

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Génétique, Génomique, Bioinformatique

Par

Morgane GÉLIN

Identification de facteurs génétiques impliqués dans les infections bactériennes sévères chez les enfants, par analyse d'exome.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 08/10/2026

Unité de recherche : Centre de recherche translationnelle en transplantation et immunologie, CR2TI, UMR 1064

Rapporteurs avant soutenance :

Capucine PICARD PU-PH, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP
Eric JEZIORSKI PU-PH, CHU de Montpellier

Composition du Jury :

Président :	Christèle GRAS-LEGUEN	PU-PH, CHU de Nantes
Examineurs :	David BOUTBOUL	PU-PH, Hôpital Cochin – Port Royal, APHP
Dir. de thèse :	Nicolas VINCE	CRCN, CR2TI, Nantes Université
Co-dir. de thèse :	Élise LAUNAY	PU-PH, CHU de Nantes

Titre : Identification de facteurs génétiques impliqués dans les infections bactériennes sévères chez les enfants, par analyse d'exome.

Mots clés : Infections bactériennes sévères, séquençage d'exome entier, erreurs innées de l'immunité.

Résumé : Les infections bactériennes sévères ayant eu une IBS, et chez 36% des individus (IBS) telles que les infections invasives à pneumocoque et à méningocoque (IIM) ont un impact majeur sur la morbidité et mortalité pédiatrique dans le monde. Des facteurs génétiques sont impliqués dans la variabilité inter-individuelle à développer des IBS. Notre objectif était d'identifier des facteurs génétiques impliqués dans la survenue d'IBS chez les enfants, par une analyse d'exome entier. Nous avons séquencé l'exome de 92 enfants ayant eu des infections particulièrement sévères à pneumocoque (N=36) ou à méningocoque (N=56). Nous avons ainsi identifié des variations génétiques rares et possiblement délétères dans des gènes associés aux erreurs innées de l'immunité (EII) chez 46% des enfants

à contrôler, soulignant la complexité d'analyse des données de séquençage à haut débit et la probable pénétrance incomplète dans les EII. Nous avons également mis en évidence un enrichissement de variations génétiques dans les systèmes du complément et de la coagulation chez les enfants ayant eu une IIM renforçant les connaissances actuelles sur l'implication de ces systèmes dans les IBS. L'intégration des analyses génétiques à la pratique clinique et l'amélioration des connaissances sur l'impact de la génétique sur le développement des IBS permettrait d'améliorer leur prise en charge, leur prévention, et à terme, leur pronostic.

Title: Identification of genetic factors implicated in severe bacterial infections in children, by whole-exome sequencing analysis.

Keywords: Severe bacterial infections, whole-exome sequencing, inborn errors of immunity.

Abstract: Severe bacterial infections (SBI), such as invasive pneumococcal and meningococcal diseases, have a major impact on worldwide pediatric morbidity and mortality. Genetic factors are implicated in individual variability to develop an SBI. Our objective was to identify genetic factors implicated in SBI susceptibility or severity in children, by whole-exome analysis.

We sequenced the exome of 92 children who had severe forms of invasive pneumococcal disease (N=36) or invasive meningococcal disease (N=56). We identified rare and possibly disease-causing genetic variations in genes associated with inborn errors of immunity (IEI) in 46% of children who had SBI, and 36% of control individuals.

This emphasizes the challenges in interpreting high-throughput sequencing data and the possible implication of incomplete penetrance in IEI. We have also detected an enrichment in possibly disease-causing genetic variations in the complement and coagulation systems in children who had an invasive meningococcal disease, reinforcing current knowledge of the implication of these systems in SBI.

Integration of genetic analyses in clinical practice, and improvement of our knowledge of the impact of genetic on SBI development would improve quality of care provided to these patients along with the prevention of these infections, and in the end improve their prognosis.