

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale*

Par

Justine BLIN

Glucocorticoïdes et Système Nerveux Entérique : de la synthèse aux conséquences fonctionnelles

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 28 octobre 2025

Unité de recherche : INSERM UMR1235 - TENS

Rapporteurs avant soutenance :

Muriel LARAUCHE PU, University of California Los Angeles (UCLA), USA.
Nicolas CENAC DR, Inserm UMR1220, Toulouse, France.

Composition du Jury :

Président :

Examinateurs : Nicolas CENAC
Frédéric JAISSE
Muriel LARAUCHE
Hervé LEFEBVRE
Michel NEUNLIST

DR, Inserm UMR1220, Toulouse, France.
DR, Inserm UME1166, Paris, France.
PU, University of California Los Angeles (UCLA), USA.
PU-PH, Inserm UMR982, Rouen, France.
DR, Inserm UMR1235, Nantes, France.

Dir. de thèse : Kalyane BACH-NGOHOU
Co-dir. de thèse : Laetitia AYMERIC
Encadr. de thèse : Valentine MOULLE

PU-PH, Inserm UMR1235, Nantes, France.
MC, Inserm UMR1235, Nantes, France.
Post-Doc, Inserm UMR1235, Nantes, France.

Titre : Glucocorticoïdes et Système Nerveux Entérique : de la synthèse aux conséquences fonctionnelles

Mots clés : Glucocorticoïdes, système nerveux entérique, stress, inflammation.

Résumé : Les glucocorticoïdes (GC) sont des hormones stéroïdes produites par les glandes surrénales sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Ils régulent de nombreux processus physiologiques, notamment l'inflammation et le métabolisme. Outre leur production surrénalienne, une synthèse locale a été décrite dans certains tissus, en particulier l'intestin, où les cellules épithéliales contribuent à l'homéostasie. En revanche, l'action des GC sur le système nerveux entérique (SNE), acteur central de l'homéostasie digestive, ainsi que la possibilité d'une production locale par ce dernier, restent mal connues. Cette thèse visait à explorer : l'impact des GC sur les fonctions digestives en cas de dérégulation de l'axe HPA ; leur action directe sur le SNE et ses conséquences fonctionnelles ; et enfin l'existence d'une synthèse locale de GC par le SNE.

Trois approches complémentaires ont été menées. Une enquête clinique auprès de patients atteints d'insuffisance surrénalienne a mis en évidence des troubles digestifs fréquents, non rapportés jusque-là. Dans un modèle murin de stress par évitement d'eau, nous avons montré que les GC modulent le SNE et altèrent ses fonctions. Enfin, des analyses *in vitro* ont révélé que le SNE est capable de produire des GC exerçant une action locale.

Dans l'ensemble, nos résultats démontrent que les GC sont des régulateurs essentiels de l'homéostasie digestive, en modulant directement le SNE. Leur rôle pourrait contribuer aux troubles digestifs liés au stress et participer à la physiopathologie de certaines affections gastro-intestinales.

Title : Glucocorticoids and the Enteric Nervous System: From Synthesis to Functional Consequences

Keywords : Glucocorticoids, enteric nervous system, stress, inflammation.

Abstract : Glucocorticoids (GC) are steroid hormones produced by the adrenal glands under the control of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. They regulate numerous physiological processes, including inflammation and metabolism. In addition to their adrenal production, local synthesis has been reported in several tissues, particularly the intestine, where epithelial cells contribute to homeostasis. However, the effects of GC on the enteric nervous system (ENS), a key regulator of digestive homeostasis, as well as the possibility of local GC production by the ENS, remain poorly understood.

This thesis aimed to investigate: the impact of GCs on digestive functions in conditions of HPA axis dysregulation; their direct action on the ENS and its functional consequences; and

finally, the potential for local GC synthesis within the ENS.

Three complementary approaches were undertaken. A clinical survey of patients with adrenal insufficiency revealed frequent digestive disorders that had not previously been reported. Using a murine model of water avoidance stress, we demonstrated that GC modulate the ENS and alter its functions. Finally, *in vitro* analyses showed that the ENS is capable of producing GCs with local activity. Overall, our findings demonstrate that GC are essential regulators of digestive homeostasis through their direct modulation of the ENS. Their involvement may underlie stress-related digestive disorders and contribute to the pathophysiology of certain gastrointestinal diseases.