

# JNI

23<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et la région Aquitaine

Palais des Congrès

du mercredi 15 juin 2022  
au vendredi 17 juin 2022



## Microbiome pulmonaire : Facteurs de risque de



Université  
de Paris

# pneumonie acquise sous ventilation mécanique

Mélanie Fromentin (1), Jimmy Mullaert (1), Antoine Bridier-Nahmias (1), Severine Mercier Delarue (2), Antonio Alberdi (3), Julien Do Vale (1), Noémie Ranger (2), Jerome Le goff (2), Jean Damien Ricard (1), Damien Roux (1)

(1) INSERM UMR 1137 IAME Infection, Antimicrobial, Modelling, Evolution, Paris, France

(2) INSERM U 976 HIPI Human Immunology, Pathophysiology & Immunotherapy, Paris, France

(3) Université de Paris, Plateforme Technologique de l'Institut de Recherche Saint Louis (IRSL) F-75010 Paris, France

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021





- **Intérêts financiers :**
  - Bourse SRLF/MSD 2017
  - Bourse jeune chercheur de la SPILF 2017
- **Liens durables ou permanents :**
  - Aucun
- **Interventions ponctuelles :**
  - Aucune
- **Intérêts indirects :**
  - Aucun

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** FROMENTIN/Mélanie

**Titre :** Microbiome pulmonaire et pneumonie acquise sous ventilation mécanique

 L'orateur ne souhaite pas répondre 

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# OBJECTIFS

## ❑ Etude cas témoins


- Basée sur une étude de cohorte prospective de patients ventilés
- Appariement sur 8 facteurs ayant un impact sur le microbiome pulmonaire

## ❑ Décrire la composition taxonomique et la diversité $\alpha$ et $\beta$

## ❑ Comparaison des compositions taxonomiques à J0

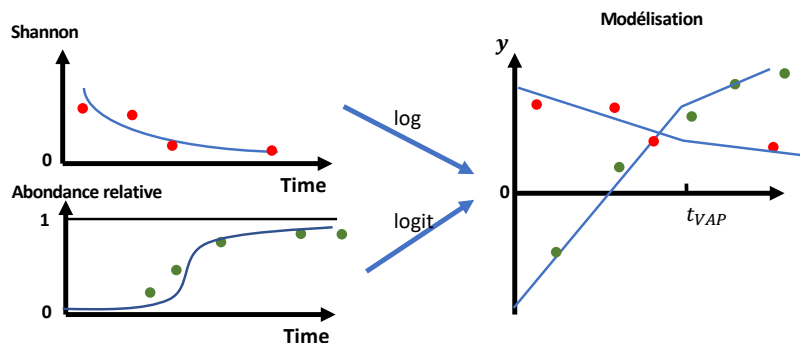
- PAVM vs contrôles

## ❑ Modélisation de l'évolution de la composition et de la diversité

-  Coévolution des microbiotes oropharyngés et pulmonaires

# METHODES

## □ Séquençage de la région hypervariable V4 de l'ARNr 16S Illumina® Miseq primers 515f-806r



Modèle non-linéaire à effets mixtes :

$$y_{ijk} = a_{ik} + b_{ik}t_{ijk} + c_{ik} \max(t_{ijk} - t_{VAP,i}, 0) + \varepsilon_{ijk}$$

$i$  : patient  
 $j$  : temps de prélèvement  
 $k$  : site de prélèvement

Evolution **linéaire**

$a$  : niveau du marqueur à  $t=0$   
 $b$  : pente de l'évolution  
(quantité gagnée ou perdue par jour de ventilation mécanique)

**Rupture** de pente à partir de  $t_{VAP}$   
(pas de rupture pour les témoins)

$c$  : différence des pentes avant-après

Erreur additive

### □ Propriétés du modèle :

- Prise en compte des prélèvements après la PAVM
- Modélisation **conjointe** sur les deux sites de prélèvements → coévolution des microbiotes
- Comparer l'évolution entre les cas et les témoins sur l'ensemble des paramètres du modèle **séparément**

# FLOW CHART DE L'ETUDE

153 patients inclus

exclusions secondaires  
- n = 34 durée de VM < 3 js  
- n = 33 défaut de conservation des échantillons

n = 86 cohorte cas/témoins

n = 61 contrôles potentiels

n = 25 PAVM confirmées

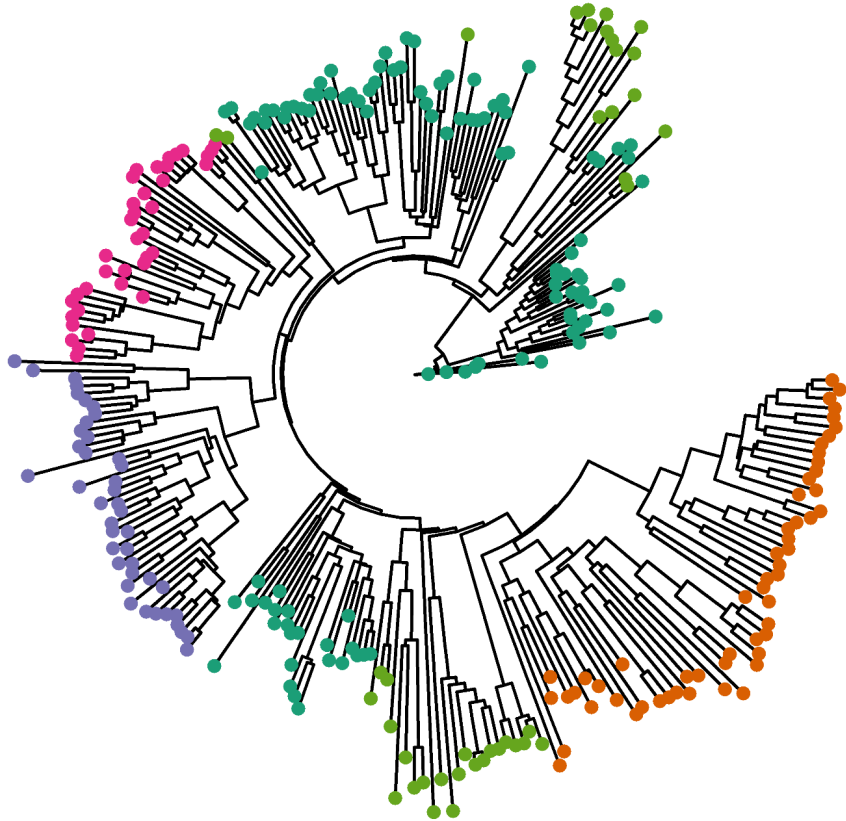
- n = 4 absence de prélèvements à JPAVM  
- n = 2 défaut de conservation des échantillons

n = 19 contrôles appariés

n = 19 PAVM confirmées

		Echantillon total (N = 86) N (%) ou médiane (Q1-Q3)	Patients PAVM (N = 19) N (%) ou médiane (Q1-Q3)	Contrôles (N = 19) N (%) ou médiane (Q1-Q3)	p* Wilcoxon Fisher	ou
<b>Sexe</b>	<b>F</b>	<b>34 (40)</b>	<b>4 (21)</b>	<b>5 (26)</b>	<b>1</b>	
	M	52 (60)	15 (79)	14 (74)		
<b>Age (an)</b>		<b>68 (58-76)</b>	<b>67 (58-72.5)</b>	<b>72 (61-75.5)</b>	<b>0.39</b>	
<b>Tabagisme</b>	non	43 (50)	6 (32)	7 (37)	0.85	
	actif	25 (29)	6 (32)	7 (37)		
	sevré	18 (21)	7 (37)	5 (26)		
<b>BPCO</b>		<b>21 (24)</b>	<b>7 (37)</b>	<b>8 (42)</b>	<b>1</b>	
Antibiothérapie dans les 6 mois		26 (30)	10 (53)	5 (26)		
Immunodépression		23 (27)	8 (42)	5 (26)	0.14	
<b>Motif d'admission</b>	<b>PAC</b>	<b>50 (58)</b>	<b>13 (68)</b>	<b>13 (68)</b>	<b>1</b>	
	IRA	40 (47)	12 (63)	11 (58)	1	
	OAP	6 (7)	0 (0)	3 (16)	0.23	
	Coma	14 (16)	3 (16)	3 (16)	1	
	Choc septique	36 (42)	8 (42)	12 (63)	0.33	
	Choc cardiogénique	3 (3.5)	0 (0)	0 (0)	1	
	Choc hémorragique	6 (7)	2 (11)	0 (0)	0.49	
	ACR	5 (5.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	1	
SAPSII à l'entrée		61.5 (51.5-66)	62 (50.25-71.5)	56.5 (50.5-63.5)	0.56	
<b>Complications durant le séjour</b>	<b>SDRA</b>	<b>21 (24)</b>	<b>8 (42)</b>	<b>7 (37)</b>	<b>1</b>	
	PAVM	19 (22)	19 (100)	0 (0)	-	
	<b>Infection extra-pulmonaire documentée</b>	<b>33 (38)</b>	<b>4 (21)</b>	<b>5 (26)</b>	<b>1</b>	
<b>Durée de ventilation mécanique (j)</b>		<b>9 (7-17)</b>	<b>18 (13.5-25)</b>	<b>18 (10-34)</b>	<b>0.70</b>	
<b>Décès en réanimation</b>		18 (21)	4 (21)	6 (32)	0.71	

# ARBRE PHYLOGENETIQUE

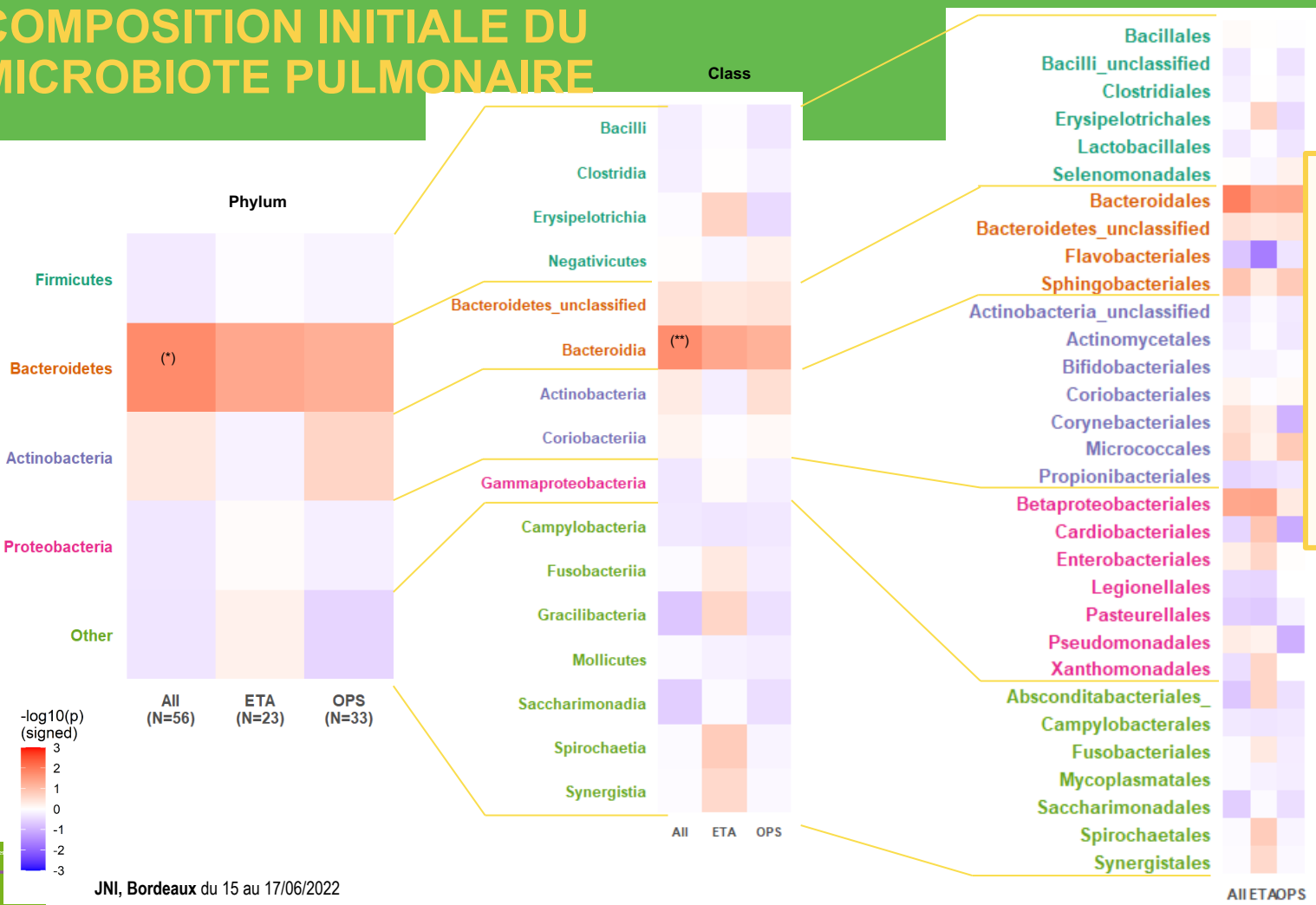


- ☐ 19 patients PAVM et 19 contrôles appariés
- ☐ 281 taxa identifiés dans 293 échantillons
- ☐ 40 TN
- ☐ Firmicutes phylum majoritaire (38%)

- Firmicutes (N=107)
- Bacteroidetes (N=55)
- Actinobacteria (N=42)
- Proteobacteria (N=37)
- Other (N=40)



# COMPOSITION INITIALE DU MICROBIOTE PULMONAIRE



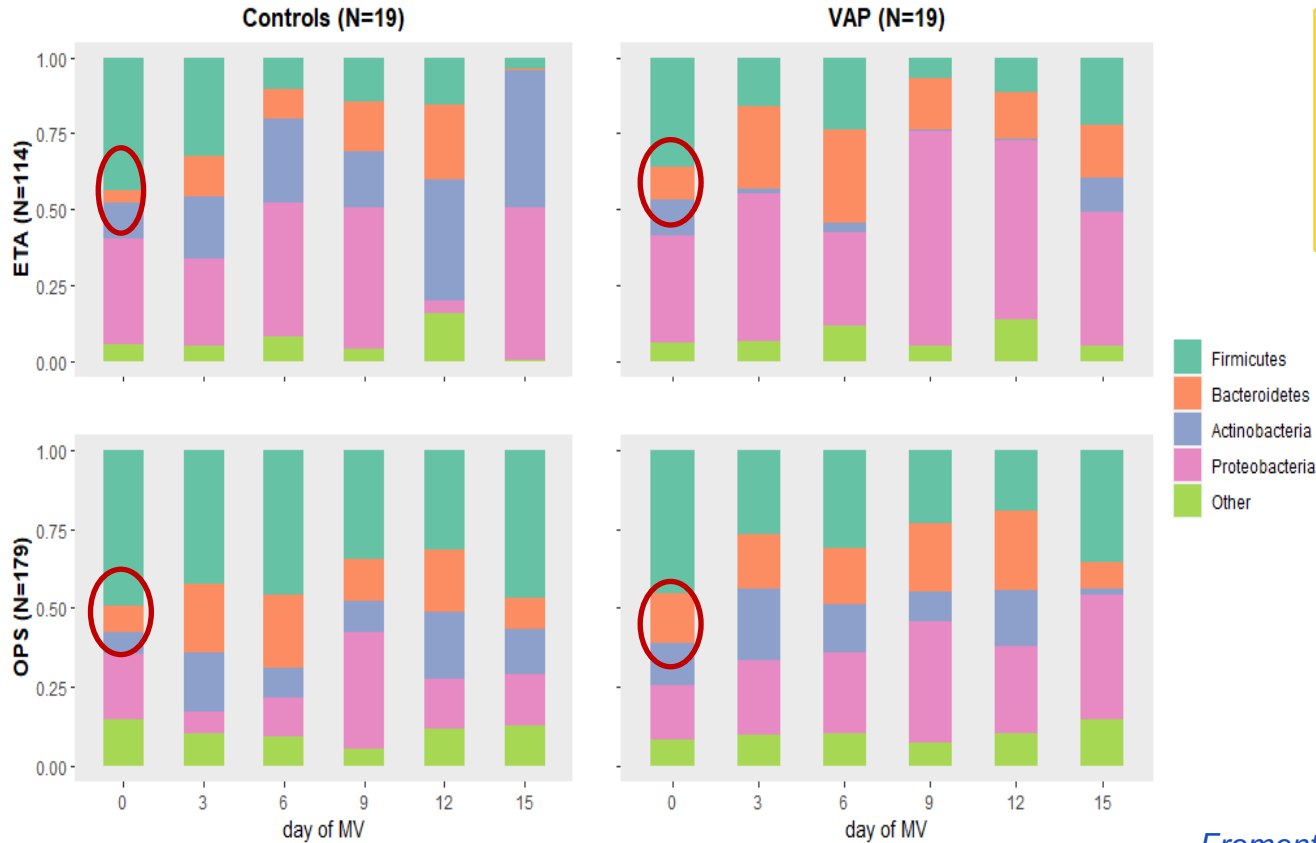
Microbiote respiratoire des patients PAVM à J0 contient plus de

- *Bacteroidetes* (p=0,017) et
- *Bacteroidia* (p=0,018)

\* p= 0,017

\* p= 0,018

# EVOLUTION DYNAMIQUE DES MICROBIOMES PULMONAIRE ET OROPHARYNGE



Dans les aspirations trachéales

- ↓ *Firmicutes*
- ↑ *Proteobacteria*

Dans les écouvillons oropharyngés PAVM

- ↓ *Firmicutes* plus rapide

Plus de *Bacteroidetes* à J0 chez les patients PAVM ( $p=0,02$ )

# COEVOLUTION DES MICROBIOTES PULMONAIRES ET PHARYNGES

		OPS		ETA		correlation OPS/ETA	
		est. (IC95%)	p	est. (IC95%)	p	est. (IC95%)	p
Shannon's H'	a	0.76 (0.64;0.88)	<0,001	0.39 (0.23;0.55)	<0,001	0.68 (0.23;1)	0.003
	b	-0.026 (-0.037;-0.015)	<0,001	-0.015(-0.026;-0.0042)	0.006	0.87 (0.42;1)	<0,001
	c	-0.018 (-0.069;0.033)	0.49	0.033 (-0.022;0.088)	0.24		
<i>Bacilli</i>	a	-2 (-2.5;-1.4)	<0,001	-1.7 (-2.4;-0.98)	<0,001	1 (0.63;1)	<0,001
	b	-0.028 (-0.087;0.031)	0.35	-0.19 (-0.25;-0.13)	<0,001	0.91 (0.77;1)	<0,001
	c	-0.2 (-0.44;0.035)	0.096	-0.013 (-0.31;0.28)	0.93		
<i>Bacteroidia</i>	a	-2.5 (-3.1;-2)	<0,001	-3.6 (-4.4;-2.9)	<0,001	0.68 (0.25;1)	0.002
	b	-0.014 (-0.059;0.031)	0.54	0.027 (-0.028;0.082)	0.33	0.99 (0.94;1)	<0,001
	c	-0.077 (-0.29;0.14)	0.48	-0.29 (-0.56;-0.016)	0.038		

- Baisse significative de l'indice de Shannon's H'
- Pas d'évolution significative pour les *Bacteroidia*
- Baisse significative des *Bacilli* au niveau pulmonaire

**Corrélation fortement positive entre l'évolution des microbiotes pulmonaires et oropharynges concernant la diversité, l'abondance relative des *Bacilli* et des *Bacteroidia***

# IMPACT DE LA PAVM SUR L'EVOLUTION DES MICROBIOTES OROPHARYNGE ET PULMONAIRE

		Coefficient	est (95%CI)	P
<b>Shannon's H'</b>	<b>OPS</b>	<i>a</i>	0.093 (-0.12;0.31)	0.4
		<i>b</i>	0.012 (-0.0096;0.034)	0.28
	<b>ETA</b>	<i>a</i>	0.043 (-0.25;0.34)	0.77
		<i>b</i>	<b>0.021 (0.0014;0.041)</b>	<b>0.036</b>
<b><i>Bacilli</i></b>	<b>OPS</b>	<i>a</i>	-0.8 (-1.6;0.023)	0.057
		<i>b</i>	<b>-0.092 (-0.18;0)</b>	<b>0.049</b>
	<b>ETA</b>	<i>a</i>	-0.35 (-1.7;0.96)	0.6
		<i>b</i>	0.0014 (-0.11;0.12)	0.98
<b><i>Bacteroidia</i></b>	<b>OPS</b>	<i>a</i>	0.65 (-0.37;1.7)	0.21
		<i>b</i>	0.073 (-0.013;0.16)	0.097
	<b>ETA</b>	<i>a</i>	0.91 (-0.42;2.2)	0.18
		<i>b</i>	<b>0.13 (0.016;0.24)</b>	<b>0.025</b>

Baisse moins rapide de de la diversité  $\alpha$  dans les ETA des patients ventilés.

L'abondance relative (AR) des *Bacilli* dans l'oropharynx ↓ de 9% supplémentaires par jour de VM chez les patients PAVM (p= 0,049)

L'AR des *Bacteroidia* dans les poumons ↑ de 14% supplémentaires par jour de VM chez les patients PAVM (p=0,025)

# CONCLUSIONS

- ❑ **Microbiote pulmonaire dysbiotique ventilation mécanique et PAVM**
  - ↓ des *Firmicutes* ↑ des *Bacteroidetes* et ↑ des *Proteobacteria*
- ❑ **Facteur prédictif précoce de survenue de PAVM**
  - Abondance relative des *Bacteroidetes* à J0 plus importante en cas de PAVM
- ❑ **2 marqueurs de dysbiose dynamiques prédictifs de PAVM**
  - Baisse des *Bacilli* plus rapide dans l'oropharynx
  - Augmentation des *Bacteroidia* dans le microbiote pulmonaire


# DISCUSSION ET PERSPECTIVES

## ❑ Un microbiote dysbiotique

- en accord avec données existantes

*Emonet et al, Intensive Care Med 2019; 45:1082–1092*

*Dickson RP et al, mBio 2015; 8:e02287-16.*

-  Rôle direct dans la PAVM ? Marqueur de dysbiose générale?
- Rôle de l'antibiothérapie ?

## ❑ Marqueurs prédictifs de PAVM

- Nouveau marqueur de dysbiose statique
- Moins de *Bacilli* à J0 déjà décrit dans l'oropharynx des PAVM

*Emonet et al, Intensive Care Med 2019; 45:1082–1092*

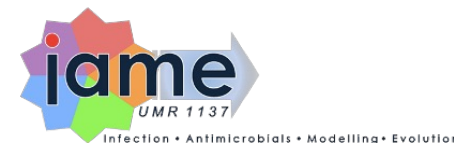
## ■ 2 marqueurs dynamiques de dysbiose prédictifs de PAVM

- ↑ des *Bacteroidia* au niveau pulmonaire  dysbiose et gut lung axis ?

# REMERCIEMENTS



Les membres de IAME



Equipe de microbiologie de l'hôpital Louis Mourier

Pr Jerome Legoff et Madame Severine Mercier



Plateforme Technologique de l'Institut de Recherche Saint Louis (IRSL)

Société de Pathologie Infectieuse de langue Française (SPILF)



Société de Réanimation de langue Française (SRLF) et MSD

European Society of intensive care medicine (ESICM)

