



Fanny Zufferey¹, Nicolas Donzé¹, Michel F. Rossier¹

Cannabinoïdes et fertilité

Qui dit cannabinoïdes, pense THC! De nombreuses recherches se sont concentrées sur les effets de cette drogue sur la santé. En plus de ses effets psychotropes et physiologiques sur l'organisme, beaucoup d'études semblent démontrer des conséquences délétères du cannabis sur la fertilité touchant autant la femme que l'homme. Le THC est un agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes (CB), naturellement stimulés par des lipides endogènes: les endocannabinoïdes. Ces molécules jouent un rôle important dans la régulation de nombreux aspects de la fertilité.

Le cannabis est la drogue illicite la plus utilisée au monde [1]. Composé de plus de 400 substances chimiques, 60 sont des cannabinoïdes. Parmi les cannabinoïdes, nous pouvons distinguer le cannabidiol, non psychoactif, et le cannabinoïde psychoactif, comme le THC (Δ -9-tétrahydrocannabinol) [1]. Grâce à l'identification des récepteurs au cannabis et celle des substances endogènes qui s'y lient, le mécanisme d'action ainsi que la toxicité et les effets secondaires du cannabis ont pu être mieux compris. Outre ses effets bénéfiques attribués au cannabidiol et utilisés depuis très longtemps pour soigner des symptômes tels que les convulsions, l'épilepsie ou les rhumatismes, le cannabis, via le cannabinoïde, est surtout connu pour ses effets cognitifs néfastes pour l'homme [1]. Parmi les nombreuses études investiguant les effets du THC sur la santé, beaucoup de recherches se sont focalisées sur les conséquences du cannabis sur la fertilité.

Cannabis et fertilité

Chez la femme, le THC contenu dans le cannabis perturbe le cycle menstruel en diminuant ou augmentant, suivant le stade du cycle, le niveau d'hormone lutéinisante (LH) produite par l'hypophyse [2]. Le THC inhibe l'ovulation en réduisant l'hormone folliculostimulante (FSH) plasmatique, ce qui provoque une diminution de progestérone et d'œstrogènes dans les cellules de la granulosa ovarienne [2,3]. La sécrétion de prolactine s'en trouve également inhibée. Pendant la grossesse,

la consommation de cannabis accroît le risque de fausses couches, restreint la croissance intra-utérine du fœtus et augmente l'incidence de prématurité [3].

Chez l'homme, le THC diminue la production hypophysaire de LH et, en conséquence, la production de testostérone par les cellules de Leydig, ces deux hormones jouant un rôle important dans la spermatogenèse [2]. La concentration et la mobilité des spermatozoïdes s'en trouvent ainsi réduites. Le processus de capacitation des spermatozoïdes, correspondant à la maturation fonctionnelle de ces cellules dans le tractus génital féminin, et la réaction acrosomique, intervenant lors de l'exocytose du contenu de l'acrosome au contact de la zone pellucide de l'ovocyte, sont également altérés par la consommation de cannabis [2-5].

Pour provoquer ces différents effets sur la fertilité, le THC doit se lier à des récepteurs: les récepteurs aux cannabinoïdes (CB).

Système endocannabinoïde et fertilité

Ces dernières décennies ont permis de mettre en évidence l'effet des endocannabinoïdes sur la fertilité masculine et féminine [6]. Les endocannabinoïdes sont des lipides dérivés de l'acide arachidonique dont les plus abondamment décrits sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Les endocannabinoïdes sont relâchés dans la circulation sanguine et lymphatique ou agissent de manière autocrine ou paracrine sur les récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2 (CB1 et CB2) exprimés à la surface des cellules ou, avec une plus faible affinité, sur le

récepteur vanilloïde de type 1 (TRPV1) accessible depuis le cytosol (fig. 1). Une fois dans la cellule, les endocannabinoïdes sont rapidement hydrolysés par l'enzyme FAAH (Fatty acid amide hydrolase) [3]. Le récepteur CB1 est plus abondant dans le système nerveux central, mais est aussi présent dans certains tissus périphériques comme le cœur, l'utérus, l'embryon, les testicules et le foie. Le récepteur CB2 est, quant à lui, plutôt exprimé par les astrocytes, la rate et les cellules du système immunitaire [2].

Les spermatozoïdes expriment le récepteur CB1 sur la tête et la pièce intermédiaire et possèdent tout le système biochimique nécessaire pour synthétiser, lier et dégrader l'AEA (fig. 1). En présence d'AEA, la mobilité est réduite et la capacitation ainsi que la réaction acrosomique sont inhibées [2]. L'AEA est présente dans le liquide séminal et également dans le fluide utérin. Selon Schuel et al. [7], il existe un gradient de concentration d'AEA qui diminue à mesure que le spermatozoïde avance dans le tractus féminin. Ce processus prévient ainsi une capacitation précoce du spermatozoïde qui surviendrait seulement dans l'oviducte une fois à proximité de l'ovocyte.

Les cellules de Sertoli, impliquées dans le développement des cellules germinales lors de la spermatogenèse, possèdent comme le spermatozoïde toute la machinerie nécessaire pour lier et dégrader l'AEA et ainsi prévenir l'apoptose cellulaire. Ce processus est FSH-dépendant: l'augmentation de la FSH stimule l'activité de la FAAH qui dégrade localement l'AEA [6].

Les récepteurs CB1 et CB2 sont exprimés dans l'utérus pendant la grossesse, mais seul le récepteur CB2 est

¹ Fanny Zufferey, Nicolas Donzé et Michel F. Rossier, Service de Chimie clinique et Toxicologie, Hôpital du Valais – Institut Central des Hôpitaux (ICH), Avenue du Grand-Champsec 86, 1950 Sion



exprimé dans le placenta. L'AEA et le 2-AG jouent un rôle dans le processus d'implantation de l'embryon, dans le développement fœtal et dans le développement du placenta [2,6]. En effet, Schmid et al. [8] décrivent que chez une souris portante, la concentration d'AEA est moins élevée dans le site d'implantation de l'embryon que partout ailleurs dans l'utérus, ce qui suggère qu'une haute concentration d'AEA inhiberait la prolifération trophoblastique et ainsi la formation du placenta.

En conclusion

Les cannabinoïdes endogènes et exogènes agissent sur les mêmes récepteurs. En plus d'être exprimés dans le système nerveux central, les récepteurs aux cannabinoïdes sont également présents dans le système reproducteur, et plus spécifiquement dans les spermatozoïdes, l'utérus et l'embryon. De ce fait, les endocannabinoïdes sont impliqués dans la régulation de nombreux aspects de la fertilité tels que la spermatogenèse, la fertilisation, l'implantation embryonnaire et le développement fœtal et placentaire. Leur action physiologique nécessite en outre un contrôle précis de leurs concentrations locales.

Les effets du cannabis sur la fertilité ont été largement démontrés: le THC

est un véritable perturbateur endocrinien qui inhibe l'ovulation et augmente le risque de fausses couches. Il perturbe également la spermatogenèse et la mobilité des spermatozoïdes. Il est donc crucial de mieux comprendre les effets moléculaires de l'anandamide, du 2-arachidonoylglycérol et des autres ligands du système cannabinoïde sur la fertilité afin de mieux appréhender les difficultés rencontrées par de nombreux couples en âge de procréer.

Correspondance:
Fanny.Zufferey@hopitalvs.ch

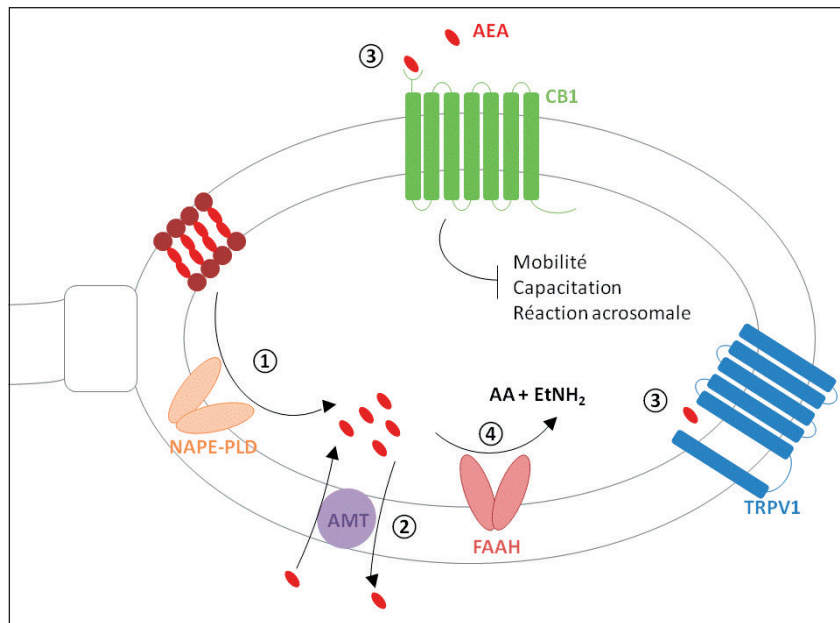


Figure 1: Système endocannabinoïde du spermatozoïde (inspiré de [2]). ① Formation de l'AEA par la N-acylphosphatidyléthanolamine phospholipase D (NAPE-PLD). ② Transport par le transporteur membranaire de l'AEA (AMT). ③ Action de l'AEA sur les récepteurs CB1 et TRPV1. ④ Hydrolyse de l'AEA par la FAAH en acide arachidonique (AA) et éthanolamine (EtNH₂).

Cannabinoïde und Fruchtbarkeit

Das bekannteste Cannabinoid ist das Tetrahydrocannabinol (THC). Die Wirkung dieser Substanz auf die Gesundheit wurde in zahlreichen Studien untersucht. Dabei wurden – ausser den kognitiven und physiologischen Auswirkungen – die negativen, Frauen ebenso wie Männer betreffenden Folgen von Cannabiskonsum auf die Fruchtbarkeit nachgewiesen. Bei Frauen beeinträchtigt THC den Menstruationszyklus und die Ovulation, indem es die Konzentrationen von LH und FSH verändert. Zudem erhöht es das Risiko von Fehl- und Frühgeburten. Bei Männern wirkt sich THC negativ auf die Spermatogenese sowie die Beweglichkeit, Kapazitation und Akrosomreaktion des Spermiums aus. THC bindet an dieselben Rezeptoren wie jene endogenen Lipide, die Endocannabinoide genannt werden und eine wichtige Rolle bei der Regulierung zahlreicher Aspekte der Fruchtbarkeit spielen.

Références

- Huestis MA. Cannabis (Marijuana) - Effects on human behavior and performance. *Forensic Sci Rev.* 2002;14:15.
- Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr Rev.* 2006;27:427–448.
- Taylor AH, Ang C, Bell SC, Konje JC. The role of the endocannabinoid system in gametogenesis, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2007;13:501–513.
- Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med.* 1974;290:872–874.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet.* 1998;352:1611–1616.
- Maccarrone M, Finazzi-Agro A. The endocannabinoid system, anandamide and the regulation of mammalian cell apoptosis. *Cell Death Differ.* 2003;10:946–955.
- Schuel H, Burkman LJ, Lippes J, Crickard K, Mahony MC, Giuffrida A et al. Evidence that anandamide-signaling regulates human sperm functions required for fertilization. *Mol Reprod Dev.* 2002b;63: 376–387.
- Schmid PC, PAria BC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Dey SK. Changes in anandamide levels in mouse uterus are associated with uterine receptivity for embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:4188–4192.

Abréviations

2-AG	2-arachidonoylglycérol
AEA	anandamide
AMT	transporteur membranaire de l'AEA
CB	cannabinoïdes
CB1	récepteur cannabinoïde de type 1
CB2	récepteur cannabinoïde de type 2
EtNH ₂	éthanolamine
FAAH	fatty acid amide hydrolase
FSH	hormone folliculostimulante
LH	hormone lutéinisante
NAPE-PLD	N-acylphosphatidyléthanolamine phospholipase D
THC	Δ-9-tétrahydrocannabinol
TRPV1	récepteur vanilloïde de type 1