

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : CNU 44-1 Biochimie et Biologie Moléculaire

Par

**Kalyane NGOHOU - BACH**

**« Relations entre les hormones glucocorticoïdes et le système nerveux entérique »**

Travaux présentés et soutenus à Nantes le 17 septembre 2024

Unité de recherche : Unité INSERM 1235 TENS, The Enteric Nervous System in gut and brain disorders

## Rapporteurs avant soutenance :

Professeur Anne BARLIER                      Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Fac. Médecine CHU Marseille  
Professeur Vassilia THEODOROU            Professeur des Universités, INRAE Toxalim UMR 1331

## Composition du Jury :

Président : Pr Laurence DUVILLARD Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Fac. Médecine CHU Dijon

### Rapporteurs :

Pr Laurence DUVILLARD            Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Fac. Médecine CHU Dijon  
Pr Claude BENDAVID                Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Fac. Médecine CHU Rennes  
Pr Julie HERVE                        Professeur de l'Ecole Oniris VetAgroBio, Nantes

### Examineurs :

Pr Vassilia THEODOROU            Professeur des Universités, INRAE Toxalim UMR 1331  
Pr Damien MASSON                 Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Fac. Médecine CHU Nantes  
Dr Michel NEUNLIST                Directeur de Recherche INSERM, UMR 1235 TENS

**Titre :** Relations entre les hormones glucocorticoïdes et le système nerveux entérique

**Mots clés :** système nerveux entérique, hormones glucocorticoïdes, GR, stress, insuffisance surrénale

**Résumé :** Mon activité de recherche, au sein de l'unité INSERM U1235 TENS, The Enteric Nervous System in gut and brain disorders, porte sur 2 axes. Le premier a pour objectif de caractériser et de comprendre les mécanismes responsables des troubles digestifs dans des pathologies chroniques, telles que l'insuffisance surrénale (IS) ou le syndrome de l'intestin irritable (SII), impliquant les relations entre les glucocorticoïdes (GC), hormones majeures de l'axe corticotrope, et le système nerveux entérique (SNE). Le deuxième étudie la capacité des hormones GC à moduler le SNE et les fonctions digestives, notamment dans les modèles précliniques de stress psychologiques. Nous avons montré, à travers une étude clinique, que des patients insuffisants surrénaliens présentaient des troubles du transit et des douleurs abdominales similaires à ceux souffrant du SII (Quénéhervé 2021), et, sur modèle animal de stress par évitement de l'eau, que l'augmentation de l'activité motrice colique sous l'effet du stress était liée à une activation des neurones cholinergiques du plexus myentérique, en partie sous le contrôle des

récepteurs GR aux glucocorticoïdes (Blin 2023). Ces deux études suggèrent de façon indirecte qu'il existe bien un lien étroit entre les glucocorticoïdes et le système nerveux entérique. Les projets de recherche de notre équipe s'attachent à déterminer, d'une part les effets des glucocorticoïdes sur les neurones entériques, et d'autre part si le SNE lui-même serait capable de synthèse extra-surrénalienne des glucocorticoïdes. Concernant la partie plus clinique, nous souhaitons déterminer si le type d'insuffisance surrénale et les troubles digestifs associés pourraient être liés à un profil compositionnel ou fonctionnel particulier du microbiote intestinal, l'objectif à terme étant d'identifier des métabolites permettant de moduler les altérations de la barrière épithéliale intestinale ou de la motricité intestinale en lien avec les pathologies associées aux GC afin de trouver une approche thérapeutique permettant d'améliorer la qualité de vie digestive de ces patients.

**Title :** Relationship between glucocorticoid hormones and enteric nervous system

**Keywords :** enteric nervous system, glucocorticoid, GR, stress, adrenal insufficiency

**Abstract :** My research activity within INSERM Unit 1235 TENS, The Enteric Nervous System in gut and brain disorders, focuses on 2 areas. The first aims to characterize and understand the mechanisms responsible for digestive disorders in chronic pathologies such as adrenal insufficiency (AI) or irritable bowel syndrome (IBS), involving the relationships between glucocorticoids (GC), major hormones of the corticotropic axis, and the enteric nervous system (ENS). The second studies the ability of GC hormones to modulate the ENS and digestive functions, particularly in preclinical models of psychological stress. In a clinical study, we showed that patients with adrenal insufficiency had transit disorders and abdominal pain similar to those suffering from IBS (Quénéhervé 2021), and, in an animal model of water avoidance stress, that the increase in colonic motor activity under stress was linked to activation of cholinergic neurons in the myenteric plexus and partly under the control of GR glucocorticoid receptors (Blin 2023).

These two studies indirectly suggest that there is a close link between glucocorticoids and the enteric nervous system. Our team's research projects focus on determining the effects of glucocorticoids on enteric neurons and whether the ENS itself is able of extra-adrenal synthesis of glucocorticoids. With regard to the more clinical aspect, we wish to determine whether the type of adrenal insufficiency and associated digestive disorders could be linked to a particular compositional or functional profile of the intestinal microbiota, the ultimate aim being to identify metabolites that could modulate alterations in the intestinal epithelial barrier or intestinal motricity in relation to pathologies associated with GCs, in order to find a therapeutic approach to improve the digestive quality of life of these patients.