

AVIS DE SOUTENANCE

M. PIERRE CASTEL présente ses travaux en soutenance le :

Vendredi 18 décembre 2020 de 14h00 à 16h30

**Salle de Visioconférence
Rez-de-Chaussée – aile bleue
Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
Campus Santé - Timone**

27 Boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE Cedex 05

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat Environnement et santé**

Titre des travaux	: CANNABIS, OVAIRE ET REPRODUCTION. EFFET DE LA MODULATION ANTENATALE DU SYSTEME ENDOCANNABINOIDE SUR LA RESERVE OVARIENNE
Ecole doctorale	: Sciences de l'environnement (251)
Unité de recherche	: Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie marine et continentale
Directeur	: Mme BLANDINE COURBIERE, PROFESSEUR DES UNIVERSITES
Codirecteur	: Mme ANNE-LAURE PELISSIER-ALICOT, PROFESSEUR DES UNIVERSITES
Second codirecteur	: M. OLIVIER MANZONI, DIRECTEUR DE RECHERCHE

Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. PIERRE-EMMANUEL BOUET	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE ANGERS	Rapporteur du jury
Mme CATHERINE POIROT	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE SORBONNE	Rapporteur du jury
M. BEATRICE MANDON-PEPIN	CHARGE DE RECHERCHE	UNIVERSITE PARIS SACLAY	Membre du jury
M. OLIVIER MANZONI	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
Mme BLANDINE COURBIERE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur
Mme ANNE-LAURE PELISSIER-ALICOT	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Co-Directeur

Le Doyen

Georges LEONETTI

Résumé :

La plante *Cannabis sativa* L. est cultivée depuis plusieurs millénaires pour ses propriétés textiles. Certaines variétés produisent également le delta9THC, psychotrope récréatif le plus utilisé dans le monde. Les effets recherchés sont obtenus par l'action du delta9THC sur les récepteurs cérébraux du système endocannabinoïde (SEC). Le SEC, indispensable à l'homéostasie de l'organisme, est composé d'un ensemble de récepteurs, ligands endogènes et d'enzymes de son métabolisme distribués de manière ubiquitaire dans l'organisme. Chez les mammifères et l'humain, il participe à la régulation de nombreuses étapes du processus de reproduction. Le delta9THC traverse la barrière placentaire et peut se fixer sur le SEC fœtal qui apparaît précocement au cours du développement. Les milliers de cellules germinales féminines, appelées réserve ovarienne (RO), sont définitivement formées au cours de la vie fœtale, les rendant très sensibles aux altérations quantitatives ou qualitatives ultérieures. Après une latence de plusieurs décennies, seules quelques centaines chez l'humain aboutiront à une cellule mature fécondable. Ce processus, résultant d'un équilibre entre prolifération cellulaire, différenciation et apoptose, est régulé par un réseau complexe de voies de signalisation, encore incomplètement élucidé dont le SEC semble faire partie. Il n'existe pour le moment pas de donnée sur son rôle dans le développement de l'ovaire fœtal, la constitution ou le maintien de la RO. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet d'une modulation anténatale du SEC sur la RO à différents âges postnatals.

Nous avons découvert que chez le rat, l'exposition anténatale à un agoniste cannabinoïde entraînait une réduction de la RO retardée, apparaissant entre 40 et 90 jours de vie et médiée par le récepteur CB1. La RO était également supérieure, dès 40 jours de vie, lorsque les rates avaient été exposées à un agoniste inverse pour CB1. La modulation anténatale du SEC entraînait également une modification de longue durée du profil d'expression de gènes du métabolisme du SEC et de la régulation de la RO.

Mots clés : système endocannabinoïde, cannabis, reproduction, réserve ovarienne, exposition anténatale.

Abstract :

The plant *Cannabis sativa* L. has been cultivated for several millennia for its textile properties. Certain varieties are also producers of delta9THC, the most used recreational drug in the world. Psychotropic effects are obtained by the binding of delta9THC on the cerebral receptors of the endocannabinoid system (ECS). The ECS is essential for the homeostasis of the organism. It is composed of a set of at least two receptors, endogenous ligands and enzymes distributed ubiquitously. Research in the past two decades has demonstrated the strong involvement of the ECS in numerous steps of the reproductive process. Delta9THC can cross the placental barrier and bind to the fetal ECS which appears early in development. The pool of thousands of female germ cells, called the ovarian reserve (OR), is definitely established during fetal life and thus very sensitive to subsequent quantitative or qualitative alterations. Only a few hundred of human OR cells will lead to a mature, fertilizable cell after a latency of several decades. The ECS seems to be a part of the complex and incompletely elucidated network of signalling pathways regulating the balance between cell proliferation, differentiation and apoptosis required by this process. However, there is currently no data on its role in the development of the fetal ovary, the constitution or the maintain of the OR.

The objective of this work was to evaluate the effect of the antenatal modulation of the ECS on the ovarian reserve at different postnatal ages.

We found that in rats, prenatal agonism of CB1 receptor resulted in a delayed reduction in the OR, appearing between 40 and 90 days of life. OR was also higher, starting at 40 days of life after prenatal inverse agonism of CB1 receptor. In addition, antenatal modulation of the ECS resulted in long-term changes in the expression profile of genes involved in OR regulation and the ECS metabolism.

Keywords : endocannabinoid system, marijuana, reproduction, ovarian reserve, prenatal exposure.