

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale*

Par

Catherine LE BERRE

**Impact des interactions Cellules Gliales Entériques – Lymphocytes T
dans la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 15 mai 2025

Unité de recherche : Inserm UMR1235 – The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders (TENS)

Rapporteurs avant soutenance :

Camille BOULAGNON-ROMBI
Jean-Marc CHATEL

PU-PH – Université de Reims Champagne-Ardenne, CHU Reims – CNRS UMR7369
DR – Université Paris-Saclay – Inrae UMR1319

Composition du Jury :

Président : **(à préciser après la soutenance)**

Examineurs :
Malvyne ROLLI-DERKINDEREN
Lucine VUITTON

DR – Nantes Université – Inserm UMR1235
PU-PH – Université de Franche-Comté, CHU Besançon – Inserm UMR1098

Dir. de thèse : Philippe NAVEILHAN
Co-dir. de thèse : Arnaud BOURREILLE

CR – Nantes Université – Inserm UMR1235
PU-PH – Nantes Université, CHU Nantes – Inserm UMR1235

Titre : Impact des interactions Cellules Gliales Entériques – Lymphocytes T dans la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn

Mots clés : Maladie de Crohn ; Chirurgie ; Plexite ; Système Nerveux Entérique ; Immunité.

Résumé : La maladie de Crohn (MC) est caractérisée par une inflammation transmurale chronique de la paroi intestinale, induisant sa destruction progressive et irréversible. Malgré les avancées thérapeutiques, plus de 50 % des patients nécessitent à terme une intervention chirurgicale. La récurrence post-opératoire (RPO) est quasiment inévitable, avec des stratégies de prévention peu efficaces. L'observation de plexites myentériques à la marge proximale de résection iléocolique a été reconnue comme un facteur de risque de RPO précoce, mais les mécanismes impliqués étaient inexplorés.

Les objectifs de cette thèse étaient de caractériser la nature des cellules en interaction dans le plexus myentérique de patients atteints de MC, d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans l'adhésion intercellulaire, et d'étudier l'impact des contacts neuro-immuns sur la production cytokinique afin d'identifier les molécules impliquées dans ces régulations.

Les lymphocytes T (LT) adhèrent préférentiellement aux cellules gliales entériques (CGE) chez les patients atteints de MC, et la sévérité des plexites est associée à la RPO. Par des expériences de co-culture, nous avons montré que cette adhésion est augmentée par l'activation des LT et l'exposition de la glie à un environnement inflammatoire via l'expression d'ICAM-1. Les deux types de LT CD4+ et CD8+ sont en contact avec les CGE dans les plexites, et ces interactions augmentent la survie des LT de manière indépendante d'ICAM-1/LFA-1. Enfin, nous avons mis en évidence le rôle potentiel de PD-L1 dans la fonctionnalité des plexites myentériques, suggérant qu'un blocage de la voie ICAM-1/LFA-1 et/ou une restauration de la boucle PD-1/PD-L1 pourraient constituer des stratégies thérapeutiques prometteuses pour prévenir ou traiter la RPO dans la MC.

Title: Impact of Enteric Glial Cells - T Lymphocytes interactions in post-operative recurrence of Crohn's disease

Keywords: Crohn's disease; Surgery; Plexitis; Enteric Nervous System; Immunity.

Abstract: Crohn's disease (CD) is characterized by chronic transmural inflammation of the intestinal wall, leading to its progressive and irreversible destruction. Despite therapeutic advances, more than 50% of patients eventually require surgical intervention. Postoperative recurrence (POR) is almost inevitable, with prevention strategies showing limited effectiveness. The observation of myenteric plexitis at the proximal margin of ileocolonic resection has been recognized as a risk factor for early POR, but the mechanisms involved remained unexplored.

The objectives of this thesis were to characterize the nature of interacting cells in the myenteric plexus of CD patients, to identify the molecular mechanisms involved in intercellular adhesion, and to study the impact of neuro-immune contacts

on cytokine production in order to identify the molecules involved in these regulations.

T lymphocytes (TL) preferentially adhere to enteric glial cells (EGC) in CD patients, and the severity of plexitis is associated with POR. Through co-culture experiments, we showed that this adhesion is increased by TL activation and exposure of glia to an inflammatory environment via ICAM-1 expression. Both CD4+ and CD8+ TL types are in contact with EGC in plexitis, and these interactions increase TL survival independently of ICAM-1/LFA-1. Finally, we highlighted the potential role of PD-L1 in the functionality of myenteric plexitis, suggesting that blocking the ICAM-1/LFA-1 pathway and/or restoring the PD-1/PD-L1 loop could constitute promising therapeutic strategies to prevent or treat POR in CD.