

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Monsieur Kshitij JADHAV

Titulaire d'un Master « In Pharmacology » de l'Université de Mumbai, Inde

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Docteur ès Neurosciences (PhD)
des Universités de Lausanne et Genève, sa thèse intitulée :

In the search for the vulnerability to lose control: The Stress deceleration theory

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Benjamin BOUTREL

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 25 octobre 2019 à 16h00

à la salle Christian Müller, Hôpital de Cery, Route de Cery, 1008 Prilly

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

In the search for the vulnerability to lose control: The Stress deceleration theory

La consommation d'alcool est l'une des principales causes de mortalité et de maladies dans le monde, alors que seule une minorité d'habitues développe un trouble persistant de consommation excessive. Longtemps la recherche fondamentale a favorisé une approche centrée sur des réponses pharmacologiques globales, sans prendre en compte la nature idiosyncratique de la maladie. Nous avons choisi de développer un modèle préclinique fondé sur les vulnérabilités interindividuelles en nous inspirant des critères diagnostiques utilisés en médecine. Nous avons confirmé que parmi les rats, comme pour les humains, seul un petit nombre d'individus présentait le risque de perdre le contrôle sur sa consommation d'alcool. Dans un deuxième temps, nous avons émis l'hypothèse puis démontré que cette vulnérabilité accrue était liée à des modifications du microbiote intestinal et des adaptations concomitantes de la signalisation cellulaire cérébrale. Dans un troisième temps, nous avons démontré que de jeunes rats exposés à un stress chronique modéré non seulement manifestaient des comportements désinhibés, hyperactifs, impulsifs et inattentifs coïncidant avec une altération irréversible des neurones du réseau corticolimbique, mais également avec une réponse neuroinflammatoire significative dans le cortex préfrontal et une adaptation du microbiote intestinal. En outre, nous avons établi le lien entre ces adaptations physiologiques et une perte de contrôle sur la consommation d'alcool, mais aussi pour le sucre et la cocaïne.

Dans son ensemble, cette thèse discute de l'impact du stress juvénile sur la reprogrammation neurodéveloppementale chez les adolescents et propose une «théorie de la décélération induite par le stress» selon laquelle les réactions centrales et périphériques au stress environnemental déclencheraient une charge allostatique contribuant à un arrêt fonctionnel du développement cérébral chez les adolescents (i.e immaturité du cerveau). En conclusion, nous suggérons que ce phénotype juvénile irréversible induit par le stress, composé de sensibilisation émotionnelle et d'immaturité cognitive, confère une vulnérabilité de perdre le contrôle vis-à-vis de prises de décision rationnelles, et augmente potentiellement le risque de développer un trouble addictif.