

## AVIS DE SOUTENANCE

M. AXEL BERNABEU présente ses travaux en soutenance le :

**Jeudi 17 décembre 2020 de 14h00 à 17h00**

**Salle de Visioconférence  
UMR 1249 INMED  
Faculté des Sciences  
Campus Luminy**

\*\*\*\*\*

163 avenue de Luminy  
13288 MARSEILLE Cedex 09

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat en Biologie santé- Neurosciences**

Titre des travaux : DIMORPHISME SEXUEL DES TRAJECTOIRES DEVELOPPEMENTALES DE LA PLASTICITE SYNAPTIQUE ENDOCANNABINOÏ DE DANS LE CORTEX PREFRONTAL DE RAT

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Unité de recherche : Institut de Neurobiologie de la Méditerranée

Directeur : Mme ANNE-LAURE PELISSIER-ALICOT, PROFESSEUR DES UNIVERSITES

Codirecteur : M. OLIVIER MANZONI, DIRECTEUR DE RECHERCHE

### Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. NICOLAS FRANCHITTO	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE TOULOUSE	Rapporteur du jury
Mme SOPHIE LAYE	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE DE BORDEAUX	Rapporteur du jury
M. CHRISTOPHE LANCON	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
M. EMMANUEL VALJENT	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE MONTPELLIER	Membre du jury
M. OLIVIER MANZONI	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Co-Directeur
Mme ANNE-LAURE PELISSIER-ALICOT	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur

**Le Doyen**



**Georges LEONETTI**

## Résumé

L'adolescence, avec le début de la puberté, est une période développementale charnière permettant la transition entre l'enfance et l'âge adulte. Durant cette période, il existe une plus grande vulnérabilité pour l'émergence de troubles neuropsychiatriques avec un dimorphisme sexuel. C'est également une importante période de maturation des circuits fronto-striato-limbiques, impliqués dans les fonctions exécutives supérieures et la régulation des émotions, suggérant ainsi la possibilité que certains mécanismes neuro-développementaux puissent contribuer à cette vulnérabilité. Cependant, l'impact de la puberté sur les trajectoires développementales neurophysiologiques liées au sexe est peu documenté. Le système endocannabinoïde (SEC), composé de neuromédiateurs lipidiques et de récepteurs spécifiques, joue un rôle majeur dans le développement et le fonctionnement du cerveau. Il participe à diverses formes de plasticité synaptique, notamment la dépression à long-terme (DLT) qui diminue l'activité des synapses glutamatergiques du cortex préfrontal (CPF), région cérébrale de maturation tardive. Le cannabis est la substance illicite la plus consommée lors de la puberté chez l'Homme. Les nombreux exo-cannabinoïdes présent dans cannabis vont usurper le fonctionnement du SEC. Les déficits cognitifs persistant associés au CPF observés chez les humains et les animaux exposés au cannabis lors de la puberté suggèrent que la maturation pubertaire du SEC est une période développementale critique. Dans ce contexte, nous avons étudié l'activité des synapses glutamatergiques du CPF et leur régulation par le SEC par des approches électrophysiologiques et pharmacologiques *ex vivo* sur un modèle de rats mâles et femelles, au stade juvénile, pubère et adulte. Nos travaux ont mis en évidence un dimorphisme sexuel des trajectoires développementales physiologiques du SEC dans le PFC. Ces résultats contribuent à la compréhension des substrats cellulaires synaptiques et des troubles comportementaux spécifiques au sexe observés après une consommation de cannabis ou exo-cannabinoïdes lors de l'adolescence.

## Abstract

Adolescence with the onset of puberty is a pivotal developmental period allowing the transition from childhood to adulthood. During this period, there is a greater vulnerability for the emergence of neuropsychiatric disorders with sexual dimorphism. It is also an important period of maturation of the fronto-striato-limbic circuits, involved in higher executive functions and the regulation of emotions, thus suggesting the possibility that certain neurodevelopmental mechanisms may contribute to this vulnerability. Notwithstanding, the impact of puberty on gender-related neurophysiological developmental trajectories is poorly documented. The endocannabinoid system (ECS), made up of lipid neurotransmitters and specific receptors, plays a major role in the development and function of the brain. It participates in various forms of synaptic plasticity, including long-term depression (DLT) which decreases the activity of glutamatergic synapses of the prefrontal cortex (CPF), a region of late maturation of the brain. Cannabis is the most widely used illicit substance during puberty in humans. The many exo-cannabinoids present in cannabis, will usurp the functioning of the SEC. The persistent cognitive deficits associated with CPF observed in humans and animals exposed to cannabis during puberty suggest that pubertal maturation of ECS is a critical developmental period. In this context, we studied the activity of the glutamatergic synapses of CPF and their regulation by the SEC by electrophysiological and pharmacological approaches *ex vivo* on a model of male and female rats, in the juvenile, pubescent and adult stage. Our work has demonstrated a sexual dimorphism of the physiological developmental trajectories of the ECS in the PFC. These results contribute to the understanding of synaptic cell substrates and gender-specific behavioral disorders observed after the consumption of cannabinoids during adolescence.