HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES
HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité :
Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par
Catherine LE BERRE

Rôle du système nerveux entérique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : interactions neuro-immunes, dysfonction intestinale et implications translationnelles

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 27 novembre 2026
Unité de recherche : Inserm UMR 1235 – The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders (TENS)

Rapporteurs avant soutenance :

Frank ZERBIB	PU-PU, CHU Bordeaux, Université de Bordeaux, Bordeaux
Xavier TRETON	PU-PH, Institut des MICI, Neuilly-sur-Seine
Nicolas CENAC	DR, Université Paul Sabatier, Toulouse

Composition du Jury :
Attention, en cas d'absence d'un des membres du jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (6) *(à préciser après la soutenance)*
Examinateurs :	Arnaud BOURREILLE	Professeur associé, CHU Nantes, Nantes Université, Nantes
	Frédéric CARVALHO	CR, Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand
	Philippe NAVEILHAN	CR, Nantes Université, Nantes
	Michel NEUNLIST	DR, Nantes Université, Nantes
	Malvyne ROLLI-DERKINDEREN	DR, Nantes Université, Nantes

Nantes Université

Titre : Rôle du système nerveux entérique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : interactions neuro-immunes, dysfonction intestinale et implications translationnelles.

Mots clés : Maladie de Crohn ; Rectocolite hémorragique ; Cellules gliales entériques ; Neurones entériques ; Motricité ; Barrière épithéliale intestinale.

Résumé : La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) dont les mécanismes physiopathologiques restent incomplètement élucidés. Ce document d'HDR synthétise des travaux centrés sur le rôle du système nerveux entérique (SNE), et en particulier des cellules gliales entériques (CGE), dans la physiopathologie des MICI.
Durant ma Thèse de Doctorat, des approches in vitro et l'analyse de pièces de résection de patients atteints de MC ont révélé un dialogue pathologique entre CGE et lymphocytes T au sein des ganglions myentériques, impliquant la voie d'adhésion ICAM-1/LFA-1 et la voie immunorégulatrice PD-1/PD-L1, dont le déficit d'expression gliale pourrait contribuer à la récidive post-opératoire (RPO).
Durant mon post-doctorat à Mount Sinai, New York, une analyse transcriptomique unicellulaire des CGE dans la RCH a identifié des états gliaux pathologiques, dont un sous-cluster PLCG2^{low} persistant en rémission, évoquant une reprogrammation de type microglial.
Mes projets associent trois axes translationnels (validation des interactions CGE-lymphocytes T et de la voie PD-1/PD-L1 comme cibles dans la POR ; exploration de l'impact fonctionnel des plexites sur la barrière épithéliale, la motricité et le microbiote ; étude du remodelage du SNE dans la persistance de symptômes fonctionnels malgré la rémission) à trois projets cliniques portant sur la MC sténosante du grêle, la surveillance endoscopique post-opératoire par vidéocapsule et l'histoire naturelle de la MC isolée du grêle.

Title: Role of the enteric nervous system in inflammatory bowel disease: neuro-immune interactions, intestinal dysfunction and translational implications.

Keywords: Crohn's disease; Ulcerative colitis; Enteric glial cells; Enteric neurons; Motility; Intestinal epithelial barrier.

Abstract: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are inflammatory bowel diseases (IBD) whose pathophysiological mechanisms remain incompletely understood. This HDR document synthesises research focused on the role of the enteric nervous system (ENS), and in particular enteric glial cells (EGC), in IBD pathophysiology. During my PhD, in vitro approaches and analysis of surgical resection specimens from CD patients revealed a pathological dialogue between EGC and T cells within myenteric ganglia, involving the ICAM-1/LFA-1 adhesion pathway and the PD-1/PD-L1 immunoregulatory pathway, whose reduced glial expression may contribute to postoperative recurrence (POR).
During my postdoctoral fellowship at Mount Sinai, New York, scRNA-seq analysis of EGC in UC identified pathological glial states, including a PLCG2^{low} subcluster persisting in remission, suggestive of a microglial-like reprogramming.
My projects combine three translational axes (validation of EGC-T cell interactions and the PD-1/PD-L1 pathway as therapeutic targets in POR; exploration of the functional impact of enteric plexitis on epithelial barrier, motility and microbiota; investigation of ENS remodelling in the persistence of symptoms despite remission) with three clinical studies focusing on stricturing small bowel CD, post-operative endoscopic surveillance using capsule endoscopy, and the natural history of isolated small bowel CD.