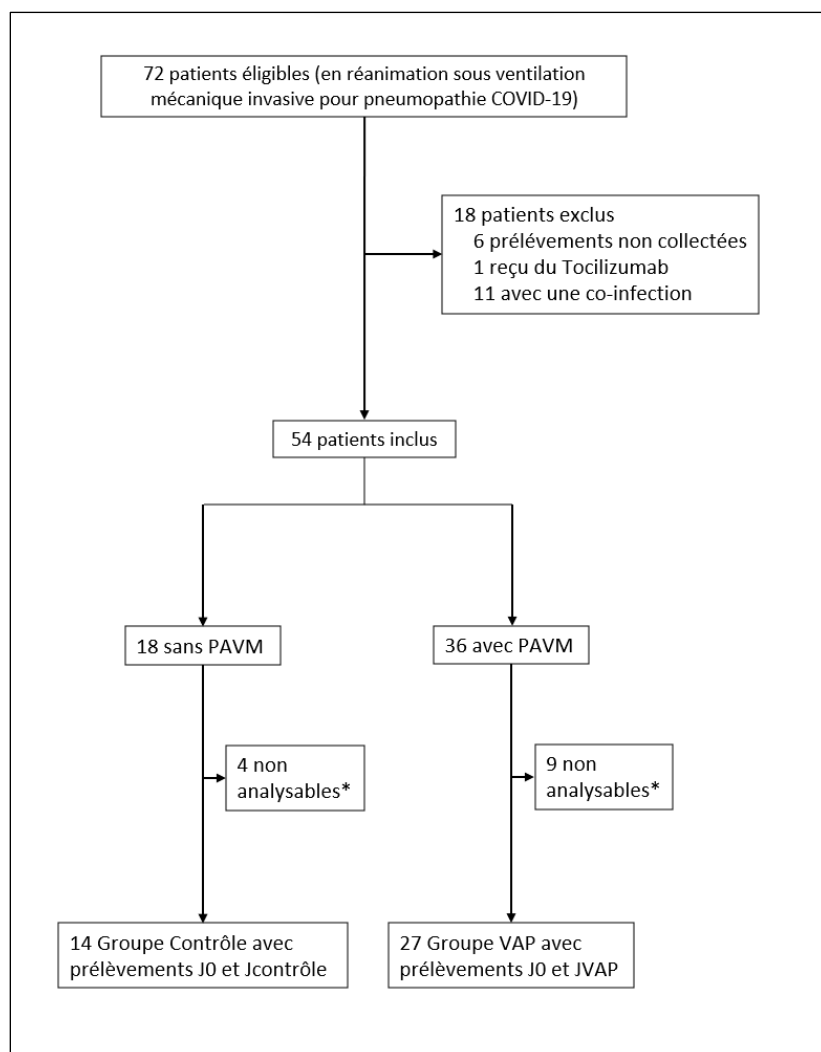


Figure 1 : Diagramme de flux.

*Prélèvements de faible quantité et/ou hyperviscosité.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

Caractéristiques	Total (n=54)	Groupe VAP (n= 36)	Groupe contrôle (n=18)
Age, année*	67 (50-80)	67 (51-82)	65,5 (50-80)
Sexe			
- Femme	24 (44%)	15 (42%)	9 (50%)
- Homme	30 (56%)	21 (58%)	9(50%)
Comorbidités			
- Charlson modifié✧	3	3	3
- Obésité (IMC $\geq$ 30kg/m ²)	27 (50%)	17 (47%)	10 (56%)
- Alcoolisme chronique	6 (11%)	3 (8%)	3 (17%)
- Tabagisme actif	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)
- Maladies respiratoires chroniques	5 (9%)	3 (8%)	2 (11%)
- Hypertension artérielle	31 (57%)	21 (58%)	10 (56%)
- Diabète	7 (13%)	5 (14%)	2 (11%)
- Maladies cardiovasculaires	10 (19%)	3 (8%)	7 (39%)
- Insuffisance cardiaque chronique	2 (4%)	1 (3%)	1 (6%)
- Insuffisance rénale chronique	6 (11%)	3 (8%)	2 (11%)
- Immunodépression	8 (15%)	6 (17%)	2 (11%)
- Cancer de moins de 5 ans	4 (7%)	2 (6%)	2 (11%)
Sévérité initiale			
- IGS II✧	26	27	23
Evolution			
- PAVM	36 (67%)	36 (100%)	0 (0%)
- Durée de séjour en réanimation (jours)*	23 (6-146)	35 (11-146)	14,5 (6-55)
- Durée de ventilation mécanique (jours)*	17,5 (5-82)	28,5 (7-82)	9 (5-42)
- Durée de l'antibiothérapie (jours)* †	11,5 (0-59)	15 (5-59)	5 (0-25)
Décès en réanimation			
- Toutes causes	11 (20%)	10 (28%)	1 (6%)
- Etiologies respiratoires⊕	7 (64%)	7 (70%)	0 (0%)
- Autres causes	4 (36%)	3 (30%)	1 (100%)

Il est présenté ici la totalité des patients inclus, soit 54 patients au total.

*Médiane (min-max). ✧Moyenne. †Quel que soit l'indication.

⊕Inclus le SDRA réfractaire et choc septique sur PAVM.

Tableau 2 : Epidémiologie des PAVM.

Cocci à Gram positif	Bacilles à Gram négatif
Staphylocoques	Entérobactéries
- Aureus méticilline-sensible : 11	- Groupe 1 : Escherichia coli 2
- Aureus méticilline-résistant : 2	- Groupe 2 : Citrobacter koseri 1 ; Klebsielle oxytoca 1
Streptocoques	- Groupe 3 : Enterobacter cloacae 1 ; Hafnia alvei 3 ;
- Streptocoque agalactiae (groupe B) : 1	Klebsielle aerogenes 2 ; Serratia marcescens 2
Entérocoques	Autres
- Entérocoque faecalis : 1	- Haemophilus influenza : 4
	- Pseudomonas aeruginosa : 1
	- Stenotrophomonas maltophilia : 1
	- Raoultella ornithinolytica : 1

Comparaison du métabolome des aspirations trachéales entre le groupe VAP et le groupe contrôle

Les métabolites permettant de différencier les prélèvements JVAP et les prélèvements Jcontrôle par analyse univariée via le test Student et via le diagramme en volcan (Figure 2) ont été répertoriés dans les Tableaux 3 et 4.

Figure 2 : Diagramme en volcan représentant la répartition des métabolites lors de la comparaison entre les prélèvements JVAP et Jcontrôle (Métaboloanalyst®).

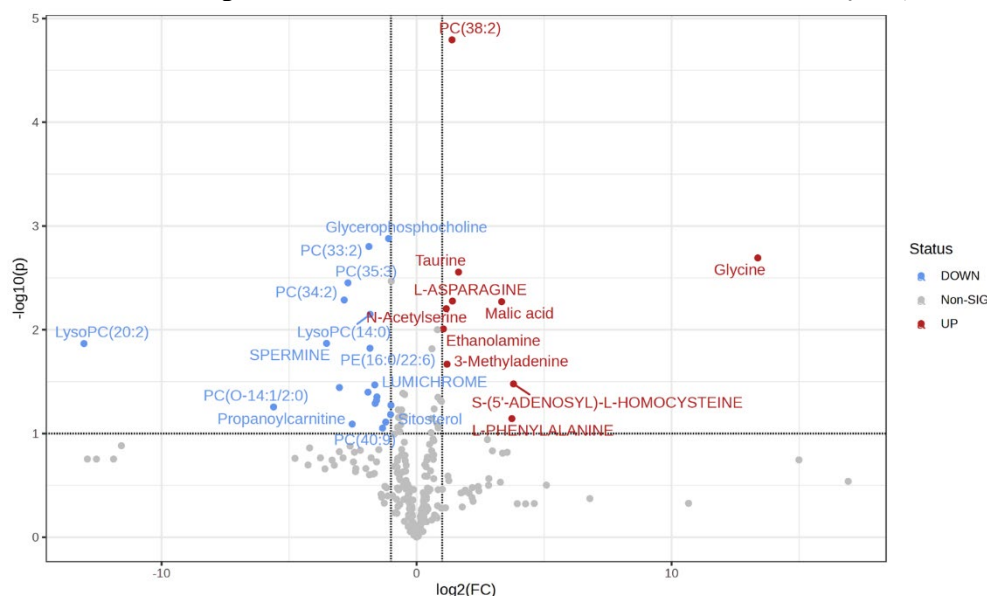


Tableau 3 : Résultats du test de Student entre les prélèvements JVAP et Jcontrôle.

Métabolites	Valeur T	Valeur p	FDR*
PC(38:2)	-5.11	1.8012E-5	0.0048271
Glycine	-4.54	1.2185E-4	0.016328
Malic acid	-3.87	5.1658E-4	0.046147
N-Acetylserine	-3.64	8.6528E-4	0.057974
Taurine	-3.54	0.0011563	0.061977
L-Asparagine	-3.43	0.0014944	0.06675
N6,N6,N6-Trimethyl-L-Lysine	-3.24	0.0024582	0.094112
Glycerophosphocholine	-3.20	0.0041882	0.13919
Ethanolamine	-3.02	0.0046742	0.13919
S-(5'-Adenosyl)-L-Homocysteine	-2.97	0.0060745	0.1628

* « false-discovery rate », taux de fausses découvertes.

Tableau 4 : Résultats du diagramme en volcan entre les prélèvements JVAP et Jcontrôle.

Métabolites	FC*	Valeur p ajustée
PC(38:2)	0.38136	0.0043073
Glycine	9.3716E-5	0.13513
Taurine	0.31963	0.13513
Glycerophosphocholine	2.1402	0.13513
PC(33:2)	3.6513	0.13513
PC(35:3)	6.4492	0.13513
Malic Acid	0.099055	0.1438
L-Asparagine	0.37672	0.1438
PC(34:2)	7.1446	0.1438
N-Acetylserine	0.44561	0.15265

* « Fold change », valeur de variation relative.

En analyse multivariée, la PCA a permis d'avoir une vue d'ensemble des prélèvements JVAP et Jcontrôle (Figure 3). La réalisation du modèle le plus performant en OPLS-DA a permis d'obtenir une valeur de Q² à 42% avec une valeur-p à $6,5 \times 10^{-5}$ (Figure 4). Les dix métabolites avec l'effet le plus discriminant pour la performance du modèle (selon leur score VIP) ont été répertoriés dans le Tableau 5 et la Figure 5. Enfin, les métabolites les plus discriminants (selon leur variance et leur capacité de prédiction) en S-Plot ont été répertoriés dans le Tableau 6.

Figure 3 : PCA représentant la répartition des différents métabolites lors de la comparaison des profils métabolomiques entre les prélèvements JVAP et Jcontrôle (SIMCA®).

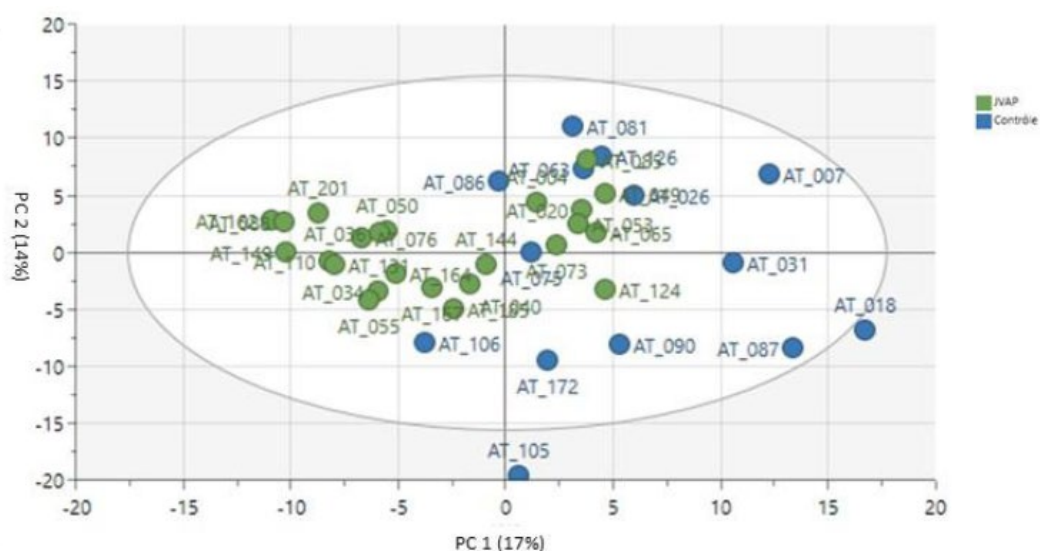


Figure 4 : OPLS-DA représentant la répartition des différents métabolites lors de la comparaison des profils métabolomiques entre les prélèvements JVAP et Jcontrôle (SIMCA®).



Tableau 5 : Les 10 métabolites les plus discriminants lors de la comparaison des prélèvements JVAP et Jcontrôle selon leur score VIP en OPLS-DA.

Métabolites	Score VIP*
L-Tyrosine	1.24
3-Hydroxyoctanoic acid	1.06
L-Alanine	1.05
LL-2,6-Diaminoheptanedionate	1.03
Methyl Jasmonate	1.02
L-Proline	1.00
Taurine	0.99
L-Ornithine	0.98
LysoPC(14:0)	0.80
PC(35:3)	0.74

*« variable importance in the projection », importance de la variable dans la projection.

Figure 5 : Valeurs des scores VIP des 10 métabolites les plus discriminants lors de la comparaison des prélèvements JVAP et Jcontrôle en OPLS-DA (SIMCA®).

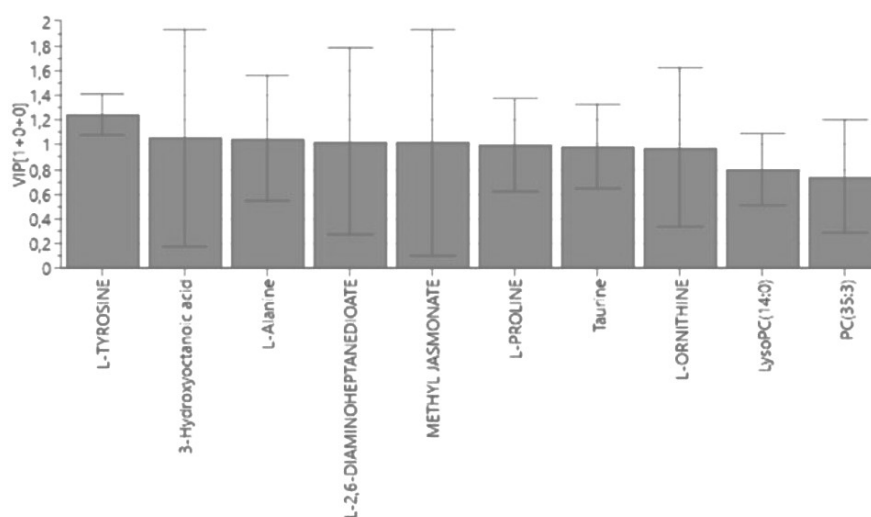


Tableau 6 : Les 10 métabolites les plus discriminants selon la variance et la capacité de prédiction lors de la comparaison des prélèvements JVAP et Jcontrôle en S-Plot.

Métabolites	Axe p(1)*	Axe p(corr)1**
L-Tyrosine	-0,1484	-0,8752
S-(5'-Adenosyl)-L-Homocysteine	-0,1250	-0,6489
L-Valine	-0,1243	-0,7915
L-Alanine	-0,1241	-0,7898
L-Ornithine	-0,1231	-0,7820
Leucine	-0,1228	-0,7821
L-Lysine	-0,1226	-0,7804
L-Isoleucine	-0,1225	-0,7797
Taurine	-0,1211	-0,7710
L-Tryptophane	-0,1202	-0,7656

*Fonction liée à la variance du métabolite. **fonction liée à la valeur prédictive du métabolite.

Lorsque nous avons comparé l'ensemble des résultats obtenus, la taurine, la S-Adénosyl-Homocystéine (SAH) et le phospholipide PC (35:3) sont apparus comme des métabolites discriminants en analyse univariée et multivariée pour différencier les prélèvements JVAP et Jcontrôle.

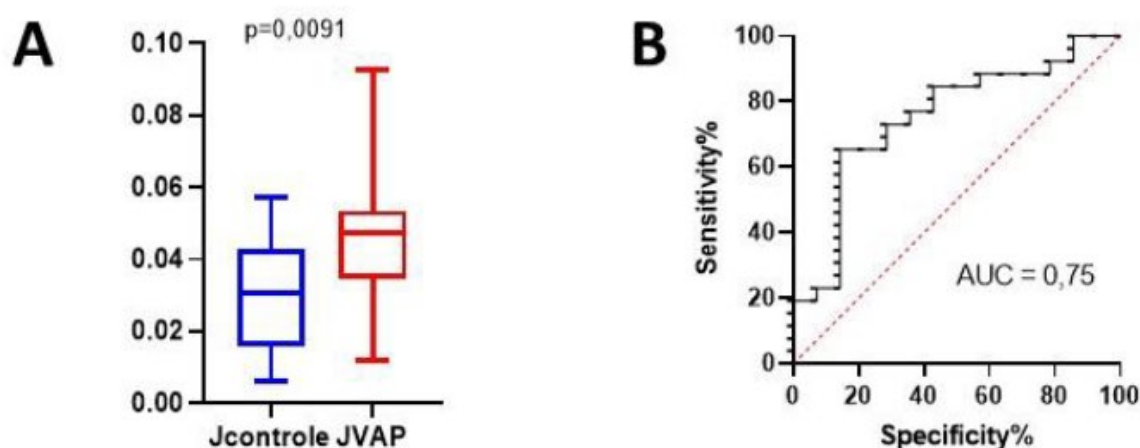
En analysant la voie métabolique de la taurine, nous avons constaté que la SAH est un substrat de la synthèse de taurine. Pour la suite des analyses nous nous sommes donc focalisés sur la taurine et l'intérêt de cette dernière comme potentiel biomarqueur.

Les valeurs semi-quantitatives de la taurine ont été représentées par un diagramme en boîte (« box-plot ») dans la Figure 6A. Nous avons observé une concentration 1,5 fois supérieure chez les patients avec PAVM, cette différence étant statistiquement significative ($p=0.0091$). De plus nous avons utilisé la taurine comme classificateur binaire pour catégoriser les deux groupes sur la base de sa valeur. Les caractéristiques de performance de la taurine comme test diagnostic ont été représentées graphiquement par la courbe ROC (« Receiver operating characteristic curve »), dont l'aire sous la courbe (« Area under the curve » (AUC)) était de 75% (Figure 6B).

Figure 6 : Comparaison des valeurs semi-quantitatives de la taurine entre les prélèvements JVAP et Jcontrôle.

A. Diagramme en boîte (test student).

B. Courbe ROC de la taurine en tant que test diagnostic pour différencier les JVAP et les Jcontrôles.



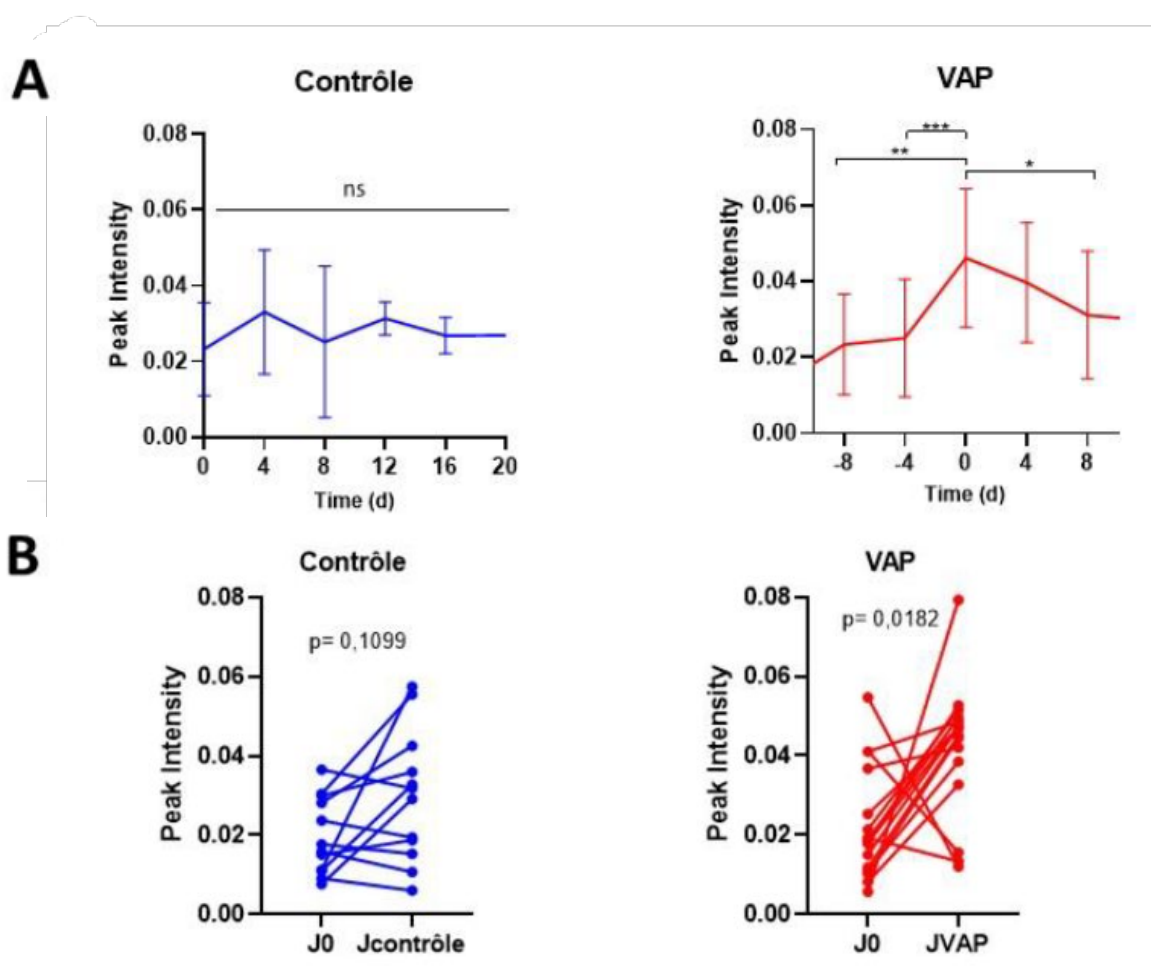
Nous avons poursuivi nos analyses par une représentation longitudinale des valeurs de la taurine chez les patients du groupe VAP. Ainsi nous avons mis en évidence une augmentation des valeurs de la taurine au moment du diagnostic de la PAVM, de même qu'une décroissance de cette dernière une fois que le traitement anti-infectieux avait été débuté. Comparativement, chez les patients du groupe Contrôle, nous ne retrouvons pas de modification significative des valeurs de la taurine au cours de leur ventilation mécanique invasive (Figure 7A).

Enfin, en étudiant l'évolution de la taurine en analyses appariées, nous avons mis en exergue une différence significative chez les patients du groupe VAP en prenant en compte les temps J0 et JVAP, comparativement au groupe Contrôle (Figure 7B).

Figure 7 : Comparaison des valeurs semi-quantitatives de la taurine entre le groupe VAP et le groupe Contrôle.

A. Evolution longitudinale des valeurs dans le groupe Contrôle et le groupe VAP (test ANOVA).

B. Comparaison de la valeur de la taurine par groupe après appariement (test wilcoxon).



DISCUSSION

Dans cette étude exploratoire, nous avons mis en évidence un profil métabolomique différent dans les aspirations trachéales entre les patients qui ont présenté une PAVM au cours de leur hospitalisation, comparativement aux patients du groupe contrôle. En comparant les métabolites d'intérêt en analyse univariée et multivariée, nous avons pu identifier la taurine comme biomarqueur potentiellement discriminant. L'analyse longitudinale et l'analyse appariée, ont montré que la taurine permettait de différencier les patients du groupe VAP des patients du groupe Contrôle.

Pour ce travail nous avons inclus uniquement des patients présentant une forme grave d'infection respiratoire à COVID-19 pour plusieurs raisons. Premièrement la période d'inclusion s'est déroulée de la 3^e à la 7^{ème} vague COVID s'accompagnant d'un nombre non négligeable de patients intubés. Il s'agissait de patients relativement monomorphes assurant une bonne comparabilité et limitant d'éventuels biais de confusion. De plus le diagnostic de PAVM chez ces patients était particulièrement difficile devant des signes cliniques, biologiques et radiologiques avec de nombreuses similitudes, impliquant la nécessité de nouveaux outils diagnostics.

Néanmoins, l'absence de « gold standard » pour le diagnostic de PAVM et l'absence de validation du diagnostic par un comité indépendant a pu générer un potentiel biais de classement, lui-même potentiellement responsable d'une moindre performance du modèle. Plus spécifiquement, l'incidence des PAVM de notre cohorte était particulièrement élevée, cela en partie lié au fait que la présence d'une culture bactérienne positive n'était pas exigée pour affirmer le diagnostic. Ces données concordent tout de même avec les études publiées chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés en réanimation qui ont rapporté une incidence nettement supérieure à la population générale : allant de 30 à 60% [14] lorsque le critère microbiologique était exigé, et jusqu'à 78% lorsque celui-ci ne l'était pas [5].

Nous avons décidé de focaliser nos analyses sur la taurine, en se basant sur un rationnel scientifique qui semble concorder avec la physiopathologie de la PAVM. En effet, la taurine est un acide aminé sulfuré semi-essentiel que nous retrouvons notamment dans les muscles, le myocarde, la rétine et le cerveau. La majorité provient

d'apports exogènes (viande, œufs et poissons), la synthèse endogène se fait entre autres au niveau hépatique à partir de deux précurseurs la méthionine et la cystéine par l'intermédiaire d'enzyme notamment la cystéine dioxygénase et la cystéine sulfonico-décarboxylase, de même que de cofacteur comme la vitamine B6 (pyridoxine). La taurine a deux principales propriétés reconnues, la première est son activité anti-inflammatoire et la deuxième son caractère anti-oxydant [15], [16]. Nous la retrouvons également en grande quantité dans les leucocytes et en particulier dans les polynucléaires et dans les monocytes (20 à 50 mM) [17]. La taurine aurait un effet immunorégulateur en formant un complexe avec l'acide hypochloreux (HOCl), catalysé par la myéloperoxydase, pour former la taurine chloramine qui est un métabolite moins toxique et plus stable [18]. Également, des effets inhibiteurs de la production cytokinique [18], de la prolifération et de la migration leucocytaires lui sont attribués [19], [20], notamment par inhibition de la voie NF-kB [15].

Il existe actuellement des données publiées dans la littérature qui ont également mis en évidence l'intérêt potentiel de la taurine dans le diagnostic des infections respiratoires et son lien avec l'activation leucocytaire et en particulier des polynucléaires neutrophiles. La première étude publiée sur le sujet date de 1994 par une équipe canadienne [21]. Ils avaient dans cette étude, par dosage quantitatif, mis en évidence une concentration plus élevée de taurine dans les sécrétions pulmonaires de patients atteints de maladies respiratoires chroniques comme la mucoviscidose comparativement à des sujets sains. Ils avaient également remarqué une augmentation de la concentration lors d'infections bactériennes chez ces mêmes patients, avant d'objectiver une décroissance à la suite de l'instauration d'une antibiothérapie. En 2020, une étude publiée par Pathak and al. [12] a étudié de façon longitudinale le profil immunitaire de patients ayant contracté une PAVM et ont mis en évidence une signature protéomique caractéristique en lien avec une dégranulation des polynucléaires neutrophiles et une libération des dérivés oxygénés (ROS) à partir de prélèvements respiratoires. Enfin, une étude récente a mis en évidence une modification du métabolisme de la taurine entre des patients intubés pour des pneumopathies aiguës communautaires et des patients intubés pour des critères neurologiques, mais cette fois à partir de l'air exhalé des patients sous assistance respiratoire [22]. A l'inverse, Antcliffe et collaborateurs ont étudié la PAVM chez des

patients traumatisés crâniens et n'ont pas cité la taurine comme étant un métabolite discriminant, sous réserve que le métabolite ait été recherché [10].

Notre travail présente plusieurs limites à prendre en compte, tout d'abord la réalisation de nombreux test univariés sur un grand nombre de variables associé à faible effectif, avec la possibilité de métabolites pouvant être qualifiés de « faux positifs ». C'est en prenant en compte cette limite que les potentiels biomarqueurs d'intérêt ont été sélectionnés. Par ailleurs, dans le modèle OPLS-DA, les critères d'évaluation du modèle témoignent d'une performance modérée, en témoignent la réalisation d'un modèle à une dimension (1 composante) et la valeur du Q² inférieure à 50%. Plusieurs explications sont possibles : tout d'abord les patients inclus étant uniquement des patients atteints d'une pneumopathie grave à COVID-19, nous pouvons supposer que cette dernière via l'hyper-inflammation induite soit responsable d'un signal métabolomique important qui peut potentiellement masquer une signature métabolomique propre à la PAVM. De plus, l'effectif peut être insuffisant et entraîner un manque de puissance ne permettant pas de générer un modèle plus performant. Par ailleurs, concernant la réalisation d'analyses appariées, la création de modèles multivariés comme l'OPLS-DA ne semble pas être adapté à ce type d'analyses [23]. C'est pourquoi nous avons réalisé des analyses appariées en analyse univariée, après avoir sélectionné les métabolites d'intérêt.

L'ensemble de nos résultats sont issus d'une démarche exploratoire. Il sera important de réaliser des analyses complémentaires pour affiner le rationnel scientifique et valider l'intérêt clinique. Il est prévu de faire des analyses ciblées sur la taurine en réalisant des dosages quantitatifs à partir des aliquots des aspirations trachéales analysées. Il est également prévu de doser différents métabolites impliqués dans la voie de la synthèse de la taurine, notamment pour confronter l'hypothèse d'une activation de l'ensemble de la voie à celle d'une libération cellulaire isolée. Le dosage de la myélopéroxydase est également prévu, afin d'établir s'il existe un lien entre la taurine et l'activation de polynucléaire neutrophile [24]. Enfin, l'ensemble de ces explorations mériteront d'être réitérées sur une population de patients qui aura le rôle de cohorte de validation, et confirmer ou non l'intérêt de la taurine pour aider au diagnostic de PAVM.

CONCLUSION

L'étude des aspirations trachéales par chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse, des patients hospitalisés en Médecine intensive réanimation pour pneumopathie virale à COVID-19, a permis d'établir l'existence d'un profil métabolomique distinct entre les patients se compliquant d'une PAVM et les patients contrôles. A partir de ce résultat, la taurine a pu être identifiée comme potentiel biomarqueur d'aide au diagnostic de la PAVM. Des analyses complémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces premiers résultats, notamment en ciblant spécifiquement la taurine et sa voie de synthèse.

REFERENCES

- [1] L. Papazian, M. Klompas, et C.-E. Luyt, « Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review », *Intensive Care Med.*, vol. 46, n° 5, p. 888-906, mai 2020, doi: 10.1007/s00134-020-05980-0.
- [2] J. Pugin, R. Auckenthaler, N. Mili, J.-P. Janssens, P. D. Lew, et P. M. Suter, « Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia by Bacteriologic Analysis of Bronchoscopic and Nonbronchoscopic “Blind” Bronchoalveolar Lavage Fluid », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 143, n° 5_pt_1, p. 1121-1129, mai 1991, doi: 10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121.
- [3] S. Keane et I. Martin-Loeches, « Host-pathogen interaction during mechanical ventilation: systemic or compartmentalized response? », *Crit. Care*, vol. 23, n° S1, p. 134, juin 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2410-0.
- [4] N. J. Meyer, L. Gattinoni, et C. S. Calfee, « Acute respiratory distress syndrome », *The Lancet*, vol. 398, n° 10300, p. 622-637, août 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
- [5] M. Maes *et al.*, « Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 », *Crit. Care*, vol. 25, n° 1, p. 25, déc. 2021, doi: 10.1186/s13054-021-03460-5.
- [6] A. Cezard, S. Monard, D. Bréa-Diakite, A. Guillon, et M. Si-Tahar, « Les métabokines, des médiateurs essentiels de l’immunité anti-infectieuse », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 4, p. 342-348, avr. 2021, doi: 10.1051/medsci/2021031.
- [7] V. Lampropoulou *et al.*, « Itaconate Links Inhibition of Succinate Dehydrogenase with Macrophage Metabolic Remodeling and Regulation of Inflammation », *Cell Metab.*, vol. 24, n° 1, p. 158-166, juill. 2016, doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.004.
- [8] A. Crabbé *et al.*, « Host metabolites stimulate the bacterial proton motive force to enhance the activity of aminoglycoside antibiotics », *PLOS Pathog.*, vol. 15, n° 4, p. e1007697, avr. 2019, doi: 10.1371/journal.ppat.1007697.
- [9] A. Guillon *et al.*, « Host succinate inhibits influenza virus infection through succinylation and nuclear retention of the viral nucleoprotein », *EMBO J.*, vol. 41, n° 12, p. e108306, juin 2022, doi: 10.15252/embj.2021108306.
- [10] D. Antcliffe, B. Jiménez, K. Veselkov, E. Holmes, et A. C. Gordon, « Metabolic Profiling in Patients with Pneumonia on Intensive Care », *EBioMedicine*, vol. 18, p. 244-253, avr. 2017, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.034.
- [11] J. A. Lorente *et al.*, « Metabolomic differences between COVID-19 and H1N1 influenza induced ARDS », *Crit. Care*, vol. 25, n° 1, p. 390, nov. 2021, doi: 10.1186/s13054-021-03810-3.
- [12] K. V. Pathak *et al.*, « Molecular Profiling of Innate Immune Response Mechanisms in Ventilator-associated Pneumonia », *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 19, n° 10, p. 1688-1705, oct. 2020, doi: 10.1074/mcp.RA120.002207.
- [13] G. Grasselli *et al.*, « Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19 », *Chest*, vol. 160, n° 2, p. 454-465, août 2021, doi: 10.1016/j.chest.2021.04.002.
- [14] A. Russo, V. Olivadese, E. Treçarichi, et C. Torti, « Bacterial Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: Data from the Second and Third

- Waves of the Pandemic », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 9, p. 2279, avr. 2022, doi: 10.3390/jcm11092279.
- [15] T. Qaradakh, L. K. Gadanec, K. R. McSweeney, J. R. Abraham, V. Apostolopoulos, et A. Zulli, « The Anti-Inflammatory Effect of Taurine on Cardiovascular Disease », *Nutrients*, vol. 12, n° 9, p. 2847, sept. 2020, doi: 10.3390/nu12092847.
- [16] C. J. Jong, P. Sandal, et S. W. Schaffer, « The Role of Taurine in Mitochondria Health: More Than Just an Antioxidant », *Molecules*, vol. 26, n° 16, p. 4913, août 2021, doi: 10.3390/molecules26164913.
- [17] G. B. Schuller-Levis et E. Park, « Taurine and Its Chloramine: Modulators of Immunity », *Neurochem. Res.*, vol. 29, n° 1, p. 117-126, janv. 2004, doi: 10.1023/B:NERE.0000010440.37629.17.
- [18] J. Marcinkiewicz, « Taurine bromamine (TauBr) - its role in immunity and new perspectives for clinical use », *J. Biomed. Sci.*, vol. 17, n° Suppl 1, p. S3, 2010, doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S3.
- [19] H. J. Kim, I. S. Kang, et C. Kim, « Taurine Chloramine Inhibits Leukocyte Migration by Suppressing Actin Polymerization and Extracellular Signal-Regulated Kinase », in *Taurine 12*, vol. 1370, S. W. Schaffer, A. El Idrissi, et S. Murakami, Éd., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1370. , Cham: Springer International Publishing, 2022, p. 51-61. doi: 10.1007/978-3-030-93337-1_5.
- [20] E. Park, J. Jia, M. R. Quinn, et G. Schuller-Levis, « Taurine Chloramine Inhibits Lymphocyte Proliferation and Decreases Cytokine Production in Activated Human Leukocytes », *Clin. Immunol.*, vol. 102, n° 2, p. 179-184, févr. 2002, doi: 10.1006/clim.2001.5160.
- [21] A. M. Cantin, « Taurine modulation of hypochlorous acid-induced lung epithelial cell injury in vitro. Role of anion transport. », *J. Clin. Invest.*, vol. 93, n° 2, p. 606-614, févr. 1994, doi: 10.1172/JCI117013.
- [22] X. Li *et al.*, « Metabolic profile of exhaled breath condensate from the pneumonia patients », *Exp. Lung Res.*, vol. 48, n° 4-6, p. 149-157, juill. 2022, doi: 10.1080/01902148.2022.2078019.
- [23] J. A. Westerhuis, E. J. J. Van Velzen, H. C. J. Hoefsloot, et A. K. Smilde, « Multivariate paired data analysis: multilevel PLSDA versus OPLSDA », *Metabolomics*, vol. 6, n° 1, p. 119-128, mars 2010, doi: 10.1007/s11306-009-0185-z.
- [24] Y. Aratani, « Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 640, p. 47-52, févr. 2018, doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004.

ANNEXE 1

HLJ-RNI17 / BARRACIN

LETTRE D'INFORMATION DE LA RECHERCHE

Version n°1 du 08/11/2020

Tracheal Aspirate :

Création d'une collection biologique

Coordonnateur de la recherche :

Pr GUILLON Antoine

Service de Médecine Intensive - Réanimation

CHRU de TOURS

Téléphone : +33 (0)2 47 47 37 18

Madame, Monsieur,

Durant votre hospitalisation en réanimation (ou l'hospitalisation de votre proche), il a été nécessaire / il est nécessaire de réaliser régulièrement des aspirations trachéo-bronchiques. En effet, lorsque l'on respire au travers d'une sonde d'intubation, on ne peut plus éliminer spontanément les sécrétions bronchiques (on ne peut plus ni tousser efficacement, ni cracher). Des soins infirmiers réguliers visent donc à aspirer ces sécrétions à l'aide d'une sonde d'aspiration introduite dans la sonde d'intubation. L'objectif est d'éviter la formation de bouchon muqueux et la perte d'aération du poumon. Ces soins sont obligatoires et effectués classiquement toutes les deux heures dans notre service, et parfois de façon plus rapprochée pour les patients les plus sécrétant. Le produit de ces aspirations trachéo-bronchiques ressemble à un crachat. Il est considéré comme un déchet biologique et jeté. Notre travail porte sur l'analyse de ce produit d'aspiration.

Si vous êtes d'accord, au lieu de jeter ces aspirations trachéo-bronchiques, nous les conservons pour analyse à des fins scientifiques. Nous étudions ces aspirations trachéo-bronchiques quel que soit le motif de votre séjour en réanimation et pas seulement en cas d'infection. Nous travaillons avec l'unité de recherche INSERM U1100 (Centre d'Etude des Pathologies Respiratoire) où seront effectuées les analyses. Sur le même principe, des prélèvements respiratoires sont régulièrement effectués pour analyse bactériologique (aspiration trachéale ou lavage broncho-alvéolaire par exemple). Nous souhaitons pouvoir conserver les excédents de ces échantillons qui seront sinon détruits. Enfin, nous nous réservons le droit de conserver la sonde d'intubation qui a été mise en place initialement puis destinée à être jetée lorsqu'elle n'est plus utile.

La recherche à laquelle nous vous proposons de participer ne comporte aucun risque ni contrainte pour vous. Tous les actes seront pratiqués et les produits seront utilisés selon les modalités habituelles du soin. Le fait de participer à cette recherche ne changera donc pas votre prise en charge. Néanmoins, en l'absence d'opposition, un traitement de vos données de santé pourra être mis en œuvre (de façon anonymisée), et des échantillons respiratoires seront utilisés à des fins de recherche.

Prenez le temps de lire les informations contenues dans ce document et de poser toutes les questions qui vous sembleront utiles à sa bonne compréhension. Vous pouvez librement décider si vous souhaitez vous opposer à ce que les données et les échantillons qui vous concernent soient utilisés dans le cadre de cette recherche.

QUE SE PASSERA- T-IL SI JE PARTICIPE À LA RECHERCHE ?

Si vous ne vous opposez pas à participer à cette recherche, vos échantillons respiratoires (aspiration trachéo-bronchiques et sondes d'intubation) prélevés pour les besoins de votre prise en charge et les données vous concernant seront recueillies et traitées afin d'être explorés à des fins de recherche scientifique.

Votre participation durera le temps de votre hospitalisation et ne nécessitera ni visite ni examen supplémentaire par rapport à votre prise en charge habituelle.

En fin d'étude et avec votre accord, vos prélèvements respiratoires non utilisés par les analyses seront conservés sans limite de temps au CHRU. Ils pourront ainsi être utilisés ultérieurement pour d'autres travaux de recherche portant sur la même thématique. Il en sera de même pour la conservation de vos données médicales anonymisées.

EST-CE QUE JE PEUX RENONCER A MA PARTICIPATION ?

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes donc libre de changer d'avis à tout moment et de vous opposer, sans avoir à vous justifier, au traitement de vos données dans le cadre de cette recherche. Votre décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Dans ce cas, vous devrez avertir le coordonnateur de cette recherche.

EST-CE QUE MA PARTICIPATION RESTERA CONFIDENTIELLE ?

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données de santé va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Ces données seront donc identifiées par un code et les initiales de votre nom et prénom.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 (Loi RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification des données. En application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales. Vous disposez également d'un droit de limitation ou d'opposition au traitement des données. En revanche, s'agissant d'un traitement de données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d du Règlement (EU) 2016/679), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer.

Ces droits peuvent s'exercer auprès du coordonnateur de cette recherche.

Vous avez également la possibilité de saisir le délégué à la protection des personnes de l'établissement (dpo@chu-tours.fr) ou la Commission nationale Informatique et Libertés (CNIL), autorité de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

QUI A APPROUVÉ LA RECHERCHE ?

Les modalités de cette recherche ont été soumises à un Comité d'Ethique qui a notamment pour mission de vérifier les conditions requises pour la protection et le respect de vos droits. La recherche a été déclarée à la CNIL.

QUI POURRAI-JE CONTACTER SI J'AI DES QUESTIONS ?

Le coordonnateur de cette recherche est à votre disposition pour vous fournir toutes informations complémentaires

FORMULAIRE D'OPPOSITION
A L'UTILISATION DES DONNEES DE SANTE POUR LA RECHERCHE
Version n°1 du 08/11/2020

TrachealAspirate :

Création d'une collection biologique

Coordonnateur de la recherche :

*Pr GUILLON Antoine
Service de Médecine Intensive - Réanimation
CHRU de TOURS
Téléphone : +33 (0)2 47 47 37 18*

A compléter par la personne qui se prête à la recherche uniquement en cas d'opposition

Coordonnées de la personne se prêtant à la recherche :

Nom :

Prénom :

- ☐ Je m'oppose à l'utilisation de mes données de santé dans le cadre de cette recherche.
- ☐ Je m'oppose à l'utilisation de mes échantillons dans le cadre de cette recherche
- ☐ Le cas échéant, je m'oppose à l'utilisation de toutes les données recueillies antérieurement.

Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision, il vous suffit de prévenir le coordonnateur de cette recherche.

Date : ____ / ____ / ____

Signature :

Après avoir complété ce document, merci de le renvoyer à l'adresse suivante :

*Pr GUILLON Antoine
Service de Médecine Intensive - Réanimation
CHRU de TOURS
ou
par mail au dpo@chu-tours.fr*

PASQUET Augustin

37 pages – 6 tableaux – 7 figures

Résumé :

Introduction : La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une complication fréquente et responsable d'une surmortalité en réanimation. Son diagnostic repose sur un ensemble de critères (cliniques, microbiologiques et radiologiques) et il peut être parfois difficile à poser. Cela a des conséquences : d'une part via une antibiothérapie instaurée par excès avec le risque d'émergence de résistance bactérienne et d'autre part un retard à l'instauration d'une antibiothérapie alors indispensable. Ce projet vise à rechercher s'il existe un profil métabolomique spécifique de la PAVM et de trouver d'éventuels biomarqueurs dans les aspirations trachéales afin d'aider au diagnostic.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude exploratoire, translationnelle, observationnelle et monocentrique. Les aspirations trachéales étaient collectées à l'intubation puis de manière régulière selon un algorithme chez les patients sous ventilation mécanique hospitalisés en réanimation pour une pneumopathie à COVID-19. L'ensemble de ces échantillons a été analysé par chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse afin d'identifier les différents métabolites. Le métabolome des patients avec PAVM était alors comparé à celui des patients contrôles. Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées via les logiciels Métaboloanalyst® et SIMCA®.

Résultats : Au total 54 patients ont été inclus sur une période de 1 an, 36 ont développé une PAVM dans un délai médian de 8 jours à partir de l'intubation. 200 aspirations trachéales ont été collectées pour 268 métabolites détectés. Lors des analyses, 3 métabolites étaient discriminants dont la taurine. Cette dernière était en concentration 1,5 fois supérieure chez les patients ayant une PAVM ($p=0.0091$). L'analyse de performance de la taurine en tant que test diagnostique retrouvait une AUC de 75%.

Conclusion : Ce travail a permis d'établir l'existence d'un profil métabolomique différent chez les patients ayant une PAVM. De plus la taurine a pu être identifiée comme étant un candidat potentiel pour développer un biomarqueur d'aide au diagnostic de la PAVM.

Mots clefs : PAVM. Aspiration Trachéale. Métabolome. Taurine. Biomarqueur.

Jury :

Président du Jury : Professeur Christian ANDRES

Directeur de thèse : Professeur Antoine GUILLON

Membres du Jury : Professeur François BARBIER

Docteur Marion FERREIRA

Docteur Charlotte SALMON-GANDONNIERE

Date de soutenance : 08 novembre 2023