

Cannabis et fertilité masculine

Cannabis and male fertility

Y. Alj · M. Demonlis · L. Pavili · X. Dellis · G. Joguet · J. Bangou

Reçu le 11 novembre 2009 ; accepté le 25 février 2010
© SALF et Springer-Verlag France 2010

Résumé Le cannabis est la drogue récréative la plus utilisée dans le monde. Une des inquiétudes majeures de l'exposition au cannabis concerne son effet négatif sur la fonction reproductive. La découverte du système endocannabinoïde, composé de multiples ligands endogènes lipidiques, leurs récepteurs et leurs enzymes métaboliques, a permis de mettre en évidence l'importance de la signalisation de ce système dans de multiples événements de la reproduction. Dans cet article, nous nous proposons de passer en revue la littérature sur l'impact du cannabis dans la fonction reproductive masculine. Nous aborderons les études réalisées chez l'homme et chez l'animal, et enfin nous discuterons les limites et perspectives des études envisageables pour évaluer les effets du cannabis sur la fertilité masculine.

Mots clés Cannabis · Endocannabinoïde · Reproduction · Infertilité

Abstract Cannabis is the most used recreational drug in the world. One of the major concerns of exposure to the cannabis is its negative effect on the reproductive function. The discovery of the endocannabinoid system, composed of multiple endogenous lipid ligands, their receptors and their metabolic enzymes, highlights the importance of the signaling pathways of this system in multiple events of reproduction. The objective of this study is to review the impact of the cannabis on male reproductive function. The limits and the perspective possible studies to evaluate the effects of the cannabis on

male fertility are discussed in this study on the basis of the studies carried out on men and animals.

Keywords Cannabis · Endocannabinoid · Reproduction · Infertility

Introduction

Le cannabis sous forme de marijuana ou haschisch est la drogue récréative la plus utilisée dans le monde [1]. En France, 41 % des adolescents affirment qu'ils consomment du cannabis d'une manière occasionnelle ou régulière [2]. Une des inquiétudes majeures de la consommation ou de l'exposition au cannabis concerne son potentiel effet négatif sur la fonction reproductive. Cependant, l'utilisation du cannabis ainsi que sa légalisation dans certains pays pourraient conduire les consommateurs à penser que le cannabis est sans danger pour la santé. Il est impératif que les effets du cannabis sur la fertilité masculine soient établis pour que les usagers soient informés du potentiel risque sur leur santé reproductive avant de choisir d'en consommer. L'autre raison d'étudier les effets du cannabis sur la fertilité est son utilisation actuelle en essais cliniques à visée thérapeutique, notamment pour le traitement de la sclérose en plaques [3]. En effet, la future utilisation thérapeutique pourrait impliquer les hommes en âge de procréation.

Ces dernières années ont connu une recherche abondante concernant le cannabis et ses dérivés appelés cannabinoïdes. Dans ce travail, nous passerons en revue la littérature sur l'impact du cannabis dans la fonction reproductive masculine, nous aborderons les études réalisées chez l'homme et chez l'animal, enfin nous discuterons les limites et perspectives des études envisageables pour évaluer les effets du cannabis sur la fertilité masculine. Sur le plan méthodologique, une compilation de plusieurs recherches par combinaison de mots clés, utilisant le logiciel Endnote, a permis de créer une

Y. Alj (✉) · M. Demonlis · J. Bangou
Laboratoire de biochimie-hormonologie,
CHU de Pointe-à-Pitre, BP 465,
F-97159 Pointe-à-Pitre cedex, Guadeloupe
e-mail : youssef.alj@chu-guadeloupe.fr

L. Pavili · X. Dellis · G. Joguet
Centre caribéen de médecine de la reproduction,
CHU de Pointe-à-Pitre, F-97159
Pointe-à-Pitre cedex, Guadeloupe

base de données. Cette présélection et les récentes revues anglophones au moment de la rédaction ont servi de base pour ce travail.

Système endocannabinoïde

Récepteurs cannabinoïdes

Le système endocannabinoïde régule plusieurs fonctions du corps humain, incluant la reproduction. Deux récepteurs cannabinoïdes répondant au delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (Fig. 1), la substance psychoactive majeure du cannabis [4], ont été identifiés et clonés [5]. Ces récepteurs (CBs), appelés CB1 et CB2, appartiennent à la superfamille des protéines G [6,7]. Leurs localisations et signalisations ont été étudiées [8]. Le récepteur CB1 est localisé dans les tissus nerveux [6], sa large distribution a été caractérisée dans le cerveau du rat [9] et de l'homme [10]. CB1 a été également localisé dans l'ovaire, l'endomètre, le testicule,

les canaux déférents, la vessie et d'autres tissus endocriniens et neurologiques [11]. En revanche, les récepteurs CB2 sont principalement limités aux cellules du système immunitaire [7]. Récemment, un nouveau récepteur CB3, présentant une faible homologie de séquence (10 à 15 %) avec les récepteurs classiques CB1 et CB2, a été identifié et localisé dans le cerveau [12,13].

Cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes

En 1992, un ligand endogène du récepteur CB1 a été isolé et identifié. Il s'agit de l'anandamide (N-arachidonyle éthanolamide, AEA) [14]. L'AEA est un dérivé de l'acide arachidonique. Sa structure est présentée en Fig. 1. Trois autres agonistes endogènes ont été identifiés, le 2-arachidonyle glycérol (2-AG) [15], le 2-arachidonyle glycéryl éther (noladin éther) [16] et le O-arachidonyle éthanolamide (virodhamine) [17]. Ces composants exhibent des degrés d'affinité et d'efficacité variables sur les récepteurs CB1 et CB2. L'AEA est le plus abondant dans les liquides de reproduction [18]. Les cannabinoïdes endogènes, communément appelés endocannabinoïdes, ont été impliqués dans de nombreux processus physiologiques.

Modulation du système endocannabinoïde

La signalisation du système fait actuellement l'objet d'une recherche active. Des revues récentes ont été publiées [13,19,20]. Plusieurs travaux ont porté sur la synthèse et le métabolisme des endocannabinoïdes [21,22]. Les études biochimiques ont montré que l'AEA et le 2AG sont libérés de la membrane phospholipidique neuronale sous l'action de plusieurs enzymes [23]. L'AEA est libéré par le clivage d'un précurseur phospholipidique N-arachidonyle-phosphatidyle éthanolamine (NAPE) dans un processus catalysé par une phospholipase D [24]. En revanche, le 2AG est libéré, à travers plusieurs voies incluant celle de la phospholipase C, par l'enzyme diacylglycérol lipase (DAGL). Il a été proposé que ces composants soient transportés à l'intérieur de la cellule par des transporteurs spécifiques. À l'intérieur de la cellule, les endocannabinoïdes peuvent être métabolisés par différentes voies. Des études montrent que les endocannabinoïdes sont métabolisés par des oxygénases d'acides gras [25], des lipoxygénases [22] et le cytochrome P450 [26]. La voie la mieux caractérisée est le clivage des endocannabinoïdes en acide arachidonique par l'enzyme *fatty acid amide hydrolase* (FAAH) [27]. L'AEA est le substrat principal de l'enzyme FAAH, tandis que le 2AG est clivé par une lipase spécifique appelée monoacylglycérol lipase (MAGL). La FAAH est liée à la membrane intracellulaire, tandis que la

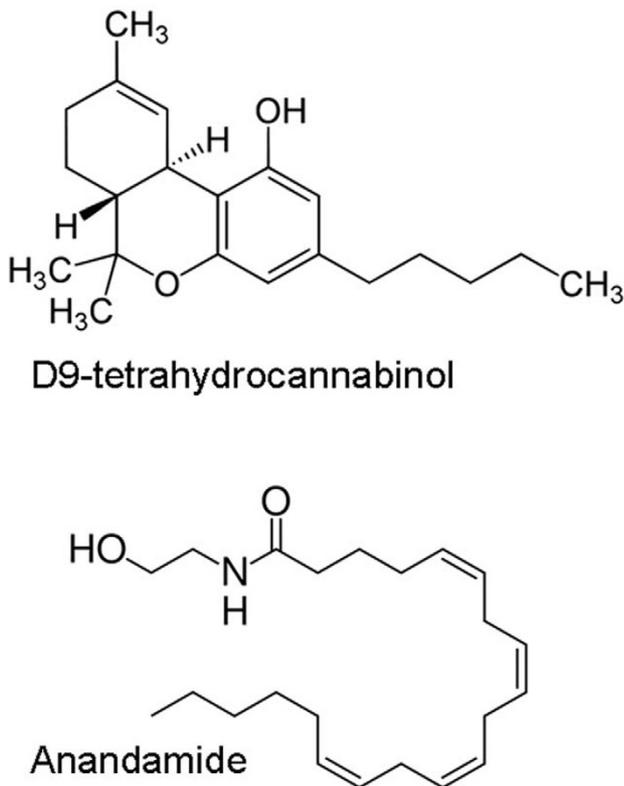


Fig. 1 Structure chimique des cannabinoïdes. En haut, le D9-tetrahydrocannabinol (THC), composé actif majeur du cannabis, représente le chef de file des ligands exogènes. En bas, l'anandamide ou arachidonyle-éthanolamide (AEA) représente les endocannabinoïdes

Tableau 1 Les principaux médiateurs du système endocannabinoïde

Abréviations	Fonction majeure
AEA	Ligand endogène active les récepteurs cannabinoïdes dans le système nerveux central et en périphérie
2AG	Ligand endogène active les récepteurs cannabinoïdes dans le système nerveux central et en périphérie
CB1	Récepteur cannabinoïde cible de l'AEA et du 2AG
CB2	Récepteur cannabinoïde cible de l'AEA et du 2AG
CB3	Encore inconnue
TRPV1	Récepteur vanilloïde cible de l'AEA
NAPE	Enzyme impliquée dans la synthèse du AEA
FAAH	Enzyme impliquée dans la dégradation de l'AEA
DAGL	Enzyme impliquée dans la synthèse du 2AG
MAGL	Enzyme impliquée dans la dégradation de l'AG

AEA : N-arachidonyl éthanolamide ou anandamide ; 2AG : 2-arachidonyl glycérol ; CB1 : récepteur cannabinoïde de type 1 ; CB2 : récepteur cannabinoïde de type 2 ; TRPV1 : récepteur vanilloïde de type 1 ou transient receptor potential vanilloid type 1 ; NAPE : N-arachidonyl-phosphatidyl éthanolamine ; FAAH : fatty acid amide hydrolase ; DAGL : diacylglycérol lipase ; MAGL : monoacylglycérol lipase.

MAGL est localisée dans le cytosol. Les médiateurs du système cannabinoïde sont résumés dans le Tableau 1. Pour une revue détaillée, voir la revue de Di Marzo [28].

Système endocannabinoïde et reproduction mâle

Les principaux effets du système endocannabinoïde sont résumés dans le Tableau 2. Pour une revue détaillée, voir Maccarrone et al. et Lewis et Maccarrone [13,19,28].

Spermatogenèse

La spermatogenèse est un processus complexe contrôlé par la FSH et la LH. D'une manière schématique, la FSH agit sur les spermatogonies et les cellules de Sertoli pour stimuler la spermatogenèse. La LH, quant à elle, agit

sur les cellules de Leydig et stimule la production de testostérone qui agit également sur les spermatogonies.

Il a été rapporté que l'AEA diminue les concentrations de LH et de testostérone chez le rat [29,30]. La FSH est une hormone glycoprotéique qui, en se liant à son récepteur, déclenche plusieurs voies de signalisation [31]. L'activation de l'AMPc, et par conséquent, l'activation de la protéine-kinase A (PKA) conduit à la stimulation de la prolifération des cellules de Sertoli. Parallèlement, l'initiation de la signalisation de la phosphatidylinositol-3-kinase par cette hormone stimule au niveau transcriptionnel l'expression du cytochrome P450-aromatase (ARO). ARO est une enzyme clé de la reproduction masculine. En effet, elle transforme irréversiblement les androgènes en estrogènes.

Les estrogènes contrôlent la spermatogenèse. Chez l'homme, elles sont principalement produites dans les cellules de Sertoli [32]. Chez les rongeurs, la FSH peut contribuer à la production des estrogènes en activant

Tableau 2 Résumé des principaux effets du système endocannabinoïde sur la fertilité mâle

Composant du système	Effets
CB1	Réduction de la mobilité et de la viabilité (par augmentation de la proportion de spermatozoïdes immobiles) Réduction de la capacité de fertilisation Inhibition de la réaction acrosomale Induction de la mort cellulaire programmée dans les cellules de Sertoli
CB2	Réduction de la mobilité (par augmentation de la population des spermatozoïdes à mobilité lente progressive)
CB3	Inconnu à ce jour
TRPV1	Induction de la mort cellulaire programmée dans les cellules de Sertoli
NAPE	Inconnu à ce jour
FAAH	Régulation de la mort cellulaire programmée dans les cellules de Sertoli

le promoteur ARO [33]. En outre, la taille testiculaire et le nombre de spermatozoïdes chez l'adulte dépendent indirectement de l'effet de la FSH sur les cellules de Sertoli ; en effet, pendant le développement périnatal, la division mitotique de ces cellules est induite par la FSH jusqu'à l'établissement de la barrière sang-testicule. Un mécanisme a été proposé pour la modulation du nombre de cellules de Sertoli par la FSH. En effet, il a été démontré que l'AEA induisait la mort cellulaire programmée (MCP) dans les cellules de Sertoli, par une voie stimulée par le récepteur vanilloïde de type 1 appelé *transient receptor potential vanilloid* (TRPV1) et inhibé par les récepteurs CB2 [34]. La FSH inhibe d'une manière concentration-dépendante la MCP induite par l'AEA, en stimulant l'expression de la FAAH [35]. Aucun des autres endocannabinoïdes n'est modifié par la FSH, démontrant ainsi que la FAAH est une cible spécifique de la FSH dans les cellules de Sertoli. Plus récemment, il a été montré qu'aussi bien la PKA que l'ARO sont impliquées dans la modulation de signalisation de la FAAH par la FSH (Tableau 3). En particulier, en utilisant des inhibiteurs enzymatiques spécifiques, il a été démontré que la voie de la PKA agit directement sur l'activité de la FAAH, par phosphorylation des facteurs de transcriptions qui, en retour, activent cette enzyme. Inversement, la voie de signalisation d'ARO augmente l'expression de FAAH au niveau transcription et traduction [35]. Ces résultats sont en accord avec la présence d'un élément de réponse aux estrogènes (ERE) dans le promoteur murin FAAH [36], et corroborent l'hypothèse de l'existence d'un lien étroit entre les endocannabinoïdes et les hormones sexuelles dans la reproduction chez le mâle.

Propriétés des spermatozoïdes

Chez les mammifères, les spermatozoïdes sont équipés d'un système endocannabinoïde fonctionnel. La présence de ligands endogènes dans les fluides reproducteurs [18]

et de récepteurs cannabinoïdes dans les spermatozoïdes [37] suggère la possibilité de modulation par les cannabinoïdes de la fonction du spermatozoïde durant la fécondation. La capacitation et la réaction acrosomique sont des processus importants dans la capacité de fécondation du spermatozoïde [13]. Il a été montré que l'AEA, naturellement présent, inhibe la mobilité ainsi que la réaction acrosomique via CB1 dans les spermatozoïdes de mammifères [13,38,39]. En outre, l'utilisation de souris invalidées pour le gène *CB1* a montré que l'inhibition de la mobilité via CB1 est localisée dans l'épididyme [40]. La mobilité spermatique est dépendante de l'adénosine triphosphate (ATP) produite dans les mitochondries lors de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative. Rossato et al. ont montré que l'activation de récepteurs CB1 par l'AEA diminue la mobilité des spermatozoïdes humains. Cette action de l'AEA est dépendante de la réduction de l'activité mitochondriale des spermatozoïdes [39]. Le groupe de Lewis a observé que la réduction de la fonction mitochondriale est le reflet d'un potentiel membranaire altéré associé à une réduction de la mobilité [41]. Il en résulte une diminution de la synthèse d'ATP expliquant la diminution de la mobilité des spermatozoïdes. La perturbation du potentiel membranaire mitochondrial peut affecter d'autres fonctions cellulaires incluant les voies de signalisation et de transport membranaire, lesquelles peuvent être déterminantes pour la régulation de la réaction acrosomique [42].

Plus récemment, il a été montré que le récepteur CB2 régule la mobilité des spermatozoïdes humains d'une manière différente de celle du récepteur CB1. Les agonistes CB1 augmentent la proportion de spermatozoïdes immobiles, tandis que les agonistes CB2 augmentent la proportion de spermatozoïdes ayant une mobilité lente ou faiblement progressive [30].

Récemment, Gervasi et al. rapportent le rôle clé de l'AEA via CB1 dans l'interaction entre le spermatozoïde et l'oviducte [43]. La FAAH, enzyme principale de

Tableau 3 Les voies de signalisations de la régulation de la FAAH par la FSH dans les cellules de Sertoli

Voie	Protéine-kinase A (PKA)	Aromatase (ARO)
Signal	Liaison de la FSH à son récepteur	
Médiateur	AMPC	Phosphatidylinositol-3-kinase
Effets	Activation de la PKA Phosphorylation des facteurs de transcription	Transformation des androgènes en estrogènes
Cibles	Promoteur faah faah	Promoteur faah via les éléments de réponses aux estrogènes (ERE)
Effet sur la FAAH	Augmentation de l'expression et de l'activité de la FAAH	

dégradation de l'AEA, jouerait un rôle clé. En effet, l'inactivation du gène *FAAH* compromet la capacité de fertilisation des spermatozoïdes chez la souris [44].

Effet du cannabis sur les hormones et la fertilité

Étude chez l'homme

Park et al. [1] et Wang et al. [45] rapportent le faible nombre d'études réalisées pour évaluer les effets du cannabis sur la reproduction masculine.

Chez les fumeurs de cannabis, la concentration sérique de l'hormone lutéinisante, ou *luteinizing hormone* (LH), est diminuée, comparée aux concentrations sériques de témoins non fumeurs [46]. L'utilisation chronique de marijuana est associée à des concentrations diminuées de testostérone [46]. Hembree et al. [47] rapportent que fumer 8 à 20 cigarettes de cannabis par jour est associée à une diminution significative de la concentration des spermatozoïdes, précédée d'une diminution des pourcentages de mobilité et de formes morphologiques normales des spermatozoïdes. Les diminutions rapportées de testostérone [46], de la production et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que l'augmentation du pourcentage de formes anormales des spermatozoïdes [47] ont été contredites plus tard par des études plus larges, réalisées chez de grands consommateurs de cannabis, où aucune différence significative en testostérone n'a été constatée entre l'inclusion et trois semaines de consommation journalière de cannabis [48]. D'une façon plus cohérente, une diminution de la concentration spermatique a été associée à une consommation chronique à forte dose [46,47].

Whan et al. soulignent que les résultats de ces études sont controversés. Ils constatent que les premières études sur les effets du cannabis sur la reproduction masculine portent sur des échantillons de petite taille et utilisent des technologies basiques [49].

Étude chez l'animal

Plusieurs études ont démontré des actions du THC sur la sécrétion de la LH et de la FSH au niveau hypothalamique, avec un effet d'inhibition sur la fonction gonadique du rat [50,51]. L'atteinte du fonctionnement des gonades est observée d'une manière constante. Une diminution significative de la concentration en testostérone a été détectée après l'administration de doses de THC chez le singe [52,53]. Des doses aiguës ou chroniques de THC induisent une diminution significative de la formation de la testostérone par les microsomes testiculaires du rat [54,55] et la diminution du poids du testicule [55]. Il a été suggéré que la synthèse de la

testostérone peut être le résultat de l'effet des THC sur la région hypothalamohypophysaire, induisant une réduction du cytochrome P-450 microsomal des cellules interstitielles, enzyme nécessaire à la synthèse de la testostérone [55]. L'administration de gonadotrophines à des rats traités par le THC est capable de restaurer le poids testiculaire, l'activité microsomale P-450 et l'activité de la gammaglutamyl transpeptidase. Les études *in vitro* ont montré que les cannabinoïdes inhibaient la synthèse des protéines, des acides nucléiques et le métabolisme du glucose dans les testicules de rat [56,57]. Cette réduction des concentrations de testostérone peut expliquer les résultats des études démontrant la réduction du comportement copulatoire par le THC chez les rats mâles [58,59].

Les cannabinoïdes peuvent diminuer la capacité de fertilisation du sperme d'oursin [60]. Chez les rongeurs, de fortes doses de THC induisent une légère augmentation des anomalies morphologiques du sperme. De plus, chez la souris mâle, l'exposition à long terme perturbe la spermatogenèse et induit des aberrations morphologiques des spermatozoïdes [61].

Étude *in vitro*

Des études *in vitro* sur les effets du ligand exogène, THC, sur la mobilité et le métabolisme des spermatozoïdes d'homme, de souris, de lapin [62] et de taureau [63] ont conduit à des résultats variables. Cependant, pour la plupart de ces études, seules des mesures en microscopie optique étaient disponibles pour l'étude de la mobilité des spermatozoïdes [47]. L'analyse assistée par ordinateur (*computer-assisted semen analysis*, CASA) permet l'analyse automatique de la qualité de mouvement des spermatozoïdes, plusieurs paramètres de la mobilité sont évalués, notamment le pourcentage de la mobilité progressive, la vitesse en ligne droite, la vitesse moyenne, la vitesse curvilinéaire et l'amplitude de déplacement latéral de la tête [64].

Whan et al. ont étudié quantitativement par la méthode CASA les effets induits par le THC sur la mobilité spermatique ainsi que les effets du THC sur la réaction acrosomique [49]. Ces paramètres sont de bons marqueurs pronostiques de la fertilité masculine [65].

Perspectives

Introduction

Pour mettre en évidence les corrélations entre un facteur de risque tel qu'une consommation de cannabis et un état de santé tel que la fertilité, nous disposons classiquement de deux approches : une étude cas-témoins ou une étude de cohorte.

Difficultés

Ces études peuvent s'avérer de faible puissance pour déceler un risque faible. La relation n'est pas simple à observer en raison de l'existence de difficultés portant sur le recrutement de la population à étudier, la mesure de l'exposition et la mesure de l'effet pathologique. Les facteurs de confusion et l'éthique sont également à prendre en compte dans ces analyses. Pour une revue détaillée de la liaison générale entre un facteur de risque et une pathologie, voir Cordier et Perry [66,67].

Lors du recrutement, l'usage du cannabis pouvant être, selon les circonstances, banalisé ou dissimulé, la fiabilité de l'interrogatoire est limitée. En outre, le caractère illégal du cannabis pourrait constituer une difficulté pour recruter une population de taille suffisante. Les écueils rencontrés lors de l'évaluation de l'exposition sont liés à la subjectivité de l'interrogatoire. Si on retient le nombre de « joints » comme critère d'évaluation de la consommation de cannabis, on est confronté à des imprécisions. En effet, la concentration en THC d'un joint peut être très variable d'une préparation à l'autre. Le mode et l'efficacité de l'inhalation sont également variables d'un individu à l'autre. La biodisponibilité finale dépend donc de plusieurs facteurs.

Concernant la précision de l'évaluation et l'estimation de l'exposition individuelle au cannabis, ce sont des paramètres déterminants de la puissance des études épidémiologiques portant sur les effets du cannabis. Le cannabis est une drogue qui s'élimine lentement de l'organisme. En effet, le THC est liposoluble et se fixe dans les graisses. Sa demi-vie d'élimination est de quatre jours environ. Dans le cadre d'un test urinaire, la durée de détection du THC dépendra de la fréquence de consommation. Chez les usagers chroniques, l'excrétion du THC et de ses métabolites est d'un mois environ et peut aller à plus de deux mois après la dernière consommation. Lors d'une prise isolée ou d'un usage occasionnel, le temps d'excrétion urinaire dure habituellement trois à cinq jours [68]. Un dépistage urinaire positif ne signifie pas que la substance psychotrope soit encore présente dans le sang. En effet, la limite de détection du THC dans le sang est d'environ dix heures après l'exposition. En revanche, les cheveux peuvent s'imprégner pendant plusieurs mois, voire des années [69]. Le dosage du THC dans les cheveux présente un intérêt dans le cas d'une consommation régulière.

La mesure de l'effet pathologique est délicate. En effet, l'infertilité est une pathologie hétérogène, et l'imputabilité de la maladie au cannabis peut être difficile à évaluer. Il est également intéressant d'analyser les effets précoces de l'exposition au cannabis, en particulier la diminution de la mobilité spermatique. Néanmoins, ils peuvent n'être que transitoires, sans réelle atteinte de la fertilité. La diminution de la spermatogenèse pourrait être difficile à évaluer compte tenu de sa durée de 74 jours. Il est plausible qu'elle ne soit altérée qu'après une forte exposition chronique.

D'autres limites sont inhérentes aux techniques d'évaluation des indicateurs de fertilité. C'est ainsi que le spermogramme conventionnel en microscopie optique reste un examen opérateur dépendant, de faible précision et ne permettant pas de déceler de faibles variations des paramètres spermatiques.

Le passage des études *in vitro* à des études chez l'homme comporte un volet éthique qu'il ne faut pas négliger. La présence de récepteurs cannabinoïdes dans les spermatozoïdes [37] et l'étude *in vitro* de Whan et al. [49] suggèrent la possibilité de modulation par le cannabis de la fonction des spermatozoïdes humains lors de la fécondation, notamment de leur mobilité. Des études *in vivo* permettraient de déterminer si les doses de cannabis habituellement utilisées, à titre récréatif ou médical, ont un effet significatif sur ces fonctions. Ces recherches ne peuvent être envisagées sans l'accord d'un comité d'éthique.

L'un des facteurs de confusion les plus classiques est le tabac [66], en particulier dans l'étude du lien entre la consommation du cannabis et la fertilité. Il n'est pas toujours possible d'ajuster complètement sur le tabac, surtout s'il a un impact plus important sur la fertilité que le cannabis, et des variations fines du risque lié au cannabis peuvent être masquées par des facteurs de confusion puissants tels que le tabac et l'obésité. Une alternative pour s'affranchir de l'effet d'un facteur de confusion comme le tabac serait de se restreindre lors du recrutement aux non-fumeurs de tabac, mais en pratique, les consommateurs de cannabis sont souvent des fumeurs de tabac. En outre, le cannabis est souvent inhalé avec le tabac.

On voit donc que, dans la conduite d'enquêtes épidémiologiques, un grand nombre de limites vont avoir tendance à diminuer la force de l'association étudiée. Dans ce contexte, la mise en évidence d'un risque faible ou dilué par le tabac, par exemple, nécessite de grands effectifs. Compte tenu des difficultés de recrutement d'une population exposée au cannabis, on peut comprendre qu'il soit encore plus difficile de recruter une population exposée au cannabis, mais non au tabac. Il n'est possible de rassembler de tels effectifs qu'avec des études multicentriques [66].

Conclusion

Dans cette revue, nous avons résumé le système endocannabinoïde et son implication dans la reproduction mâle. Nous avons passé en revue la littérature sur l'impact du cannabis dans la fonction reproductive masculine, abordé les études réalisées chez l'homme et chez l'animal, et enfin discuté des études envisageables pour évaluer les effets du cannabis sur la fertilité masculine.

Une enquête épidémiologique chez l'homme reste difficile à mener dans le contexte du cannabis. En revanche, les études biochimiques sur la signalisation du système endocannabinoïde ont permis d'identifier des éléments clés du système modulant de multiples événements, tels que la vitalité, la mobilité, la capacitation et la réaction acrosomale des spermatozoïdes. L'AEA et son enzyme hydrolytique FAAH jouent un rôle clé et peuvent être des cibles pour le développement de futures thérapeutiques [70].

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

- Park B, McPartland JM, Glass M (2004) Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70:189–97
- Davitian C, Uzan M, Tigaizin A, et al (2006) Consommation maternelle de cannabis et retard de croissance intra-utérin. *Gynecol Obstet Fertil* 34:632–7
- Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al (2003) Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 362:1517–26
- Gaoni Y, Mechoulam R (1971) The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc* 93:217–24
- Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG (1998) Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth* 81:77–84
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561–4
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365:61–5
- McAllister SD, Glass M (2002) CB(1) and CB(2) receptor-mediated signalling: a focus on endocannabinoids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66:161–71
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, et al (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1932–6
- Glass M, Dragunow M, Faull RL (1997) Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77:299–318
- McPartland JM, Pruitt PL (1999) Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Altern Ther Health Med* 5:57–62
- Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, et al (2008) GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2699–704
- Maccarrone M (2009) Endocannabinoids: friends and foes of reproduction. *Prog Lipid Res* 48:344–54
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946–9
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50:83–90
- Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, et al (2001) 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:3662–5
- Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, et al (2002) Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 301:1020–4
- Schuel H, Burkman LJ, Lippes J, et al (2002) N-Acylethanolamines in human reproductive fluids. *Chem Phys Lipids* 121:211–27
- Maccarrone M (2009) Endocannabinoids and reproductive endocrinology. *Curr Opin Investig Drugs* 10:305–10
- Di Marzo V (2008) Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov* 7:438–55
- Lynskey M, Hall W (2000) The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction* 95:1621–30
- Sugiura T, Kobayashi Y, Oka S, Waku K (2002) Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66:173–92
- Fride E (2002) Endocannabinoids in the central nervous system—an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66:221–33
- Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, et al (1994) Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 372:686–91
- Kozak KR, Rowlinson SW, Marnett LJ (2000) Oxygenation of the endocannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, to glyceryl prostaglandins by cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 275:33744–9
- Bornheim LM, Kim KY, Chen B, Correia MA (1995) Microsomal cytochrome P450-mediated liver and brain anandamide metabolism. *Biochem Pharmacol* 50:677–86
- Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, Maccarrone M (2008) Interplay between endocannabinoids, steroids and cytokines in the control of human reproduction. *J Neuroendocrinol* 20 Suppl 1:82–9
- Lewis SE, Maccarrone M (2009) Endocannabinoids, sperm biology and human fertility. *Pharmacol Res* 60:126–31
- Wenger T, Toth BE, Juaneda C, et al (1999) The effects of cannabinoids on the regulation of reproduction. *Life Sci* 65:695–701
- Agirregoitia E, Carracedo A, Subiran N, et al (2009) The CB(2) cannabinoid receptor regulates human sperm cell motility. *Fertil Steril*
- Walker WH, Cheng J (2005) FSH and testosterone signaling in Sertoli cells. *Reproduction* 130:15–28
- Pentikainen V, Erkkila K, Suomalainen L, et al (2000) Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2057–67
- McDonald CA, Millena AC, Reddy S, et al (2006) Follicle-stimulating hormone-induced aromatase in immature rat Sertoli cells requires an active phosphatidylinositol 3-kinase pathway and is inhibited via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Mol Endocrinol* 20:608–18
- Maccarrone M, Cecconi S, Rossi G, et al (2003) Anandamide activity and degradation are regulated by early postnatal aging and follicle-stimulating hormone in mouse Sertoli cells. *Endocrinology* 144:20–8
- Rossi G, Gasperi V, Paro R, et al (2007) Follicle-stimulating hormone activates fatty acid amide hydrolase by protein kinase A and aromatase-dependent pathways in mouse primary Sertoli cells. *Endocrinology* 148:1431–9
- Puffenbarger RA (2005) Molecular biology of the enzymes that degrade endocannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4:625–31
- Chang MC, Berkery D, Schuel R, et al (1993) Evidence for a cannabinoid receptor in sea urchin sperm and its role in blockade of the acrosome reaction. *Mol Reprod Dev* 36:507–16
- Maccarrone M, Barboni B, Paradisi A, et al (2005) Characterization of the endocannabinoid system in boar spermatozoa and

- implications for sperm capacitation and acrosome reaction. *J Cell Sci* 118:4393–404
39. Rossato M, Ion Popa F, Ferigo M, et al (2005) Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab* 90:984–91
 40. Ricci G, Cacciola G, Altucci L, et al (2007) Endocannabinoid control of sperm motility: the role of epididymus. *Gen Comp Endocrinol* 153:320–2
 41. O'Connell M, McClure N, Powell LA, et al (2003) Differences in mitochondrial and nuclear DNA status of high-density and low-density sperm fractions after density centrifugation preparation. *Fertil Steril* 79 Suppl 1:754–62
 42. Sarafian TA, Kouyoumjian S, Khoshaghideh F, et al (2003) Delta-9-tetrahydrocannabinol disrupts mitochondrial function and cell energetics. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284: L298–L306
 43. Gervasi MG, Rapanelli M, Ribeiro ML, et al (2009) The endocannabinoid system in bull sperm and bovine oviductal epithelium: role of anandamide in sperm-oviduct interaction. *Reproduction* 137:403–14
 44. Sun X, Wang H, Okabe M, et al (2009) Genetic loss of Faah compromises male fertility in mice. *Biol Reprod* 80:235–42
 45. Wang H, Dey SK, Maccarrone M (2006) Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr Rev* 27:427–48
 46. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G (1974) Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med* 290:872–4
 47. Hembree WC, 3rd, Nahas GG, Zeidenberg P, Huang HF (1978) Changes in human spermatozoa associated with high dose marijuana smoking. *Adv Biosci* 22–3:429–39
 48. Mendelson JH, Kuehnle J, Ellingboe J, Babor TF (1974) Plasma testosterone levels before, during and after chronic marijuana smoking. *N Engl J Med* 291:1051–5
 49. Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE (2006) Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 85:653–60
 50. Wenger T, Rettori V, Snyder GD, et al (1987) Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in adult male rats. *Neuroendocrinology* 46:488–93
 51. Ayalon D, Nir I, Cordova T, et al (1977) Acute effect of delta-1-tetrahydrocannabinol on the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in the rat. *Neuroendocrinology* 23:31–42
 52. Besch NF, Smith CG, Besch PK, Kaufman RH (1977) The effect of marijuana (delta-9-tetrahydrocannabinol) on the secretion of luteinizing hormone in the ovariectomized rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 128:635–24
 53. Smith CG, Besch NF, Smith RG, Besch PK (1979) Effect of tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary axis in the ovariectomized rhesus monkey. *Fertil Steril* 31:335–9
 54. List A, Nazar B, Nyquist S, Harclerode J (1977) The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the metabolism of gonadal steroids in the rat. *Drug Metab Dispos* 5:268–72
 55. Harclerode J, Nyquist SE, Nazar B, Lowe D (1978) Effects of cannabis on sex hormones and testicular enzymes of the rodent. *Adv Biosci* 22–3:395–405
 56. Jakubovic A, McGeer EG, McGeer PL (1979) Effects of cannabinoids on testosterone and protein synthesis in rat testis Leydig cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 15:41–50
 57. Husain S, Lame M, De Boer B (1979) Rat testicular tissue glucose metabolism in the presence of delta-9-tetrahydrocannabinol. *Proc West Pharmacol Soc* 22:355–8
 58. Merari A, Barak A, Plaves M (1973) Effects of 1(2)-tetrahydrocannabinol copulation in the male rat. *Psychopharmacologia* 28:243–6
 59. Corcoran ME, Amit Z, Malsbury CW, Daykin S (1974) Reduction in copulatory behavior of male rats following hashish injections. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 7:779–82
 60. Schuel H, Chang MC, Berkery D, et al (1991) Cannabinoids inhibit fertilization in sea urchins by reducing the fertilizing capacity of sperm. *Pharmacol Biochem Behav* 40:609–15
 61. Zimmerman AM, Zimmerman S, Raj AY (1978) Effects of cannabinoids on spermatogenesis in mice. *Adv Biosci* 22–3:407–18
 62. Perez LE, Smith CG, Asch RH (1981) delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits fructose utilization and motility in human, rhesus monkey and rabbit sperm in vitro. *Fertil Steril* 35:703–5
 63. Shahar A, Bino T (1974) In vitro effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on bull sperm. *Biochem Pharmacol* 23:1341–2
 64. WHO (1999) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge (UK)
 65. Donnelly ET, Lewis SE, McNally JA, Thompson W (1998) In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome. *Fertil Steril* 70:305–14
 66. Cordier S (1995) Environnement et santé une relation difficile à étudier. *Actualité et dossier en santé publique* 13:3–6
 67. Perry MJ (2008) Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update* 14:233–42
 68. Grotenhermen F (2003) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 42:327–60
 69. Mura P (2000) La recherche et le dosage des cannabinoïdes pourquoi et comment ? *Rev Fr Lab* 322:31–3
 70. Battista N, Rapino C, Di Tommaso M, et al (2008) Regulation of male fertility by the endocannabinoid system. *Mol Cell Endocrinol* 286:S17–S23