THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Immunologie

Par
Monika MYKHAYLYSHYN

Etude de l'hétérogénéité des macrophages et des monocytes dans la maladie de Crohn

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 14 décembre 2026
Unité de recherche : Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie Transnationnelle (CR2TI)
INSERM UMR1064 - CHU NANTES - Hôtel Dieu, 30 Bd Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 01

Rapporteurs avant soutenance :

Dr. Aymeric SILVIN - Chargé de Recherche, UCL Cancer Institute, University College of London (Londres)
Pr. Pauline RIVIERE - Chargée de Recherche INSERM, PU-PH, CHU de Bordeaux, Immunoconcept, Université de Bordeaux (Bordeaux)

Composition du Jury :

Présidente :	Pr. Pauline RIVIERE	Chargée de Recherche INSERM, PU-PH, CHU de Bordeaux, Immunoconcept, Université de Bordeaux (Bordeaux)
Examinateurs :	Dr. Aymeric SILVIN	Chargé de Recherche, UCL Cancer Institute, University College of London (Londres)
	Pr. Pauline RIVIERE	Chargée de Recherche INSERM, PU-PH, CHU de Bordeaux, Immunoconcept, Université de Bordeaux (Bordeaux)
	Dr. Mathilde POHIN	Chargée de Recherche INSERM, Immunoconcept, Université de Bordeaux (Bordeaux)
	Pr. Gilles BOSCHETTI	PU-PH, Hospices civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1 (Lyon)
	Dr. Aurélie MOREAU	Chargée de Recherche INSERM, CR2TI, Nantes Université (Nantes)
	Pr. Jérôme MARTIN	Chargé de Recherche, PU-PH, CR2TI, Nantes Université (Nantes)

COLLEGE ED
DOCTORAL BIOLOGIE
PAYS DE LA LOIRE SANTE

Nantes Université

Titre : Etude de l'hétérogénéité des macrophages et monocytes dans la Maladie de Crohn

Mots clés : monocyte, maladie de Crohn, résistance anti-TNF, IFNγ, dérégulation métabolique

Résumé : La Maladie de Crohn est une pathologie invalidante nécessitant des traitements lourds. Bien que les anti-TNF constituent le traitement de référence, l'échec thérapeutique chez près d'un patient sur deux témoigne d'une forte hétérogénéité moléculaire interindividuelle et de l'existence de voies d'échappement inflammatoires, qu'il est essentiel d'identifier.

L'analyse en cellule unique (scRNA-seq) de tissus iléaux inflammés a permis de cartographier l'hétérogénéité cellulaire des monocytes et macrophages. Nous avons identifié un pathotype monocytaire distinct, dominant les formes réfractaires : les monocytes inflammatoires associés à l'IFNγ (IFIM). Définis par la combinaison des signatures NF-κB et IFNγ, ces IFIM sécrètent des ligands participant à la destruction de la barrière épithéliale.

L'enrichissement basal en IFIM constitue un biomarqueur prédictif de l'échec aux anti-TNF ainsi que de la sévérité des récidives post-opératoires. Sur le plan fonctionnel, les IFIM reposent sur l'activation de la voie JAK-STAT, ainsi que sur un métabolisme détourné vers une forte glycolyse anaérobie couplée à la production de ROS. Leur induction peut toutefois être bloquée *in vitro* et *ex vivo* par un inhibiteur de la voie JAK-STAT.

Ainsi, l'inflammation associée à l'IFIM constitue un mécanisme clé de la résistance aux anti-TNF dans la maladie de Crohn. Ces découvertes posent les bases d'une stratification moléculaire des patients, dans l'optique d'une médecine de précision guidée par le mécanisme biologique plutôt qu'une démarche empirique.

Title: Deciphering monocyte and macrophage heterogeneity in Crohn's Disease

Keywords: monocyte, Crohn's disease, anti-TNF resistance, IFNγ, metabolic dysregulation

Abstract: Crohn's disease is a debilitating disease, requiring aggressive therapeutic interventions. Although anti-TNF immunotherapy remains the gold standard treatment, therapeutic failure in nearly half of the patients highlights interindividual molecular heterogeneity and underscores the presence of alternative inflammatory pathways, which are essential to identify.

Through single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) of inflamed ileal tissues, we mapped the molecular heterogeneity of monocytes and macrophages. This revealed a novel monocyte pathotype predominant in treatment-refractory disease: IFNγ-associated inflammatory monocytes (IFIMs). Characterized by the combination of the NF-κB and IFNγ pathways, IFIMs secrete specific ligands, driving epithelial barrier disruption.

Baseline enrichment of IFIMs constitutes a predictive biomarker for anti-TNF failure and the severity of postoperative recurrence. Functionally, IFIMs rely on the activation of the JAK-STAT pathway, with a metabolic shift toward high anaerobic glycolysis coupled with ROS production. However, their induction can be blocked *in vitro* and *ex vivo* using a JAK-STAT inhibitor.

Thus, IFIM-associated inflammation constitutes a key mechanism underlying anti-TNF resistance in Crohn's disease. These findings establish a framework for molecular patient stratification, paving the way for mechanism-driven precision medicine rather than an empirical approach.