

**Nom et Prénom : LAAZIZ ABDERAHIM**

**Date de soutenance : 11/10/2022**

**Directeur de Thèse : MESFIOUI ABDELHALEM**

**Sujet de Thèse :**

**Pathogénicité du stress chronique dans un modèle de dépression chez le rat (Simulation de Stress Chronique par Dexaméthasone) : Dimorphisme Sexuel, Effet de l'Age, Chronicité des symptômes et Vulnérabilité à l'Alcool**

**Résumé :**

stress, en tant que menace compromettant l'équilibre homéostatique, a depuis toujours été un défi qui met à l'épreuve toutes les stratégies innées et/ou acquises imprimées dans l'archive évolutif d'un organisme tout au long de son histoire d'échange vis-à-vis les adversités de la nature. La réponse au stress en tant que tel est donc une nécessité primordiale à la vie elle-même. A grande échelle, chez l'Homme, l'exposition au stress n'est pas sans coût. Chroniquement survécu, le stress psychologique est un facteur de détérioration qui pourrait altérer plusieurs fonctions et structures et devient par conséquent responsable d'une myriade de maladies à la fois somatiques et mentales. La dépression, première cause de morbidité mondiale en 2030 selon les prévisions, est l'une des fameuses conséquences du stress. Les données actuelles cliniques et précliniques s'entendent pour confirmer que l'exposition au stress de façons chronique finit par l'émergence du trouble de phénotype dépressif. Plusieurs facteurs influent cette liaison de causalité. L'âge, le sexe, et la nature de stress sont les agents les plus documentés.

Emanant de ce cadre notionnel, nous voulions étudier l'effet d'une exposition au stress chronique sur le profil dépressif et comorbidités associées induits, savoir l'intensité des symptômes en comparaison avec un modèle typique de dépression, mesurer leur chronicité, et évaluer la vulnérabilité à l'alcool. Pour ce faire, une simulation de stress par Glucocorticoïde injecté chroniquement chez des rats Wistar a été adoptée. L'âge d'application du stress et le sexe étaient des facteurs de variabilité qui varient le degré de la vulnérabilité à l'effet du stress.

L'exposition chronique aux hormones de stress a créé (1) un état de phénotype dépressif, (2) qui est plus robuste qu'un modèle typique de stress (UCMS modèle), (3) qui persiste dans le temps (chronicité de la dépression), (4) plus marqué lorsque le stress est précoce (effet de l'âge), (5) plus prononcé chez les femelles que les males (effet du sexe), et (6) qui favorise la vulnérabilité à l'alcool.

Mots clés : stress, Dexaméthasone, sexe, âge, modèle de dépression, profil anxio-dépressif, vulnérabilité à l'alcool

**Abstract:**

stress, as a threat to homeostatic balance, has always been a challenge that tests all the innate and/or acquired strategies imprinted in the evolutionary archive of an organism throughout its history of exchange with the adversities of nature. The response to stress as such is therefore a primordial necessity for life itself. On a large scale, in humans, exposure to stress is not without cost. Chronically survived, psychological stress is a deteriorating factor that could alter many functions and structures and therefore becomes responsible for a myriad of both somatic and mental illnesses. Depression, predicted to be the leading cause of morbidity worldwide by 2030, is one of the famous consequences of stress. Current clinical and preclinical evidence confirms that exposure to chronic stress leads to the emergence of the depressive phenotype disorder. Several factors influence this causal link. Age, gender, and nature of stress are the most documented agents.

Emanating from this notional framework, we wanted to study the effect of chronic stress exposure on the induced depressive profile and associated comorbidities, namely the intensity of symptoms in comparison with a typical model of depression, to measure their chronicity, and to assess vulnerability to alcohol. For this purpose, a stress simulation by

chronically injected glucocorticoid in Wistar rats was adopted. The age of stress application and sex were factors of variability that varied the degree of vulnerability to the effect of stress.

Chronic exposure to stress hormones created (1) a depressive phenotype state, (2) which is more robust than a typical stress model (UCMS model), (3) which persists over time (chronicity of depression), (4) more pronounced when stress is applied early (age effect), (5) more salient in females than males (sex effect), and (6) which promotes vulnerability to alcohol.

Keywords: stress, Dexamethasone, gender, age, depression model, anxiety-depression profile, alcohol vulnerability