

Ecole doctorale de Neurosciences  
des Universités de Lausanne et Genève

## Soutenance de thèse

### **Léa AESCHLIMANN**

Titulaire d'un Master ès Sciences en biologie médicale  
de l'Université de Lausanne

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

### **Composition du microbiote intestinal : un marqueur biologique de la vulnérabilité au développement d'un trouble lié à la consommation d'alcool**

**Directeur·trice de thèse :**  
Monsieur le Docteur Benjamin BOUTREL

Cette soutenance aura lieu le

**Jeudi 19 décembre 2024 à 15h00**

à l'Auditoire Aloïse Corbaz, Hôpital de Cery, route de Cery, 1008 Prilly

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt  
Ecole doctorale de Neurosciences

*Composition du microbiote intestinal : un marqueur biologique de la vulnérabilité au développement d'un trouble lié à la consommation d'alcool*

Les troubles liés à la consommation d'alcool (TCA) figurent parmi les principales causes de mortalité et de morbidité mondiales, bien que seul un sous-groupe d'individus développe une consommation compulsive. Les traitements pharmacologiques actuels, souvent insuffisants, ciblent surtout les stades avancés des TCA. Une alternative prometteuse réside dans l'identification précoce des individus vulnérables grâce à des biomarqueurs, permettant de prévenir la progression vers une addiction chronique. Des recherches récentes soulignent l'importance de l'axe intestin-cerveau et de la neuroinflammation dans la vulnérabilité à la consommation compulsive, notamment après un stress chronique à l'adolescence. Cette période de neuroplasticité accrue constitue une phase critique où la plasticité cérébrale et microbienne convergent, permettant aux facteurs de stress d'altérer les trajectoires de développement cérébral. Nous avons postulé que le stress adolescent, via les altérations du microbiote intestinal, induit un état inflammatoire faible mais durable, compromettant la maturation des régions cérébrales responsables du contrôle des impulsions et de la régulation émotionnelle, augmentant ainsi la vulnérabilité aux TCA. En utilisant deux modèles animaux — le stress modéré imprévisible à l'adolescence et un modèle préclinique conforme aux critères DSM-5 pour détecter la vulnérabilité aux TCA — nous avons testé si le stress module le microbiote intestinal et active les voies neuroinflammatoires, amplifiant ainsi cette vulnérabilité.

Nos résultats montrent que les rats stressés présentent des comportements désinhibés, impulsifs et analogues à l'addiction, associés à des modifications significatives du microbiote intestinal et à des réponses immunitaires persistantes, notamment dans le cortex cingulaire antérieur. En périphérie, le RANTES (CCL5) a émergé comme un marqueur clé de la dysrégulation neuroimmune. Pour valider ces résultats et établir des preuves causales, nous avons exploré deux interventions thérapeutiques : la transplantation de microbiote fécal (TMF) pour rétablir l'équilibre microbien et réduire les comportements liés à l'addiction, et le SB3CT, un inhibiteur sélectif de la MMP-9, pour prévenir les altérations neuroimmunes et comportementales liées au stress. La TMF a restauré l'homéostasie microbienne et atténué les réponses inflammatoires, tandis que le SB3CT a réduit les comportements impulsifs et désinhibés ainsi que les altérations neuroimmunes. Ces résultats démontrent de manière que la dysrégulation neuroimmune constitue un mécanisme central dans les altérations comportementales induites par le stress.