

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2022 – 2023

N°88

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par ET TALII Mariam

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 NOVEMBRE 2022

**Impact du tabac et du cannabis sur la fertilité du
couple, place du conseil officinal.**

JURY :

Président :

Pr Karine MAHEO : *Professeur des Universités, Chercheur (Sciences du médicament et des autres produits de santé) à la Faculté de Pharmacie de Tours.*

Membres :

Pr Fabrice GUERIF (*directeur de thèse*) : *Professeur des Universités, Praticien Hospitalier (Médecine et Biologie de la Reproduction), Pharmacien au CHRU de Tours.*

M. Omar ALWAN : *Pharmacien responsable BPDO, Pharmacien d'officine à Tours.*

Année 2022-2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

| | | |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI | Hassan | CHIMIE PHYSIQUE |
| BOUDESOCQUE-DELAYE | Leslie | PHARMACOGNOSIE |
| BRAND | Denys | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER | Stéphane | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| CHOURPA | Igor | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| CLASTRE | Marc | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| DIMIER-POISSON | Isabelle | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MAHEO | Karine | PHYSIOLOGIE |
| MAUPOIL-DAVID | Véronique | PHARMACOLOGIE |
| MUNNIER | Émilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| VIAUD-MASSUARD | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE |

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------|----------|---|
| ANTIER | Daniel | PHARMACIE CLINIQUE |
| ARLICOT | Nicolas | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE |
| EMOND | Patrick | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE |
| GIRAudeau | Bruno | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| LANOTTE | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| POUPLARD | Claire | HEMATOLOGIE |

2 PROFESSEURS ÉMERITES

| | | |
|----------|---------|--|
| BARIN | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| THIBAULT | Gilles | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

34 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------------|----------------|--|
| ALLARD-VANNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| AUBREY | Nicolas | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| BESSON | Pierre | PHYSIOLOGIE |
| BIRER-WILLIAMS | Caroline | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BONNIER (disponibilité) | Franck | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| BORDY | Romain | PHARMACOLOGIE |
| BOUVIN-PLEY | Mélanie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT | Martine | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX | Pierre | PHARMACOLOGIE |
| DAVID | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| DELAYE | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DENEVAULT | Caroline | CHIMIE THERAPEUTIQUE |

| | | |
|-------------------|---------------|---|
| DOUZIECH-EYROLLES | Laurence | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE |
| DUMAS | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE |
| GERMON | Stéphanie | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| GLEVAREC | Gaëlle | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| HERVE-AUBERT | Katel | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| JUSTE | Matthieu | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| LAJOIE | Laurie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| LANOUE | Arnaud | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| MARC | Jillian | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES |
| MAVEL | Sylvie | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| ODIN | Audrey | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| POUPET | Cyril | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| PASQUALIN | Côme | PHARMACOLOGIE |
| PRIE | Gildas | CHIMIE ORGANIQUE |
| SOUCE | Martin | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| TAUBER | Clovis | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE |
| VELGE-ROUSSEL | Florence | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| VERCOUILLIE | Johnny | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE |
| VERGOTE | Jackie | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE |
| VIERRON | Émilie | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie |
| ZHANG | Bei-Li | PHARMACOLOGIE |

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-------------------|--------|--|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura | PHARMACIE CLINIQUE |
| FOUCAULT | Amélie | HEMATOLOGIE |
| MARLET | Julien | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

| | | |
|---------|---------|-----------------------------------|
| POUPIN | Pierre | BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE |
| RAMDANI | Yanis | IMMUNOLOGIE |
| TULOUP | Vianney | PHARMACIE CLINIQUE |

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

| | | |
|---------|--------|---------------------|
| AMRANE | Dyhia | CHIMIE ORGANIQUE |
| MEHENNI | Lyes | CHIMIE ANALYTIQUE |
| VERGER | Alexis | PHARMACIE GALENIQUE |

1 PRAG

| | | |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

1 contrat d'enseignement

| | | |
|--------------------------|---------|---------|
| GERBIER (contrat enseig) | Soledad | ANGLAIS |
|--------------------------|---------|---------|

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

| | | |
|----------|--------------|-------|
| EPARDAUD | Mathieu | INRAE |
| MEVELEC | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE | Nathalie | INRAE |



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Date : 25/11/2022

L'étudiant : Mariam ET TALII

Remerciements :

Je tiens, tout d'abord, à remercier mon directeur de thèse, Monsieur Fabrice GUERIF, de m'avoir proposé un sujet intéressant, d'avoir accepté de diriger ce travail avec beaucoup de pédagogie. Merci pour vos encouragements et pour votre implication tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Je remercie Madame Karine MAHEO d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je remercie Monsieur Omar ALWAN d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour le temps que vous avez pris à lire cette thèse.

Je remercie mon mari de m'avoir toujours soutenu, de m'avoir motivé et poussé à travailler encore plus afin de donner le meilleur de moi-même.

Je remercie mes parents et mes frères de m'avoir encouragé, soutenu et aidé durant toutes mes années d'études. Merci de m'avoir donné les meilleures conditions qui puissent exister pour que je réussisse mes études.

Enfin, je remercie toutes mes amies pour tous les merveilleux moments que nous avons passés ensemble, pour tous vos conseils et votre aide durant les études mais aussi durant l'écriture de cette thèse.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION : | 1 |
| I. LE TABAC | 3 |
| 1. INTRODUCTION | 3 |
| 2. ÉPIDÉMIOLOGIE | 4 |
| 3. COMPOSITION DU TABAC | 4 |
| 4. IMPACT DU TABAC SUR LA FERTILITE DE L'HOMME | 6 |
| 4.1. RAPPELS : FONCTIONNEMENT ET CONTROLE DU TESTICULE ET SPERMATOGENESE | 6 |
| 4.2. CONCEPTION NATURELLE | 8 |
| 4.3. CONCEPTION EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP) | 9 |
| 4.4. QUELLES HYPOTHESES ONT ETE ENONCEES POUR EXPLIQUER LA DIMINUTION DE LA FERTILITE CHEZ L'HOMME QUI FUME ? | 10 |
| 4.4.1. IMPACT HORMONAL : DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTEME HORMONAL DE REPRODUCTION | 11 |
| 4.4.2. IMPACT SUR LA SPERMATOGENESE : ALTERATION DE LA SPERMATOGENESE | 13 |
| 4.4.2.1. ALTERATION DE LA QUALITE DU SPERME | 15 |
| 4.4.2.1.1. LE LIQUIDE SEMINAL | 15 |
| 4.4.2.1.2. LES SPERMATOZOÏDES | 16 |
| 4.4.2.1.2.1. LE NOMBRE | 16 |
| 4.4.2.1.2.2. LA MOBILITE | 17 |
| 4.4.2.1.2.3. LA VITALITE | 21 |
| 4.4.2.1.2.4. LA MORPHOLOGIE DONT L'ASPECT NUCLEAIRE | 22 |
| 4.4.2.1.2.5. LA MATURATION/ FONCTIONNALITE | 28 |
| 4.4.2.1.2.6. APOPTOSE DES SPERMATOZOÏDES | 30 |
| 5. IMPACT DU TABAC SUR LA FERTILITE DE LA FEMME | 33 |
| 5.1. RAPPELS – LE CYCLE MENSTRUEL : CYCLE OVARIEN ET UTERIN | 33 |
| 5.2. CONCEPTION NATURELLE : | 41 |
| 5.3. CONCEPTION EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP) : | 42 |
| 5.4. EXPLICATIONS : LE TABAC ET SES CONSEQUENCES SUR LA FERTILITE FEMININE | 44 |
| 5.4.1. IMPACT DU TABAC SUR LES OVAIRES | 44 |
| 5.4.1.1. ALTERATION DE LA FOLLICULOGENESE | 44 |
| 5.4.1.1.1. LES FOLLICULES | 44 |
| 5.4.1.1.1.1. ALTERATION DE LA CROISSANCE DES FOLLICULES | 46 |
| 5.4.1.1.1.2. DIMINUTION DU NOMBRE DE FOLLICULES OVARIENS | 46 |
| 5.4.1.1.1.3. ALTERATION DE LA MORPHOLOGIE DES FOLLICULES | 47 |
| 5.4.1.2. ALTERATION DE L'OVOGENESE | 47 |
| 5.4.1.2.1. LES OVOCYTES | 47 |
| 5.4.1.2.1.1. LE NOMBRE : DIMINUTION DE LA RESERVE OVARIENNE | 48 |
| 5.4.1.2.1.2. LE DEVELOPPEMENT | 51 |
| 5.4.1.2.1.3. LA MORPHOLOGIE OVOCYTAIRE | 51 |
| 5.4.1.2.1.4. LA MATURATION OVOCYTAIRE | 53 |
| 5.4.1.3. ALTERATION DE L'OVULATION | 53 |
| 5.4.2. IMPACT DU TABAC SUR LES TROMPES DE FALLOPE | 53 |
| 5.4.2.1. DIMINUTION DE LA CAPTATION DE L'OVOCYTE PAR LA TROMPE DE FALLOPE | 54 |
| 5.4.2.2. DIMINUTION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE DES CILS PRESENTS DANS LES TROMPES | 55 |
| 5.4.2.2.1. DIMINUTION DU NOMBRE DE CILS | 55 |
| 5.4.2.2.2. DIMINUTION DE LA FREQUENCE DE BATTEMENTS DES CILS | 55 |

| | | |
|----------|--|----|
| 5.4.2.3. | DIMINUTION DE LA CONTRACTION DES MUSCLES DE LA TROMPE | 56 |
| 5.4.2.4. | AUGMENTATION DE L'ADHERENCE ENTRE LE COMPLEXE CUMULO-OVOCYTAIRE (CCO) ET L'EPITHELIUM DE LA TROMPE | 57 |
| 5.4.2.5. | QUELS COMPOSES DE LA FUMEE DE CIGARETTE INHIBENT LE FONCTIONNEMENT DE LA TROMPE ? | 57 |
| 5.4.2.6. | CONCLUSION..... | 57 |
| 5.4.3. | IMPACT DU TABAC SUR LES HORMONES..... | 58 |
| 5.4.3.1. | ALTERATION DE LA SYNTHESE DE LH ET DE FSH..... | 58 |
| 5.4.3.2. | ALTERATION DE LA SYNTHESE DE PROGESTERONE | 59 |
| 5.4.3.3. | ALTERATION DE LA SYNTHESE D'ŒSTROGENES | 60 |
| 5.4.3.4. | ALTERATION DE LA SYNTHESE D'ANDROGENES | 61 |
| 5.4.3.5. | COMMENT LE TABAC POURRAIT ALTERER LA SYNTHESE DE CES HORMONES STEROÏDIENNES ? | 62 |

II. LE CANNABIS.....65

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | INTRODUCTION..... | 65 |
| 2. | ÉPIDÉMIOLOGIE | 65 |
| 3. | LE CANNABIS : COMPOSITION ET SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE | 65 |
| 4. | IMPACT DU CANNABIS SUR LA FERTILITE DE L'HOMME..... | 68 |
| 4.1. | IMPACT HORMONAL | 68 |
| 4.1.1. | GNRH | 68 |
| 4.1.2. | LH | 68 |
| 4.1.3. | FSH | 68 |
| 4.1.4. | TESTOSTERONE..... | 69 |
| 4.2. | IMPACT SUR LES TESTICULES, LA PROSTATE ET LES VESICULES SEMINALES..... | 69 |
| 4.3. | IMPACT SUR LA QUALITE DES SPERMATOZOÏDES | 70 |
| 4.3.1. | LE NOMBRE | 70 |
| 4.3.2. | LA MOTILITE..... | 71 |
| 4.3.3. | LA VITALITE..... | 71 |
| 4.3.4. | LA MORPHOLOGIE DONT L'ASPECT NUCLEAIRE | 72 |
| 4.3.5. | LA MATURATION/FONCTIONNALITE..... | 72 |
| 5. | IMPACT DU CANNABIS SUR LA FERTILITE DE LA FEMME | 73 |
| 5.1. | IMPACT HORMONAL | 73 |
| 5.1.1. | GNRH | 73 |
| 5.1.2. | LH | 73 |
| 5.1.3. | FSH | 73 |
| 5.1.4. | ŒSTROGENES ET PROGESTERONE | 73 |
| 5.2. | PERTURBATIONS DU CYCLE ET DE LA QUALITE D'OVULATION | 74 |
| 5.3. | IMPACT SUR LE TRANSPORT TUBAIRE DE L'ŒUF | 75 |
| 6. | IMPACT DU CANNABIS SUR LA CONCEPTION NATURELLE | 75 |
| 7. | IMPACT DU CANNABIS SUR LA CONCEPTION EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION | 75 |

III. CONSEILS OFFICINAUX.....77

| | | |
|------------|--|----|
| 1. | LE TABAC | 77 |
| 1.1. | IDENTIFICATION DES COMORBIDITES..... | 79 |
| 1.2. | DETERMINER LE STADE DE MOTIVATION AU CHANGEMENT | 80 |
| 1.3. | MESURER LE DEGRE DE DEPENDANCE A LA NICOTINE | 82 |
| 1.4. | DETERMINER LES FACTEURS QUI POUSSENT A FUMER | 83 |
| 1.5. | ENTRETIEN MOTIVATIONNEL..... | 83 |
| 1.6. | LES TRAITEMENTS A L'OFFICINE | 87 |
| 1.6.1. | LES TRAITEMENTS NICOTINIQUES DE SUBSTITUTION (TNS) | 87 |
| 1.6.1.1. | CHOIX DE LA FORME DE TNS | 88 |
| 1.6.1.1.1. | LES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES..... | 88 |

| | |
|---|---------|
| 1.6.1.1.2. LES FORMES ORALES..... | 89 |
| 1.6.1.2. CHOIX DU DOSAGE DES TNS..... | 91 |
| 1.6.2. VARENICLINE (CHAMPIX®) ET BUPROPION (ZYBAN®)..... | 91 |
| 1.7. METHODES NON PHARMACOLOGIQUES..... | 93 |
| 1.7.1. SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS..... | 93 |
| 1.7.1.1. CHEZ L'HOMME | 93 |
| 1.7.1.2. CHEZ LA FEMME | 97 |
| 1.7.1.3. EXEMPLES DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ANTIOXYDANTS | 97 |
| 1.7.1.3.1. POUR L'HOMME..... | 97 |
| 1.7.1.3.2. POUR LA FEMME | 98 |
| 1.8. CONSEILS A DONNER AU PATIENT POUR L'AIDER A ARRETER DE FUMER | 99 |
| 1.9. INFORMER ET ORIENTER LE PATIENT :..... | 99 |
| 2. LE CANNABIS..... | 100 |
| IV. CONCLUSION | 102 |
| BIBLIOGRAPHIE | 105 |
| ANNEXE : BROCHURE A REMETTRE AU PATIENT..... | 126 |

Liste des abréviations :

- **Afssaps** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- **AGPI** : Acides Gras Polyinsaturés
- **AMH** : Hormone antimüllérienne
- **AMP** : Assistance Médicale à la Procréation
- **AMPc** : Adénosine Monophosphate cyclique
- **ATP** : Adénosine Triphosphate
- **BHT** : Barrière Hématotesticulaire
- **BPDE** : Benzo(a)pyrène-diol-époxyde
- **BPDE-ADN** : Benzo(a)pyrène-diol-époxyde-ADN
- **CAST** : Cannabis Abuse Screening Test
- **CBD** : Cannabidiol
- **CBN** : Cannabinol
- **CCO** : Complexe cumulo-ovocytaire
- **CFA** : Comptage des Follicules Antraux
- **CJC** : Consultations Jeunes Consommateurs
- **CK** : Créatine Kinase
- **CNCT** : Comité National Contre le Tabagisme
- **CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- **CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- **CRH** : Corticotropin-releasing hormone = Hormone de libération de la corticotrophine
- **CSAPA** : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- **ENP** : Enquête Nationale Périnatale
- **FIV** : Fécondation In Vitro
- **FSH** : Follicle Stimulating Hormone = Hormone folliculo-stimulante
- **GABA** : acide γ -aminobutyrique
- **GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone = Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
- **HAP** : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HDL** : Lipoprotéines de haute densité
- **hMG** : human Menopausal Gonadotropin = Gonadotrophine ménopausique humaine
- **HPST** : Hôpital Patients Santé Territoire
- **ICSI** : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïde
- **Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- **LDL** : Lipoprotéines de basse densité
- **LH** : Luteinizing Hormone = Hormone lutéinisante
- **miARN** : micro ARN
- **Obseff** : Observatoire épidémiologique de la fertilité en France
- **OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **OR** : Odds ratio
- **PGE2** : Prostaglandine E2
- **PGF2** : Prostaglandine F2
- **PKA** : Protéine kinase A
- **ROS** : Reactive Oxygen Species = Espèces réactives à l'oxygène

- **RR** : Risque Relatif
- **S.d** : Sans date
- **SOD** : Superoxyde dismutase
- **SOPK** : Syndrome des Ovaires Polykystiques
- **STAR**: Steroidogenic Acute Regulatory Protein
- **TCC** : Thérapies Comportementales et Cognitives
- **THC** : Δ -9-tétrahydrocannabinol
- **TNF**: Tumor Necrosis Factor = Facteur de nécrose tumorale
- **TNS** : Traitement Nicotinique de Substitution
- **Δ^9 -THC** : Δ^9 -tétrahydrocannabinol

Liste des figures :

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Taux de fertilité naturelle par cycle en fonction de l'âge (Brochure Merck, 2019) . | 1 |
| Figure 2 : Principaux constituants de la fumée de cigarette (CNCT, Comité national contre le tabagisme)..... | 4 |
| Figure 3 : L'appareil génital de l'homme (SchoolMouv) | 6 |
| Figure 4 : Coupe transversale d'un tube séminifère (SchoolMouv) | 7 |
| Figure 5 : (A) Structure anatomique du testicule (B) BHT : Barrière hémato-testiculaire (Mouka, 2017)..... | 7 |
| Figure 6 : Action de la LH et FSH sur les cellules de Sertoli et Leydig (SchoolMouv) | 8 |
| Figure 7 : Trajet des spermatozoïdes (Visiblebody) | 8 |
| Figure 8 : Micro-injection (ICSI) : fécondation assistée (Belaisch-Allart & Buxeraud, 2017) ... | 9 |
| Figure 9 : Effet de la nicotine sur le taux sérique de testostérone chez les rats mâles (Oyeyipo et al, 2010)..... | 11 |
| Figure 10 : Mécanisme d'autophagie régulée par la nicotine (Zhao et al, 2018)..... | 13 |
| Figure 11 : Glandes reproductrices accessoires (VisibleBody) | 15 |
| Figure 12 : Coupe transversale de la queue du spermatozoïde (Toure et al, 2021)..... | 18 |
| Figure 13 : Coupe transversale de la queue du spermatozoïde (Toure et al, 2021)..... | 18 |
| Figure 14 : Photomicrographie représentant le sperme provenant de la queue de l'épididyme de rats albinos mâles (Oyeyipo et al, 2011) | 23 |
| Figure 15 : L'ADN du spermatozoïde (Blanca Paraiso et al, 2021)..... | 24 |
| Figure 16 : Transition Histones-Protamines (Barral et al, 2017)..... | 27 |
| Figure 17 : Principaux facteurs impliqués dans la régulation du mouvement flagellaire (Jouannet & Serres, 1995) | 29 |
| Figure 18: Modèle décrivant le mécanisme par lequel la voie apoptotique du TNF est régulée par la nicotine dans les cellules germinales de souris (Nie et al, 2016)..... | 31 |
| Figure 19 : Hypométhylation de la région promotrice de NME2 sous l'effet de la nicotine (Gu et al, 2016) | 32 |
| Figure 20 : Cycle menstruel et régulation hormonale (Europharma) | 33 |
| Figure 21: Evolution des concentrations plasmatiques de LH et de FSH au cours du cycle menstruel (Figure prise du cours du Professeur Karine Maheo)..... | 34 |
| Figure 22 : Le cycle ovarien (HUG, 2020) | 35 |
| Figure 23 : Follicule primordial et primaire (Embryology, 2022b)..... | 36 |
| Figure 24 : Follicule secondaire (Embryology, 2022b)..... | 36 |
| Figure 25 : Follicule tertiaire (Embryology, 2022b)..... | 37 |
| Figure 26: Évolution des concentrations plasmatiques de l'oestradiol et de la progestérone au cours du cycle menstruel (Figure prise du cours du Professeur Karine Maheo)..... | 38 |
| Figure 27 : Synthèse des œstrogènes au niveau de la thèque interne et des cellules de la granulosa dans les follicules (Figure prise du cours du Professeur Karine Maheo) | 38 |
| Figure 28 : Le cycle utérin (HUG, 2020)..... | 38 |
| Figure 29 : Ovogenèse et folliculogenèse (Figure prise du cours du Professeur Maheo) | 39 |
| Figure 30: De la fécondation à l'implantation (Merckmanuals, 2021) | 40 |
| Figure 31 : Concentrations de benzo(a)pyrène (en ng/ml) en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour (Neal et al, 2007) | 45 |
| Figure 32: Pourcentage de follicules non proliférants (noir), proliférants (blanc) et pré-antraux (gris) (en %) en fonction de la concentration de benzo(a)pyrène (en ng/ml) (Neal et al, 2007) | 46 |
| Figure 33 : Relation entre FSH, AMH, compte folliculaire et réserve ovarienne (Santiago Romero et al, 2020) | 49 |

| | |
|--|-----|
| Figure 34 : Ovocytes de grenouille mouchetés/marbrés à la suite de l'exposition au cadmium (Lienesch et al, 2000)..... | 51 |
| Figure 35 : Le fuseau mitotique (Vulgaris médical, sd) | 52 |
| Figure 36 : La trompe de Fallope (C. N. Tentugal - Department of Radiology, CHBA, Portimão, Portugal)..... | 54 |
| Figure 37 : L'effet des solutions de fumée active et passive provenant de différentes marques de cigarettes, sur le taux de récupération des ovocytes (Riveles et al, 2007) | 55 |
| Figure 38 : L'effet des solutions de fumée active et passive provenant de différentes marques de cigarettes, sur la fréquence de battements ciliaires (Riveles et al, 2007) | 56 |
| Figure 39 : L'effet des solutions de fumée active et passive provenant de différentes marques de cigarettes, sur la contraction des muscles lisses infundibulaires (Riveles et al, 2007) | 56 |
| Figure 40 : Effet dose-dépendant de la nicotine sur la libération de progestérone par les cellules lutéales humaines (Miceli et al., 2005). | 59 |
| Figure 41 : Effets de la nicotine sur la sécrétion d'oestradiol par les cellules de la granulosa isolées de follicules dominants bovins (Sanders et al, 2002)..... | 61 |
| Figure 42: Effet de la nicotine sur la sécrétion d'androstènedione par la thèque interne isolée des follicules dominants de bovins (Sanders et al, 2002). | 61 |
| Figure 43 : Transport du cholestérol dans la cellule stéroïdogène (Miller, 2007) | 62 |
| Figure 44 : La stéroïdogénèse folliculaire (Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition) | 63 |
| Figure 45 : Représentation graphique des composés contenus dans une feuille de cannabis (Castel et al, 2020) | 66 |
| Figure 46 : Le conseil minimal au comptoir (Coline, 2015)..... | 78 |
| Figure 47 : Questionnaire CAST (HAS, 2014c) | 79 |
| Figure 48 : Modèle de Prochaska et DiClemente (HAS, 2014b) | 80 |
| Figure 49 : Évaluation du sentiment d'efficacité (HAS, 2014c)..... | 87 |
| Figure 50 : Questionnaire CAST (HAS, 2014c) | 100 |
| Figure 51 : Résumé de l'impact du tabac sur la procréation chez la femme (Cliniques universitaires Saint-Luc, 2021) | 103 |

Liste des tableaux :

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Caractéristiques du sperme chez des rats normaux et nicotiques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la numération des spermatozoïdes (Budin et al, 2017) | 17 |
| Tableau 2 : Caractéristiques du sperme chez rats des normaux et nicotiques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la mobilité des spermatozoïdes (Budin et al, 2017) | 20 |
| Tableau 3 : Caractéristiques du sperme chez des rats normaux et nicotiques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la vitalité des spermatozoïdes (Budin et al, 2017) | 21 |
| Tableau 4 : Anomalies morphologiques retrouvées chez les spermatozoïdes des fumeurs et non-fumeurs (Zavos, Correa, Karagounis et al, 1998) | 22 |
| Tableau 5 : Caractéristiques du sperme chez des rats normaux et nicotiques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la morphologie des spermatozoïdes (Budin et al, 2017) | 23 |
| Tableau 6 : Marqueurs de stress oxydatif dans les organes reproducteurs chez des rats normaux et nicotiques pendant 28 jours de traitement (Budin et al, 2017) | 25 |
| Tableau 7 : Relation entre la consommation journalière de cigarettes des femmes et le taux de fertilité (Howe et al, 1985) | 41 |
| Tableau 8 : Marqueurs de la réserve ovarienne (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015 ; Rodrigo, 2017 ; ACOG committee, 2019 ; Penzias et al, 2020 ; Rebar, 2020) | 49 |
| Tableau 9 : Stade de changement du patient VS attitude et action du soignant recommandées (HAS, 2014a) | 81 |
| Tableau 10: Test de Fagerstrom (HAS) | 82 |
| Tableau 11 : Test de Fagerstrom simplifié (HAS) | 82 |
| Tableau 12 : Test de Horn (HAS)..... | 83 |
| Tableau 13 : Journal du fumeur (Poumonquebec, 2020) | 85 |
| Tableau 14 : Exemple de journal du fumeur (Poumonquebec, 2020) | 85 |
| Tableau 15 : Plan d'action (Poumonquebec, 2020) | 86 |
| Tableau 16 : Principales souches homéopathiques ayant une action sur le tabagisme (Chevalier et al, 2015)..... | 93 |
| Tableau 17 : Composition du Fertimax 2 (Vidal, 2022)..... | 98 |

Introduction :

L'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) définit l'infertilité comme étant « la difficulté à concevoir un enfant » et plus précisément, on parle d'infertilité « en cas d'absence de grossesse malgré des rapports sexuels non protégés pendant une période **d'au moins 12 mois** » (Inserm, 2019). De même, selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'infertilité est une « affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse **après 12 mois ou plus** de rapports sexuels non protégés réguliers » (OMS, 2020).

L'infertilité reste un **sujet méconnu** et peu de moyens sont consacrés à la prévention de l'infertilité (Vie publique, 2022). Pourtant, en France, cette pathologie touche **3,3 millions de personnes**, soit un couple sur quatre, ce qui en fait un **problème majeur de santé publique**. Selon l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) et l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff), **15 à 25% des couples ne parviennent pas à concevoir après 12 mois** de rapports sexuels complets, réguliers et sans contraception (Inserm, 2019). Après 2 ans d'essais, ces chiffres tombent à **8-11%**. Un **couple sur sept consulte** pour une baisse de fertilité au cours de sa vie, et un **couple sur dix est traité** pour infertilité (Ameli, 2022b).

De nombreux facteurs sont associés à une diminution de la fertilité (Vie publique, 2022):

- **L'âge** : en 1975, les femmes mettaient au monde leur premier enfant à 24 ans en moyenne. En 2019, l'âge moyen est de 29 ans. Or, la probabilité de concevoir par cycle baisse avec l'âge (*cf figure 1*) (Brochure Merck, 2019).

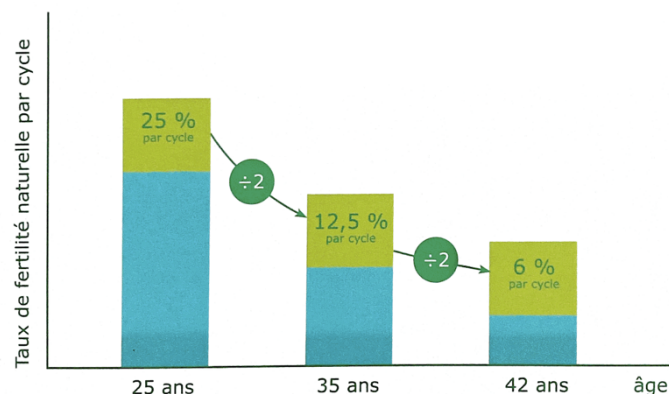


Figure 1 : Taux de fertilité naturelle par cycle en fonction de l'âge (Brochure Merck, 2019)

- **Les facteurs environnementaux et le mode de vie** : perturbateurs endocriniens, pollution, consommation de tabac ou de cannabis, obésité, alimentation déséquilibrée ; tous ont un impact sur la santé reproductive.
- **Les problèmes médicaux** : dans un tiers des cas, le problème vient de la femme (endométriose, syndrome des ovaires polykystiques...) ; dans un tiers des cas également, le problème vient de l'homme (infertilité d'origine endocrinienne, testiculaire ou en raison de voies génitales lésées) (Ameli, 2022b; Vie publique, 2022). Dans 40% des cas, la baisse de fertilité survient à la suite d'un problème chez les deux membres du couple (Hamamah & Berlioux, 2022).

L'infertilité inexpiquée touche environ **15% des couples** : aucune cause n'est retrouvée.

Désirer un enfant et ne pas réussir à concevoir génère une souffrance chez les deux partenaires du couple : souffrances psychiques, physiques, doutes, anxiété ; rendant la situation insupportable. Le pharmacien d'officine est amené à prendre en charge ces hommes et femmes en quête de conseils et de solutions pour augmenter leurs chances de concevoir un enfant. Il est également possible que ces mêmes couples soient consommateurs de tabac ou de cannabis. Or, si la nocivité du tabac et du cannabis sur la santé sont bien établis, **l'impact du tabac et du cannabis sur la fertilité de la femme et de l'homme restent peu connus du public**. Le pharmacien d'officine occupe donc une place très importante dans le parcours de soins : il s'agit d'un acteur de santé de première ligne.

Le but de cette thèse est de permettre aux pharmaciens d'officine de **renforcer leur intervention** auprès des couples infertiles, consommateurs de tabac et/ou de cannabis. Ses connaissances solides sur les effets du tabac et du cannabis sur la fertilité masculine et féminine lui permettront de **renseigner** au mieux ces couples, de les **conseiller** et de les **aider à mettre en place des pistes concrètes** dans le but de **maximiser leurs chances de conception**. Il saura également **réorienter ses patients vers un professionnel de la santé**, en cas de nécessité.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel sur l'anatomie et le fonctionnement de l'appareil reproducteur masculin et féminin. Puis, nous évoquerons l'impact du tabac sur la conception naturelle et sur la conception en assistance médicale à la procréation (AMP). Enfin, nous aborderons les différentes hypothèses émises pour expliquer la baisse de fertilité chez l'homme et la femme qui consomment du tabac.

La seconde partie abordera l'impact du cannabis chez l'homme et chez la femme, ainsi que l'impact sur la conception naturelle et sur la conception en AMP.

Enfin, la dernière partie traitera de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des couples infertiles et fumeurs de tabac et/ou de cannabis. Concrètement, nous verrons quels conseils et solutions le pharmacien pourrait prodiguer à son échelle, et vers quels professionnels de la santé, il pourrait réorienter les couples.

I. Le tabac

1. Introduction

La fumée du tabac absorbée engendre des effets toxiques soit par inhalation et passage sanguin, soit par contact direct avec les muqueuses des voies aéro-digestives (Boinet & Leroy-David, 2020). Les produits toxiques se déposent sur les muqueuses de la bouche, du larynx, des poumons, de l'œsophage (Chevalier & Nguyen, 2016). Les composants gazeux et microparticules, véhiculés par le sang, exercent leurs effets nocifs sur les artères et les différents organes. L'action de la fumée se fait de façon directe ou indirecte sur presque tous les organes du corps et entraîne différents types de complications : cancers, complications respiratoires, osseuses, cardiovasculaires, et même des risques pour la reproduction.

Chez la femme, le tabagisme **diminue la fertilité** (HAS, 2015a). Chez l'homme, il altérerait la **qualité du sperme et la fertilité** (*données controversées*).

La diminution de la fertilité dépend du **nombre de cigarettes fumées par jour** mais aussi de **l'âge auquel la personne a débuté** (Tal Anahory et al, 2016). La relation dose-effet entre la consommation de cigarettes et la fertilité a fait l'objet de nombreuses études (Howe et al., 1985 ; Bolumar et al., 1996; Curtis et al., 1997; Hull et al., 2000 ; Hassan & Killick, 2004) : la grande majorité montre que plus le nombre de cigarettes fumées augmente et plus l'effet du tabac est important. L'effet devient significatif généralement à partir de 10 à 15 cigarettes par jour mais selon Hull et al, l'effet serait net dès 1 à 4 cigarettes (Hull et al., 2000).

Heureusement, le tabac n'abolirait pas complètement la fertilité : ses effets sur la fertilité sont, pour la plupart, **réversibles en cas d'arrêt** (Tal Anahory et al, 2016). Une étude a montré que si fumer quatre cigarettes par jour pendant deux ans diminue la capacité de fixation du spermatozoïde à l'ovule, cet effet serait réversible 2 à 3 mois après l'arrêt (S. Alvarez & Fallet, 2010). En arrêtant de fumer, les chances de procréation deviennent égales à celles des non-fumeurs : une étude de l'*Oxford Family Planning Association* a observé un retour à une fécondité normale chez les ex-fumeurs (Howe et al., 1985). De plus, le délai jusqu'à la conception serait similaire chez les ex-fumeurs et les non-fumeurs (Howe et al., 1985 ; Joesoef et al., 1993 ; Curtis et al., 1997).

Chez l'homme comme chez la femme, le **tabagisme réduirait le succès des techniques de procréation assistée** (Kovac et al., 2015) : diminution de plus de 40% des chances de réussite en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) (Zitzmann et al., 2003). Selon le rapport du Surgeon General de 2004, « des études réalisées chez des couples traités pour infertilité, ont montré que le succès du traitement est affecté par le tabagisme. Une étude a examiné 221 couples, âgés de plus de 20 ans, en AMP et a constaté que, par rapport aux couples non-fumeurs, le risque de ne pas avoir de grossesse est doublé chez les couples dont la femme ou l'homme ou les deux membres du couple fument (RR (*risque relatif*) = 2,00 ; 1,01-3,96) (H. Klonoff-Cohen, 2001). Le risque d'échec du traitement est multiplié par 2,41 pour les couples dont au moins un des deux membres fume, et est multiplié par 4,27 lorsque au moins un des deux membres fume pendant plus de 5 ans. En fécondation in vitro (FIV), plusieurs études ont démontré que le succès de cette technique est significativement réduit chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Dorfman, 2008). Les chances que les fumeurs conçoivent dans un cycle de FIV seraient réduites de 66% en moyenne (Augood et al., 1998).

Le tabac concerne donc tous les couples qui débutent un projet de grossesse, même ceux qui souhaitent recourir à des techniques de Procréation Médicalement Assistée (Tal Anahory et al, 2016). Il est donc indispensable de réduire ou d'arrêter toute consommation de tabac afin d'optimiser les chances d'espérer débuter une grossesse.

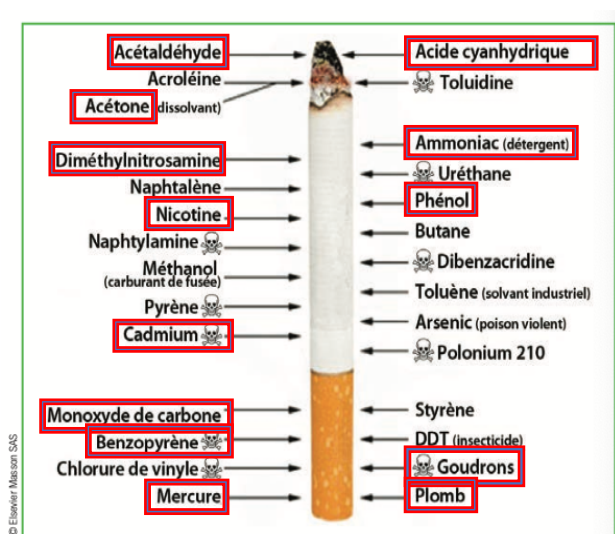
2. Épidémiologie

En France, environ 11,4 millions de personnes fument (Bourdillon et al., 2019). En 2020, plus de trois adultes de 18-75 ans sur dix (soit un tiers) fument occasionnellement (31,8%) et un quart (25,5%) fume quotidiennement (Santé Publique France, 2021).

En France, comme dans le monde, le tabac est la première cause de mortalité évitable, loin devant l'alcool et les drogues illicites (Ferrera-Bibas et al., 2019). Chaque année, le tabagisme est à l'origine de près de 75 000 décès, soit environ 13% des décès survenus en France métropolitaine (Bourdillon et al., 2019). Selon l'OMS, le tabac tue jusqu'à la moitié de ceux qui en consomment et fait plus de 8 millions de morts chaque année dans le monde (OMS, 2021).

Le tabagisme actif concerne 25% des femmes en âge de procréer et 25% des hommes âgés de 25 à 44 ans (Hamamah & Berlioux, 2022).

3. Composition du tabac



La fumée de cigarette (*cf figure 2*) est un aérosol qui contient environ 4000 substances chimiques dont 40 sont cancérogènes (Chevalier & Nguyen, 2016).

Figure 2 : Principaux constituants de la fumée de cigarette (CNCT, Comité national contre le tabagisme)

Les 4 principaux composants de la fumée de cigarette sont les suivants :

- La **nicotine** : c'est la principale substance addictive du tabac (Chevalier & Nguyen, 2016), à l'origine des syndromes de manque et de dépendance (Nicorette, 2019). Après inhalation de la fumée de cigarette, la nicotine est rapidement absorbée par voie pulmonaire (environ 70% de la nicotine inhalée est absorbée), traverse la paroi des capillaires, des alvéoles pulmonaires et est ensuite transportée aux différents organes dont le foie et le cerveau (Biomnis, 2012). Au niveau du cerveau (qu'elle atteint en 7 secondes), elle se fixe sur des récepteurs spécifiques : la zone cérébrale de récompense est stimulée ce qui provoque chez le fumeur du plaisir, de la détente, un stimulus intellectuel, une action anxiolytique, et coupe-faim (CNCT, s. d.-b). Tous ces effets sont temporaires car la demi-vie de la nicotine

est courte, environ 2 heures. Substance psychoactive, la nicotine agit de façon directe sur le système nerveux et provoque ainsi une dépendance puissante, parfois supérieure à celle de l'héroïne ou de la cocaïne (Nicorette, 2019). La nicotine n'est pas cancérigène, ce sont les composants chimiques qui se dégagent de la fumée de cigarette qui sont nocifs pour la santé.

- Le **monoxyde de carbone** : c'est un gaz toxique formé par la combustion du tabac (Chevalier & Nguyen, 2016) (à noter que l'**oxyde d'azote**, l'**ammoniac**, l'**acide cyanhydrique** ou **cyanure d'hydrogène** sont également d'autres gaz toxiques formés par la combustion de tabac). Le monoxyde d'azote passe rapidement dans le sang, se fixe à l'hémoglobine des globules rouges, à la place de l'oxygène, et diminue la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène vers les tissus et organes (en particulier le cœur, le cerveau et les muscles qui sont atteints). Cela engendre une hypoxie à l'origine d'une augmentation du rythme cardiaque et d'une augmentation de la pression artérielle. Les organes ne peuvent plus fonctionner normalement, ce qui provoque : fatigue chronique, maux de tête, diminution de la résistance à l'effort, augmentation du risque d'accident cardiovasculaire, ... (Nicorette, 2019).
- Les **goudrons** : ce sont des mélanges complexes contenant, entre autres, des **hydrocarbures aromatiques polycycliques** comme le **benzène** ou le **benzopyrène** (Chevalier & Nguyen, 2016). Les goudrons se déposent sur les parois de la bouche, bronches, et poumons et ces derniers mettent 7 à 15 ans après l'arrêt du tabac pour être entièrement nettoyés (Nicorette, 2021a). Ils se propagent également dans l'organisme pour s'attaquer au pancréas, vessie et côlon. Fumer un paquet par jour pendant un an est à l'origine d'un dépôt de 250 mL de goudrons dans les poumons, ce qui correspond à deux pots de yaourt (CNCT, s. d.-a). C'est pourquoi ce sont les principaux responsables des cancers liés au tabac (Chevalier & Nguyen, 2016).
- Les **substances irritantes** : **nitrosamines**, **phénols**, **acétone**, **acide cyanhydrique** (ou cyanure d'hydrogène) et **autres aldéhydes**... ces substances sont fortement cancérigènes (Chevalier & Nguyen, 2016). Elles diminuent les capacités respiratoires du fumeur en agressant les muqueuses et altérant la protection des parois alvéolaires (Nicorette, 2021b). Elles favorisent l'inflammation des bronches, la toux, et certaines maladies comme la bronchite chronique.

En plus des gaz toxiques, goudrons et substances irritantes, la combustion du tabac est également à l'origine de la formation de **métaux lourds** tels que le **cadmium**, **plomb**, **mercure** et **chrome** (Chevalier & Nguyen, 2016). Ces substances sont à l'origine de problèmes au niveau des os du squelette, des cancers du poumon, d'atteintes rénales.

On retrouve également dans la cigarette des **additifs** qui ont de nombreux rôles : donner un arôme à la cigarette afin d'améliorer le goût, camoufler une odeur déplaisante, adoucir la fumée afin de diminuer l'irritation des voies aériennes, contrôler la vitesse à laquelle la cigarette se consume et maintenir l'humidité du tabac pour éviter qu'il ne devienne sec (Chevalier & Nguyen, 2016).

4. Impact du tabac sur la fertilité de l'homme

4.1. Rappels : fonctionnement et contrôle du testicule et spermatogenèse

L'appareil génital de l'homme (*cf figure 3*) est constitué d'organes internes (prostate et vésicules séminales), d'organes génitaux externes (testicules et épидидyme) et des canaux déférents qui assurent le transport des spermatozoïdes des testicules vers le pénis (SchoolMouv, s. d.).

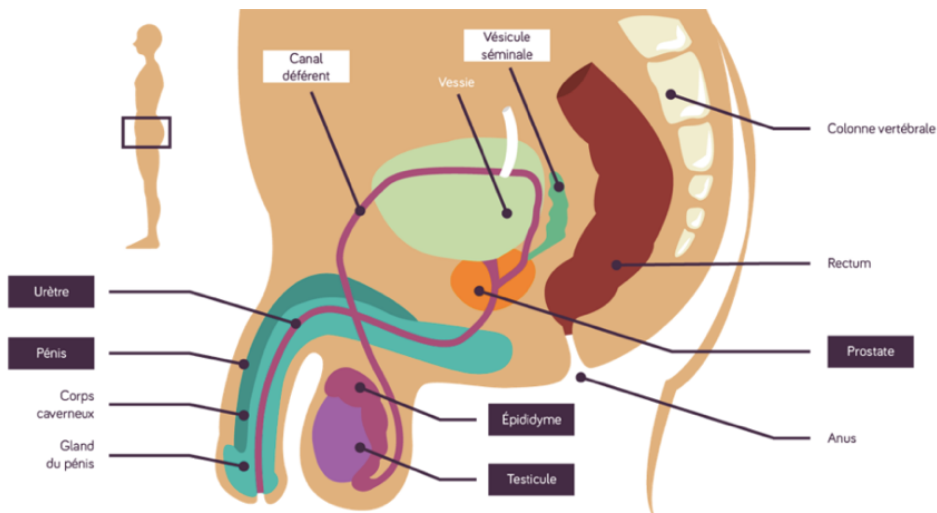
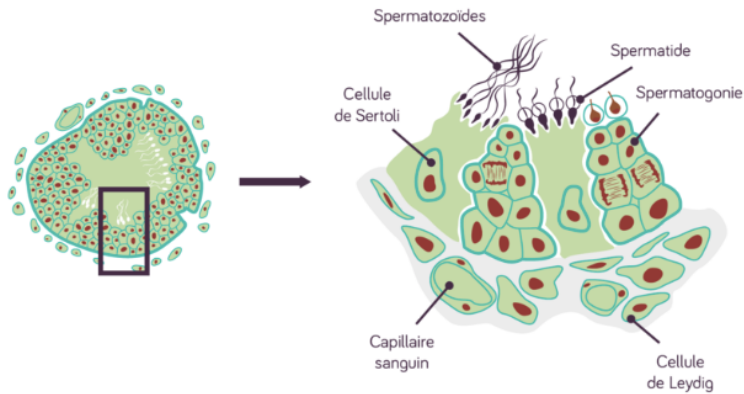


Figure 3 : L'appareil génital de l'homme (SchoolMouv)

Environ 500 tubes séminifères sont présents dans chaque testicule. Dans une coupe transversale d'un tube séminifère, la présence de différentes cellules est observée (*cf figure 4*) :

- Les **spermatogonies** sont des cellules *souches* retrouvées à la périphérie des tubes séminifères : elles vont se transformer en spermatocytes puis en spermatides pour enfin donner des spermatozoïdes.
- Les **cellules de Leydig** sont des cellules retrouvées à l'extérieur des tubes séminifères (tissu interstitiel). Elles sécrètent de la testostérone, principale hormone masculine, ayant entre autres, le rôle de stimuler la spermatogenèse.
- Les **cellules de Sertoli** sont des cellules *somatiques de soutien* qui contrôlent la spermatogenèse. Elles possèdent également des récepteurs sensibles à la testostérone, hormone actrice de la spermatogenèse.



Les testicules ont ainsi le rôle de produire des spermatozoïdes dans le milieu extérieur et de sécréter de la testostérone dans le milieu intérieur.

Figure 4 : Coupe transversale d'un tube séminifère (SchoolMouv)

Au niveau testiculaire, est présente une **barrière hématotesticulaire** (BHT) (*cf figure 5*) : il s'agit d'un cloisonnement formé en partie par les jonctions serrées entre les cellules de Sertoli adjacentes, près de la membrane basale dans le tubule séminifère (Wu et al., 2020). Cette barrière permet d'isoler le compartiment adluminal de la circulation systémique sanguine et de la circulation lymphatique (Embryology.ch, s. d.-a). Le système immunitaire n'a pas appris à tolérer les antigènes des spermatozoïdes et peut développer des anticorps antispermatisques pouvant être responsables d'une orchite auto allergique et donc d'une stérilité immunologique : la BHT joue donc un rôle essentiel dans la spermatogenèse.

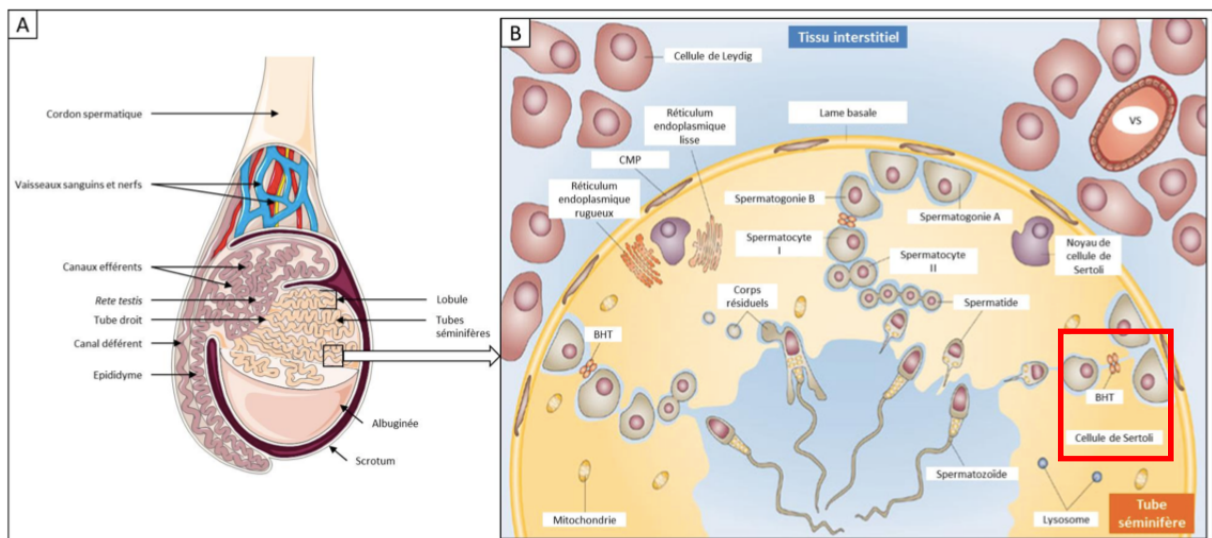


Figure 5 : (A) Structure anatomique du testicule (B) BHT : Barrière hématotesticulaire (Mouka, 2017)

Le complexe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle essentiel dans le fonctionnement de l'appareil génital : l'hypothalamus est une structure du système nerveux central qui sécrète la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) (SchoolMouv, s. d.). Elle régule la fonction endocrine de l'hypophyse qui sécrète deux hormones primordiales au bon fonctionnement des testicules (*cf figure 6*) :

- **La LH** (luteinizing hormone ou hormone lutéinisante) : elle agit sur les cellules de Leydig qui stimulent la sécrétion de testostérone qui elle-même favorise la spermatogenèse.
- **La FSH** (follicle stimulating hormone ou hormone folliculo-stimulante) : elle agit directement sur les cellules de Sertoli et permet ainsi la spermatogenèse.

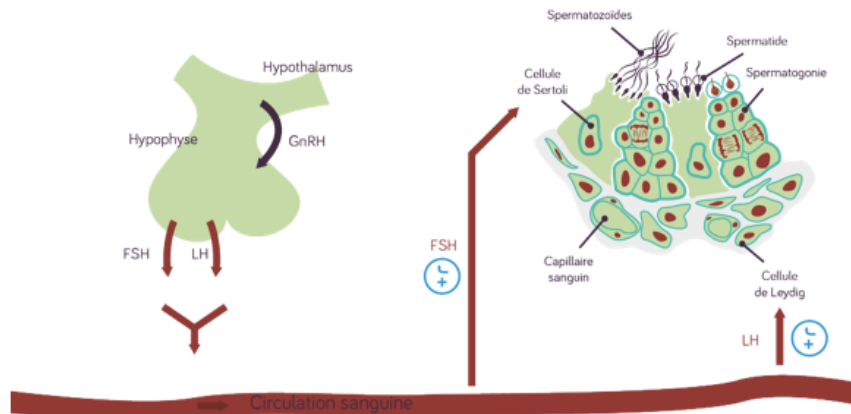


Figure 6 : Action de la LH et FSH sur les cellules de Sertoli et Leydig (SchoolMouv)

La spermatogénèse est le processus pendant lequel les spermatozoïdes sont produits dans les testicules et dure environ 74 jours (Alloprof, s. d.-a). Elle se divise en trois phases (Romero et al., 2012) :

- Lors de la 1^{ère} phase, dite *mitotique*, on observe un renouvellement et une prolifération active des spermatogonies.
- Lors de la 2nd phase, dite *méiotique*, il y a un brassage aléatoire de l'information génétique dans les spermatocytes, aboutissant à des spermatides ronds.
- Enfin, lors de la 3^{ème} phase dite *spermiogénèse*, les spermatides ronds se différencient en spermatozoïdes ; ces derniers sont ensuite libérés dans le fluide testiculaire au cours de la spermiation.

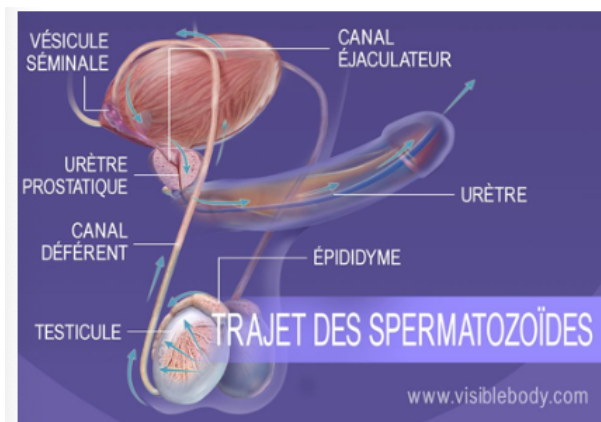


Figure 7 : Trajet des spermatozoïdes (Visiblebody)

Les spermatozoïdes se dirigent ensuite vers l'épididyme où ils vont terminer leur maturation (Alloprof, s. d.-a). Ils y acquièrent l'aptitude à la mobilité ainsi que la capacité de pénétration à travers l'enveloppe de l'ovule (*cf figure 7*).

4.2. Conception naturelle

On définit la conception naturelle comme étant la conception spontanée d'un enfant après arrêt de la contraception (Hughes & Brennan, 1996) et obtenue suite à des rapports sexuels. Elle est à différencier de la conception par AMP où un professionnel de santé intervient et des actes et soins médicaux sont administrés.

Les effets du tabac sur la fertilité de l'homme restent, dans la littérature, un sujet assez **controversé** : d'un côté, l'ensemble de la littérature soutient fortement une association entre tabagisme et infertilité (Penzias et al., 2018). De l'autre côté, certains auteurs n'ont pas trouvé d'association cohérente entre le tabagisme et la fertilité masculine (Bolumar et al., 1996; Hughes & Brennan, 1996; Vine, 1996).

Une étude au Royaume-Uni chez 12 106 couples suggère que le tabagisme actif chez l'homme **allonge le délai de conception** et est associé de façon significative à **l'incapacité de concevoir dans les 6 mois** (Hull et al., 2000). En revanche, il n'y a **pas d'association significative** entre le **tabagisme actif** chez l'homme et le fait de mettre **plus de 12 mois à concevoir**. Or, selon l'Inserm, on parle d'infertilité « en cas d'absence de grossesse malgré des rapports sexuels non protégés pendant une période **d'au moins 12 mois** » (Inserm, 2019). De même, selon l'OMS, l'infertilité est une « affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse **après 12 mois ou plus** de rapports sexuels non protégés réguliers » (OMS, 2020).

On ne sait donc pas si le tabagisme a un impact réel et significatif sur la fertilité de l'homme. En revanche, de nombreux composants de la fumée de cigarette ont été retrouvés dans le plasma séminal (liquide qui compose la majorité du sperme) (HAS, 2015a). Il est prouvé que **le tabagisme diminue la qualité du sperme**, c'est-à-dire qu'il altère la qualité du liquide séminal et la qualité des spermatozoïdes ; **et nuit également à l'efficacité des traitements d'infertilité** (Peate, 2005). On pourrait ainsi par déduction émettre l'hypothèse selon laquelle : si le tabac altère la qualité du sperme, il pourrait, par conséquent, altérer cliniquement la fertilité de l'homme. Ainsi, les hommes ayant une mauvaise qualité du sperme et qui souhaiteraient avoir des enfants, devraient arrêter de fumer pour optimiser leurs chances de concevoir avec succès.

4.3. Conception en Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

Rappels :

L'**Assistance médicale à la procréation (AMP)** correspond à « l'ensemble des techniques permettant la procréation en dehors du processus naturel » (Barberet et al., 2018).

- L'**insémination intra-utérine** consiste, le plus souvent, à stimuler l'ovulation puis déposer, au même moment, les spermatozoïdes préparés au fond de l'utérus (Belaisch-Allart & Buxeraud, 2017).
- La **fécondation in vitro (FIV)** se déroule en plusieurs étapes : stimulation de l'ovulation, recueil des ovocytes, préparation du sperme, mise en fécondation et culture *in vitro*, transfert dans l'utérus du ou des embryons obtenus (Belaisch-Allart & Buxeraud, 2017).
- La **fécondation avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (FIV - ICSI)** : consiste à ce que, sous microscope, le biologiste injecte avec une micropipette le spermatozoïde sélectionné dans l'ovocyte (*cf figure 8*) (Belaisch-Allart & Buxeraud, 2017). Les ovocytes fécondés sont ensuite placés dans une boîte de culture puis dans l'incubateur à 37°C en vue des étapes suivantes qui sont identiques à celles de la FIV classique.

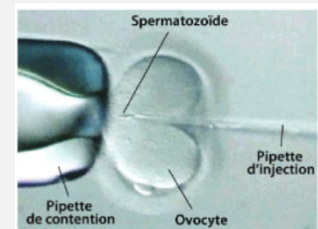


Figure 8 : Micro-injection (ICSI) : fécondation assistée (Belaisch-Allart & Buxeraud, 2017)

Le tabac chez les partenaires masculins diminue de manière significative les taux de réussite des procédures de procréation assistée (Zitzmann et al., 2003 ; Cinar et al., 2014). C'est un facteur de risque significatif dans l'échec des techniques de procréation assistée (Kovac et al., 2015). Il est considéré comme un facteur délétère dans l'aboutissement de la grossesse chez les patientes en AMP (Zitzmann et al., 2003 ; Cinar et al., 2014).

En ce qui concerne la Fécondation in vitro :

Le tabagisme de l'un ou des deux partenaires subissant une FIV, réduit significativement les taux de réussite en termes de grossesses cliniques (Klonoff-Cohen, 2001). Dans le cas du tabagisme paternel, on constate que les taux de réussite en FIV diminuent (Kovac et al., 2015) car, chez les couples subissant une FIV, le taux de grossesse clinique dépend entre autres du tabagisme chez les hommes (Zitzmann et al., 2003). Une étude portant sur 301 couples allemands confirme ceci en démontrant que le tabagisme paternel était associé à des taux de réussite significativement réduits pour la FIV : taux de réussite de FIV à 18% chez les femmes ayant des partenaires masculins fumeurs contre 32% chez les femmes ayant des partenaires non-fumeurs (Zitzmann et al., 2003). Une autre étude, menée sur 498 couples subissant une FIV, a montré que le tabagisme du partenaire masculin réduit de 2,4% la probabilité d'atteindre 12 semaines de grossesse (Joesbury et al., 1998). Dans une étude portant sur 166 couples soumis à des techniques de procréation assistée, on retrouve, chez les couples dans lesquels le partenaire masculin avait récemment fumé, un taux de naissances vivantes significativement plus faible avec la FIV ou l'ICSI : 7,8% chez les fumeurs vs 21,1% chez les non-fumeurs (Fuentes et al., 2010). Selon une autre étude, les hommes fumeurs présentent 46% de chances de succès en moins (Hornsby et al., 1998). Enfin, les effets néfastes du tabagisme masculin sur l'implantation et le développement ultérieur de l'embryon sont observés chez les femmes subissant à la fois une FIV et une ICSI : les taux de grossesse clinique sont considérablement réduits chez les couples dont le partenaire masculin fume (Zitzmann et al., 2003).

En ce qui concerne l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde :

En ICSI, le taux d'échec est trois fois plus élevé chez les fumeurs (Zitzmann et al., 2003). Une étude portant sur 301 couples allemands a montré que le tabagisme paternel était associé à des taux de réussite en ICSI significativement réduits : 22% chez les femmes ayant des partenaires masculins fumeurs contre 38% chez les femmes ayant des partenaires non-fumeurs.

4.4. Quelles hypothèses ont été énoncées pour expliquer la diminution de la fertilité chez l'homme qui fume ?

Le tabagisme a un impact négatif sur le système reproducteur masculin (Ghaffari & Rostami, 2013). En effet, l'inhalation de la fumée de cigarette entraîne l'absorption, dans l'ensemble du corps, de nombreuses substances trouvées dans la cigarette. Ces substances se retrouvent dans le plasma séminal des fumeurs via divers modes de diffusion et de transport actif (Sepaniak et al., 2005). La cotinine, par exemple, voit son taux augmenter dans le plasma séminal, le sérum et l'urine du fumeur à mesure que le nombre de cigarettes fumées augmente.

Pour mieux comprendre :

- La cotinine est le métabolite de la nicotine, c'est-à-dire qu'elle est issue de la dégradation de la nicotine par le foie (Biomnis, 2012). Étant donné qu'elle a une demi-vie longue (16 à 22h), une concentration sanguine stable et une élimination prolongée, la cotinine est considérée comme le marqueur de choix du tabagisme.
- Le plasma séminal est un liquide sécrété par les vésicules séminales, la prostate et les glandes de Cowper. Ce liquide se mélange aux spermatozoïdes provenant des testicules au moment de l'éjaculation (e-cancer, s. d.). Il compose la partie liquidienne du sperme et permet de « nourrir » ainsi que de véhiculer les spermatozoïdes jusque dans le vagin lors d'un rapport sexuel (Futura Santé, s. d.).

Les composants nocifs de la fumée de tabac sont également capables de traverser la BHT (Vine et al., 1993). Si on prend l'exemple de la cotinine, cette substance passe à travers la BHT, depuis les artères testiculaires vers les tubes séminifères via les cellules de Sertoli (Sepaniak et al., 2004). Les spermatozoïdes se retrouvent finalement dans un environnement toxique et voient leur pouvoir fécondant diminuer (Sepaniak et al., 2005).

La **nicotine**, le **cadmium**, le **plomb** (Mukhopadhyay et al., 2010) ainsi que le **benzo(a)pyrène** et la **cotinine** sont des substances connues pour avoir un impact sur la fertilité de l'homme. En fonction des données/études disponibles, nous allons voir comment la fertilité peut être affectée, c'est-à-dire comment ces substances peuvent être à l'origine d'un dysfonctionnement du système hormonal de reproduction, d'une altération de la spermatogenèse et altération de la qualité du sperme.

4.4.1. Impact hormonal : dysfonctionnement du système hormonal de reproduction

Le **dysfonctionnement du système hormonal de reproduction** dans les testicules (c'est à dire le dysfonctionnement sécrétoire des cellules de Sertoli et de Leydig) entraîne (Dai et al., 2015) :

- 1) Une **altération de la spermatogenèse**
- 2) Une **altération de la qualité du sperme**

Le tabagisme est une source de **cadmium** (Siu et al., 2009) : après consommation de tabac, sa teneur chez les fumeurs est 4 à 5 fois supérieure à celle des non-fumeurs (Takiguchi & Yoshihara, 2006). Sa demi-vie d'élimination est longue, environ 20 à 40 ans chez l'homme (Wan et al., 2013). De plus, le testicule est le tissu dans lequel le cadmium peut s'accumuler en grande quantité (Thompson & Bannigan, 2008). Une étude a montré que les rats mâles adultes exposés au cadmium présentent une **diminution des taux sériques de testostérone** (Gunnarsson et al., 2004). Une autre étude confirme que l'exposition de rats à une dose unique de cadmium pendant 7 jours engendre une diminution significative des taux sériques de testostérone (Cupertino et al., 2017).

De même, la **nicotine diminue le taux de testostérone sérique** (cf figure 9) (Oyeyipo et al., 2010). En effet, dans une étude, il a été administré à un groupe de rats 0,5 mg/kg de poids corporel (faible dose) de nicotine et à un autre 1,0 mg/kg de poids corporel (dose élevée) de nicotine pendant 4 semaines. Les rats témoins ont reçu 0,2 ml/kg de solution saline. Les chercheurs ont remarqué que le niveau de testostérone sérique des rats ayant reçu de la nicotine a significativement diminué, de manière dose-dépendante, comparé à celui des rats témoins.

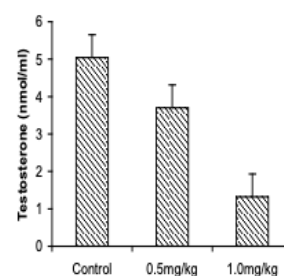


Figure 9 : Effet de la nicotine sur le taux sérique de testostérone chez les rats mâles (Oyeyipo et al, 2010)

Une autre étude montre également que la concentration de testostérone est significativement plus faible chez les souris traitées à la nicotine par rapport aux souris témoins (Khademi et al., 2019). Il en est de même pour Zhao et son équipe qui ont détecté que la concentration de testostérone, dans les sérums de souris traitées à la nicotine, a statistiquement diminué (Zhao et al., 2018).

- **Explications : Comment ces substances entraînent-elles un dysfonctionnement du système hormonal de reproduction (diminution du taux de testostérone) ?**

En ce qui concerne le cadmium, ceci s'expliquerait par le fait que ce métal lourd **affecte le développement et la fonction des cellules de Leydig** (Zhu et al., 2020), qui rappelons le, sont des cellules qui produisent la testostérone.

En ce qui concerne la nicotine :

Des résultats histopathologiques ont montré que la nicotine chronique à faible dose entraîne une génération accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ou ROS) (Abdul-Ghani et al., 2014).

Rappel :

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), ou radicaux libres, sont produits naturellement dans le corps à la suite du métabolisme de l'oxygène (Bechthold et al., 2021). Ils occupent une place importante dans la signalisation cellulaire et sont nécessaires aux fonctions cellulaires.

Cependant, si les ROS augmentent de façon excessive dans l'organisme (en raison de multiples situations : tabagisme, infections, exposition solaire excessive, exposition aux polluants, inflammations ...), ils deviennent toxiques et peuvent causer des dégâts cellulaires menant à un stress oxydatif (c'est-à-dire un stress qui oxyde tous les composants d'une cellule).

Les ROS attaquent les acides gras polyinsaturés (AGPI), entraînant des lésions testiculaires c'est-à-dire la perte de la structure et de la fonction testiculaires (Budin et al., 2017). Par ailleurs, une étude animale a permis l'observation de plusieurs effets ultra-structuraux du tabagisme sur les testicules (Dai et al., 2015). La lame basale du tube séminifère est significativement irrégulière et épaissie dans les testicules de rat après une exposition quotidienne à la fumée de tabac (Abdul-Ghani et al., 2014).

La nicotine perturbe donc la cytoarchitecture des testicules et **affecte le nombre et le fonctionnement des cellules de Leydig** (Oyeyipo et al., 2010). Comme les cellules de Leydig sécrètent de la testostérone (Preslocsk, 1980 ; Saez, 1994), si la nicotine affecte leur fonctionnement, on peut supposer qu'elle est à l'origine de la diminution du taux sérique de testostérone.

Deuxièmement, la nicotine entraîne une diminution de la testostérone sérique suite à **l'autophagie des cellules de Leydig** : il s'agit de la voie d'autophagie TCL1-mTOR (Zhao et al., 2018). En effet, la nicotine interagit avec la protéine de transport transmembranaire CHRNA7 (*cf figure 10*), diminue son activité puis méthyle la région du promoteur TCL1 dans la cellule (suite à une cascade de phosphorylation). Cette méthylation réduit l'expression du gène TCL1, diminuant ainsi la concentration d'Akt et par conséquent de mTOR. La diminution de la concentration de mTOR induit une accumulation de Beclin1 et de LC3 : l'autophagie des cellules de Leydig est activée, ce qui entraîne une modification de leur structure. En conséquence, l'expression de STAR (Steroidogenic acute Regulatory Protein), enzyme clé dans la synthèse de la testostérone, est régulée à la baisse (Jana et al., 2010 ; Zhao et al., 2018 ; Khademi et al., 2019). Ceci serait à l'origine d'une diminution de la production de testostérone.

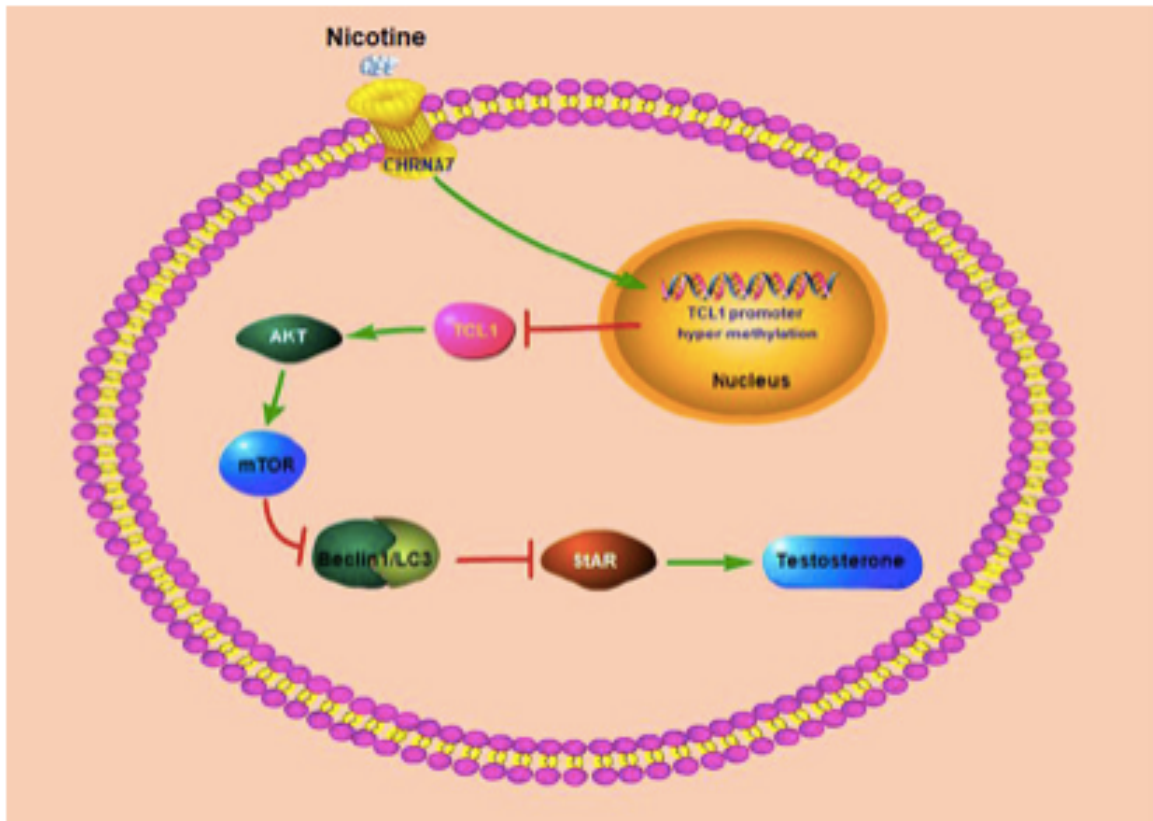


Figure 10 : Mécanisme d'autophagie régulée par la nicotine (Zhao et al, 2018)

Troisièmement, Guo et son équipe ont montré que la nicotine (Guo et al., 2017) :

- Diminue *in vivo*, les taux sériques de LH (qui, rappelons-le, est une hormone à l'origine de l'initiation de la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig).
- Diminue les **niveaux d'expressions de plusieurs gènes nécessaires à la synthèse de testostérone** dans les cellules de Leydig immatures ;
- Diminue le **nombre de cellules de Leydig (*in vivo*)** et la **fonction des cellules de Leydig immatures (*in vitro*)** et altère ainsi la fonction de synthèse des androgènes (*testostérone*).

4.4.2. Impact sur la spermatogenèse : altération de la spermatogenèse

La testostérone permet d'initier et de maintenir la spermatogenèse et est essentielle pour achever la division méiotique au cours de la spermatogenèse (Sharpe et al., 1992 ; Oyeyipo et al., 2011). La **diminution du taux de testostérone** entraîne donc un **arrêt de la spermatogenèse** et est liée à la diminution du nombre de spermatozoïdes épididymaires. Les testicules sont sensibles à la fumée de cigarette, et une exposition à long terme à celle-ci altère la spermatogenèse et donc la production de spermatozoïdes, conduisant ainsi directement à l'infertilité masculine (Güven et al., 1999).

Nous avons vu précédemment que le **cadmium** et la **nicotine** diminuaient le taux de testostérone et comme la testostérone initie et maintient la spermatogenèse, on en conclut que ces substances peuvent être à l'origine d'une perturbation de la spermatogenèse, entraînant une production anormale de spermatozoïdes (Pacifici et al., 1993).

L'altération de la spermatogenèse par le **cadmium** s'expliquerait également par le fait que (Zhu et al., 2020) :

- D'une part, ce métal lourd cause de graves **dommages structurels aux tubules séminifères** et **cellules de Sertoli** (qui, rappelons-le, jouent un rôle essentiel dans la spermatogenèse) ;
- D'autre part, le cadmium **attaque la BHT**. Comme nous l'avons précédemment vu, cette barrière permet de protéger les cellules germinales (cellules à l'origine des spermatozoïdes) du système immunitaire et des substances toxiques présents dans le sang. L'altération de la BHT entraîne, par conséquent, une altération de la spermatogenèse.

En ce qui concerne le **plomb**, des quantités importantes de ce métal ont été observées dans le sérum et le sperme des fumeurs (Hosni et al., 2013 ; Pant et al., 2015).

- A des doses élevées de plomb allant de 50 à 200 mg/kg de poids corporel, on observe une perturbation de la spermatogenèse avec accumulation de cellules immatures dans la lumière du tubule (Batra et al., 2001).
- A des doses plus élevées de plomb, un arrêt complet de la spermatogenèse a été observé avec une diminution significative de la population de cellules germinales (Batra et al., 2001). En effet, l'histoarchitecture du testicule est perturbée : les changements comprennent des dommages de la membrane basale, une désorganisation de l'épithélium et une vacuolisation des cellules. Les tubules ont été trouvés presque vides, indiquant un arrêt de la spermatogenèse.

De nombreuses études ont apporté des explications supplémentaires en ce qui concerne les causes à l'origine de l'altération de la spermatogenèse :

Premièrement, la fumée de tabac peut induire une **hypoxie** dans les testicules (Koskinen et al., 2000). Les fonctions du testicule (à savoir, la production des spermatozoïdes et la production de testostérone) sont, par conséquent, compromises car l'apport en oxygène est insuffisant, alors que les besoins métaboliques du testicule sont élevés (Hoff et al., 2012 ; Dai et al., 2015). L'hypoxie dû au tabagisme pourrait donc être responsable d'une **altération de la spermatogenèse** (Taha et al., 2014 ; Gabrielsen & Tanrikut, 2016). Par exemple, chez le rat, l'hypoxie (résultant de la torsion du cordon spermatique) provoque l'apoptose des cellules germinales (Turner et al., 1997). Chez l'homme, elle est associée à une altération significative et à long terme du nombre de spermatozoïdes (Visser & Heyns, 2003).

Ensuite, une étude a évalué les effets néfastes du tabagisme sur le processus de spermatogenèse en criblant et étudiant 31 protéines exprimées dans les testicules de souris exposées quotidiennement à la fumée de cigarette (Xu et al., 2013). Ces protéines jouent un rôle important dans la spermatogenèse : par exemple, certaines protéines sont nécessaires au métabolisme et à la synthèse de l'ATP (Adénosine triphosphate) qui est essentielle pour la spermatogenèse. La production moindre d'ATP conduit à l'infertilité du mâle (Hüttemann et al., 2003). L'étude de Xu et al a démontré ainsi que **l'expression de PEBP1 (protéine associée à la spermatogenèse) est régulée à la baisse** chez les souris traitées à la fumée de cigarette (Xu et al., 2013). L'altération de l'expression de cette protéine peut affecter l'activation d'ERK1/2, une protéine dont le rôle est de réguler la spermatogenèse dans les testicules. Cela mènerait à une spermatogenèse altérée chez les souris.

Une autre étude (effectuée aussi sur des souris) a émis l'hypothèse selon laquelle, après exposition à la fumée de cigarette, le **dysfonctionnement de la voie MAPK** pourrait éventuellement conduire à des dommages spermatogéniques (Xu et al., 2013).

Enfin, les micro ARN (ou miARN) sont des ARN non codants qui ont été décrits dans les spermatocytes pachytènes, les spermatides rondes et allongées ainsi que les cellules de Sertoli (Meikar et al., 2011 ; Song et al., 2011) et seraient au nombre de 141 dans le testicule (Romero et al., 2012). Certains miARN ont le rôle de contrôler la différenciation des spermatogonies, d'autres ont une grande importance dans le déroulement normal de la spermatogenèse. La fumée de cigarette induit une expression différentielle des miARN dans les spermatozoïdes (Marczylo et al., 2012) ; en d'autres termes, les **miARN s'expriment différemment** sous l'effet de la fumée de tabac, pouvant provoquer ainsi une perturbation du bon fonctionnement de la spermatogenèse.

En somme, chez les fumeurs chroniques, la spermatogenèse est diminuée alors que les facultés de réparation pendant la méiose sont amoindries (Zenzes, 2000).

4.4.2.1. Altération de la qualité du sperme

Le **sperme** est un liquide opaque, blanchâtre et visqueux, formé par (Body, 2021) :

- Les **spermatozoïdes** produits par les testicules.
- Le **liquide séminal (ou plasma séminal)** qui compose la majorité du sperme et est chargé de « nourrir » et de véhiculer les spermatozoïdes. Il est produit lors de l'éjaculation par les glandes accessoires (*cf figure 11*) : les vésicules séminales, la prostate et les glandes de Cowper (ou glandes bulbo-urétrales).

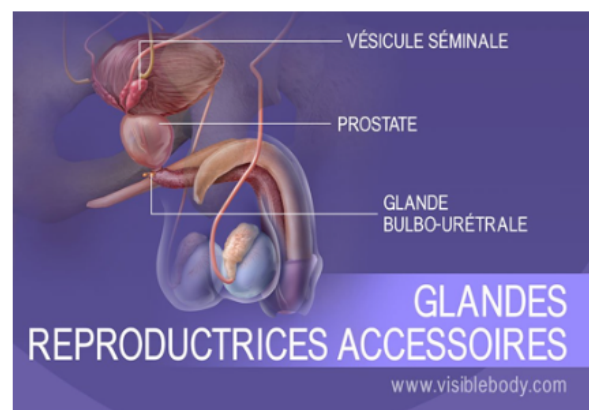


Figure 11 : Glandes reproductrices accessoires (VisibleBody)

Les vésicules séminales sécrètent un liquide qui contient des sucres, des prostaglandines et d'autres substances composant les deux tiers du volume du sperme.

La prostate sécrète des enzymes qui favorisent l'activation des spermatozoïdes et la liquéfaction du sperme.

Les glandes de Cowper apportent du mucus qui favorise la motilité des spermatozoïdes et facilite les rapports sexuels (rôle lubrifiant).

4.4.2.1.1. Le liquide séminal

Les fumeurs de cigarette présentent un **volume de plasma séminal plus faible** que les hommes qui ne fument pas (Saaranen et al., 1987 ; Ramlau-Hansen et al., 2007). Une étude réalisée sur 362 hommes chinois fréquentant une clinique d'infertilité, a montré que les fumeurs présentaient une diminution du volume du plasma séminal par rapport aux non-fumeurs (Zhang et al., 2000).

Ainsi, les organes sexuels accessoires masculins ne sont pas épargnés d'être la cible de la **nicotine**, ce qui altère le processus de sécrétion de ces organes (Fávaro & Cagnon, 2006). De plus, une étude montre que la nicotine contribue à la **génération, dans les testicules, de ROS** (Erat et al., 2007) parmi lesquelles se trouvent des radicaux libres. La hausse de radicaux libres provoque une **peroxydation lipidique de la prostate** ce qui peut affecter la sécrétion de plasma

séminal (Fávaro & Cagnon, 2006). La nicotine altère donc la sécrétion de liquide séminal qui compose la majorité du sperme et dont le rôle est de nourrir et véhiculer les spermatozoïdes.

De même pour le cadmium, une concentration élevée de cette substance, observée chez les fumeurs, peut réduire le volume du plasma séminal (Li et al., 2016).

4.4.2.1.2. Les spermatozoïdes

Le tabac a des effets nocifs sur les spermatozoïdes des fumeurs : ils sont moins nombreux, ont une mobilité réduite, une morphologie anormale avec une qualité nucléaire altérée. La vitalité et la maturation des spermatozoïdes sont également toutes les deux compromises par le tabac.

4.4.2.1.2.1. Le nombre

➤ **Impact du tabac sur la numération (ou concentration) des spermatozoïdes :**

Pour toutes les études mentionnées ci-dessous, l'intoxication tabagique aurait tendance à faire diminuer la numération/concentration des spermatozoïdes mais sans différence significative entre fumeurs et non-fumeurs (Sepaniak et al., 2005) :

Au milieu des années 80, une étude associant le nombre de spermatozoïdes et la consommation de tabac, a démontré chez les fumeurs une diminution du nombre de spermatozoïdes d'environ 22 % (Stillman et al., 1986).

Dans les années 90, une étude plus précise, prenant en considération la quantité de tabac consommée ainsi que l'origine des patients (population générale ou patients consultant en AMP), révèle que les fumeurs avaient une densité de sperme de 13 à 17% inférieure à celle des non-fumeurs (Vine et al., 1994).

De 1987 à 2004, une analyse transversale de 2542 hommes en bonne santé a révélé, lors de l'analyse du sperme, que les fumeurs présentent un nombre de spermatozoïdes plus faible que les hommes qui ne fument pas (Ramlau-Hansen et al., 2007). Zhang et al ont montré que les fumeurs présentaient des concentrations de spermatozoïdes diminuées (Zhang et al., 2000). Dans une autre grande cohorte de 1786 hommes soumis à un bilan de fertilité (655 fumeurs et 1131 non-fumeurs), le tabagisme était associé à une diminution du nombre total de spermatozoïdes comparé aux non-fumeurs (Künzle et al., 2003).

Une étude a montré que chez les hommes ayant fumé plus de 5 ans, 40% présentent une oligospermie (c'est-à-dire une quantité anormalement faible de spermatozoïdes dans le sperme) alors que chez les non-fumeurs, aucune personne ne présente une numération anormale (Ameli, 2021a).

La relation entre le tabagisme et la concentration de spermatozoïdes est dose-dépendante (Kovac et al., 2015). En effet, les hommes qui fument plus de 20 cigarettes par jour voient leur concentration de spermatozoïdes diminuer de 19% comparé aux non-fumeurs.

➤ Explications :

La **nicotine**, le **cadmium** et le **plomb** ont été corrélés à la baisse de la numération des spermatozoïdes. Cependant, les mécanismes par lesquels la numération est affectée ne sont pas encore clairement établis (Sepaniak et al., 2005).

Une étude initiale a indiqué que la **nicotine** provoquait une diminution du nombre de spermatocytes et de spermatides (Reddy et al., 1998).

Puis, une étude a examiné les effets de la **nicotine** sur la concentration spermatique chez des rats mâles adultes en administrant de façon quotidienne de la nicotine par voie orale pendant une période de quatre semaines (Oyeyipo et al., 2011). A l'issue de cette étude, les chercheurs ont conclu que le nombre moyen de spermatozoïdes a significativement diminué. Cette diminution est dose-dépendante. Les paramètres affectés par la nicotine orale ont été améliorés après 30 jours d'arrêt, suggérant que les effets sont réversibles à l'arrêt.

Budin et al ont analysé les effets de la nicotine chronique à faible dose sur les caractéristiques du sperme chez des rats mâles adolescents (Budin et al., 2017). Le traitement chronique à la nicotine a significativement réduit le nombre de spermatozoïdes (*cf tableau 1*).

| Sperm characteristics | Experimental groups | | t-statistic (df = 12) | P-value ^b |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------|----------------------|
| | Control group ^a (n = 7) | Nicotine group ^a (n = 7) | | |
| Sperm count (X10 ⁶ /ml) | 15.28 (0.52) | 13.05 (0.35) | 3.986 | 0.002 |
| Sperm motility (%) | 58.67 (2.37) | 44.13 (1.27) | 3.632 | 0.003 |
| Sperm viability (%) | 65.58 (3.14) | 34.50 (1.95) | 2.273 | 0.022 |
| Abnormal sperm morphology (%) | 3.17 (0.40) | 8.92 (0.51) | 3.093 | <0.001 |

^aMean (SD). ^bIndependent t-test. n: Number of sample. t: t-statistics. df: Degree of freedom.

Tableau 1 : Caractéristiques du sperme chez des rats normaux et nicotiniques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la numération des spermatozoïdes (Budin et al, 2017)

Les fumeurs présentent des taux élevés de cadmium sanguin et sérial (Mendiola et al., 2011). Une étude animale a montré que l'exposition au **cadmium** était également toxique pour la reproduction et que ce métal lourd était associé à une réduction du nombre de spermatozoïdes (Oliveira et al., 2009).

L'exposition au **plomb** entraîne également une diminution du nombre de spermatozoïdes (Naha et al., 2005). Les mécanismes à l'origine de la diminution de la concentration de spermatozoïdes ne sont pas clairement établis.

4.4.2.1.2.2. La mobilité

Les spermatozoïdes ont une fonction bien définie, celle de féconder l'ovocyte (Kaldis et al., 1997). Pour atteindre cet objectif, les spermatozoïdes doivent se déplacer activement vers l'ovocyte. La motilité des spermatozoïdes est donc l'un des facteurs déterminants de la fertilité masculine.

➤ **Impact du tabac sur la mobilité des spermatozoïdes :**

L'exposition *in vitro* à la fumée de cigarette provoque une réduction (réversible) de la motilité des spermatozoïdes (Hull et al., 2000). Les spermatozoïdes ont donc plus de difficulté à se déplacer jusqu'à l'ovocyte, ce qui nuit à la fécondation (Quebecsanstabc, s. d.).

De nombreuses études mettent en évidence une **diminution significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles** chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs : **-19 %** pour Wong et al (Wong et al., 2000) ; **-17 %** pour Künzle et al (Künzle et al., 2003) ; **-13%** pour Ramlau-Hansen et al (Ramlau-Hansen et al, 2007).

Enfin, une étude a montré que 18% des hommes fumant depuis plus de 5 ans présentent une mobilité anormale (Ameli, 2021a).

➤ **Explications :**

Rappels :

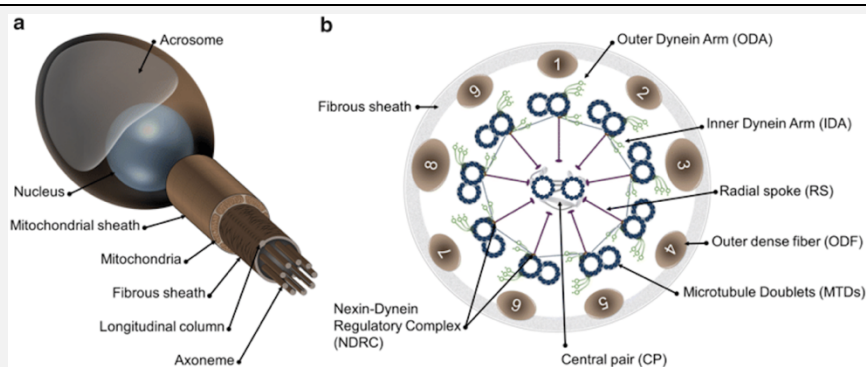


Figure 12 : Coupe transversale de la queue du spermatozoïde (Toure et al, 2021)

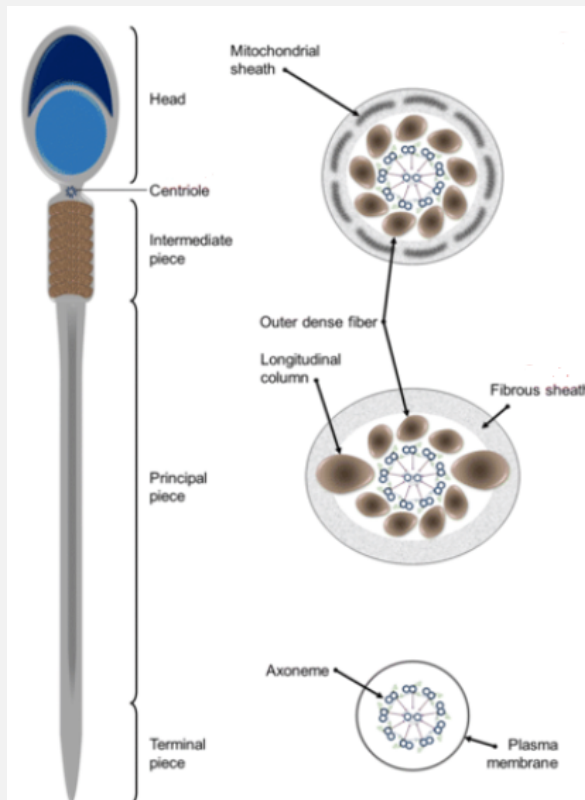


Figure 13 : Coupe transversale de la queue du spermatozoïde (Toure et al, 2021)

Comme on peut le voir sur les **figures 12 et 13**, ci-dessus (Toure et al., 2021), le flagelle du spermatozoïde est composé des pièces intermédiaire, principale et terminale (Zavos, Correa, Karagounis, et al., 1998). Toute la longueur du flagelle, ou axonème (partie axiale et motrice du flagelle), est composée de neuf paires (doublets) de microtubules qui sont disposés radialement autour de deux microtubules centraux. Cet arrangement est entouré de neuf fibres externes qui sont associées aux neuf paires de tubules.

Le glissement des microtubules périphériques axonémaux les uns par rapport aux autres est à l'origine du mouvement (Jouannet & Serres, 1995). Cela nécessite de l'énergie qui résulte de l'hydrolyse de l'ATP fournie par les mitochondries (Jouannet & Serres, 1995) au sein de la pièce intermédiaire du flagelle (Zavos, Correa, Karagounis, et al., 1998).

Plusieurs auteurs ont apporté différentes explications concernant les possibles mécanismes à l'origine de la diminution de la mobilité des spermatozoïdes :

Tout d'abord, selon une étude en microscopie électronique incluant 29 fumeurs vs 15 non-fumeurs, le tabac pourrait être à l'origine **d'anomalies au niveau de la structure du flagelle du spermatozoïde** et principalement au niveau de **l'axonème** (Zavos, Correa, Karagounis, et al., 1998). Chez les fumeurs, on observe la disparition d'un ou plusieurs doublets périphériques de microtubules ou du doublet central.

Le tabac engendre aussi une **génération accrue de ROS** (Saleh et al., 2002) à l'origine d'un **stress oxydatif** qui lui-même est à l'origine d'une **fragmentation de l'ADN** des spermatozoïdes. Le stress oxydatif associé au phénomène de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes, **affectent négativement l'activité respiratoire mitochondriale des spermatozoïdes** (Ferramosca et al., 2013). Or, les mitochondries des spermatozoïdes humains sont impliquées dans la production d'ATP qui est particulièrement important pour la motilité des spermatozoïdes (Piomboni et al., 2012 ; Ferramosca et al., 2013). Cette respiration mitochondriale réduite pourrait donc être l'une des causes responsable de la diminution de la motilité des spermatozoïdes humains (Ferramosca et al., 2013).

Les ROS et le stress oxydatif semblent avoir d'autres cibles, en plus des mitochondries, et par conséquent, d'autres mécanismes semblent être impliqués dans la diminution de la motilité de spermatozoïdes (Ferramosca et al., 2013). Les spermatozoïdes possèdent de grandes quantités d'AGPI dans leur membrane plasmique, ces derniers ont pour fonction de maintenir la fluidité de la membrane (Zalata et al., 2004). Un niveau élevé de ROS peut provoquer une **peroxydation lipidique**, et donc une **dégradation des phospholipides et des acides gras des spermatozoïdes** (Mak et al., 2000). Tout dommage de la membrane plasmique des spermatozoïdes, affecte la motilité des spermatozoïdes (Showell et al., 2014).

○ **Quelles sont les substances en cause ?**

Des études *in vitro* ont évalué la **nicotine**, la **cotinine**, le **cadmium** comme étant de potentiels coupables (Sofikitis et al., 2000; Oyeyipo et al., 2014), de même pour le **plomb** (Kuo et al., 1997 ; Jensen et al., 2006).

En effet, une étude a examiné les effets de la **nicotine** orale sur des rats mâles, et a révélé que les rats exposés à la nicotine orale présentaient des diminutions significatives de la motilité des spermatozoïdes (cette observation était dose-dépendante) (Oyeyipo et al., 2011). Une autre étude a obtenu des résultats similaires chez des rats prépubères et adultes exposés à des concentrations croissantes de nicotine (Aprioku & Ugwu, 2016). Une étude plus récente a étudié les effets de la nicotine chronique à faible dose sur les caractéristiques du sperme chez

des rats mâles pré-pubères (Budin et al., 2017) : le traitement chronique à la nicotine a significativement modifié la motilité des spermatozoïdes (cf *tableau 2*).

| Sperm characteristics | Experimental groups | | t-statistic (df = 12) | P-value ^b |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------|----------------------|
| | Control group ^a (n = 7) | Nicotine group ^a (n = 7) | | |
| Sperm count (X10 ⁶ /ml) | 15.28 (0.52) | 13.05 (0.35) | 3.986 | 0.002 |
| Sperm motility (%) | 58.67 (2.37) | 44.13 (1.27) | 3.632 | 0.003 |
| Sperm viability (%) | 65.58 (3.14) | 34.50 (1.95) | 2.273 | 0.022 |
| Abnormal sperm morphology (%) | 3.17 (0.40) | 8.92 (0.51) | 3.093 | <0.001 |

^aMean (SD). ^bIndependent t-test. n: Number of sample. t: t-statistics. df: Degree of freedom.

Tableau 2 : Caractéristiques du sperme chez rats des normaux et nicotiques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la mobilité des spermatozoïdes (Budin et al, 2017)

Des études *in vitro* ont révélé qu'une concentration de nicotine élevée (≥ 1 mmol/L) diminuait significativement les paramètres de mouvement alors que ni la nicotine ni la cotinine à faible concentration (≤ 1 mmol/L) n'étaient de manière concluante, nocives pour la motilité des spermatozoïdes (Oyeyipo et al., 2014).

Que ce soit dans des études *in vitro* ou *in vivo*, la nicotine entraînerait donc une altération directe de la motilité des spermatozoïdes (Kim et al., 2005).

Une étude animale a montré que l'exposition au **cadmium** entraînait également une réduction de la motilité des spermatozoïdes (Oliveira et al., 2009).

De même pour le **plomb**, où une concentration élevée dans le sang et le sperme est corrélée à une diminution de la motilité des spermatozoïdes (Kuo et al., 1997 ; Jensen et al., 2006).

La **nicotine, la cotinine, le cadmium et le plomb** sont à l'origine de l'inhibition de l'activité de la créatine kinase (CK) des spermatozoïdes (Ghaffari et al., 2008 ; Ghaffari & Motlagh, 2011). *In vivo*, il semble y avoir un lien entre la durée du tabagisme, le nombre de cigarettes fumées par jour et la réduction de l'activité de la CK (Sofikitis et al., 2000 ; Oyeyipo et al., 2014) dans le plasma séminal, les spermatozoïdes et le sperme total (Ghaffari & Rostami, 2013). La CK des spermatozoïdes joue un rôle important dans le mouvement des spermatozoïdes : c'est un réservoir d'énergie pour la régénération rapide de l'ATP (Dai et al., 2015). Cette **inhibition de l'activité de la CK** diminuerait donc la motilité et altérerait l'homéostasie énergétique des spermatozoïdes.

Cependant, Gandini et son équipe ne sont pas en accord avec ces précédents travaux et pensent que les substances à l'origine d'une diminution de la mobilité des spermatozoïdes ne sont ni la nicotine ni son métabolite, la cotinine (Gandini et al., 1997). Pour identifier quelles substances de la cigarette étaient impliquées dans la diminution de la mobilité des spermatozoïdes, ils ont utilisé un modèle *in vitro* : la mobilité a été analysée par un système automatisé comprenant le pourcentage de mobilité progressive, la vitesse curvilinéaire, l'index de linéarité et l'amplitude du débattement latéral de la tête (Sepaniak et al., 2005). Les spermatozoïdes étaient incubés soit avec de la nicotine ou de la cotinine seules, soit avec de la fumée de cigarette (les deux types d'échantillons étant comparés à des contrôles non-fumeurs). La conclusion est telle qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre la mobilité des spermatozoïdes exposés à la nicotine ou la cotinine et celle des spermatozoïdes de non-fumeurs. Toutefois, une diminution de la mobilité a été observée chez les spermatozoïdes exposés à la fumée de cigarette. Les substances en cause seraient donc des

substances autres que la nicotine ou la cotinine. Ils ont ensuite montré que certaines substances faisant partie de la phase gazeuse de la cigarette telles que les **hydrocarbures** ou les **aldéhydes** étaient probablement impliquées. Après inhalation de ces substances, ces dernières passent dans le sang, puis à travers la barrière hémato-testiculaire pour enfin agir sur les spermatozoïdes en altérant leur mouvement, de la même façon qu'elles altèrent les cellules ciliées du tractus bronchique (Sepaniak et al., 2004).

4.4.2.1.2.3. La vitalité

➤ **Impact du tabac sur la vitalité des spermatozoïdes**

Le tabagisme semble être néfaste à la vitalité des spermatozoïdes. Une étude a montré que les spermatozoïdes de non-fumeurs placés dans le plasma séminal de fumeurs avaient une vitalité basse ; quant aux spermatozoïdes de fumeurs, lorsqu'ils sont placés dans le plasma séminal de non-fumeurs, leur vitalité est significativement meilleure (Zavos, Correa, Antypas, et al., 1998). Cela pourrait démontrer que le plasma séminal des fumeurs est toxique ; toutefois, cette toxicité s'avère être réversible.

➤ **Explications :**

Les mécanismes à l'origine de la diminution de la vitalité des spermatozoïdes ne sont pas clairement établis, mais des études ont identifié certaines substances en cause, à savoir : la **nicotine**, le **cadmium** et le **plomb**.

Une étude examinant les effets de l'administration orale de **nicotine** sur les caractéristiques du sperme chez des rats mâles adultes, a observé une diminution insignifiante de la viabilité des spermatozoïdes (Oyeyipo et al., 2011). Cependant, une étude plus récente a étudié les effets de la nicotine chronique à faible dose sur les caractéristiques du sperme chez des rats mâles pré-pubères (Budin et al., 2017) : le traitement chronique à la nicotine a significativement réduit la viabilité des spermatozoïdes (*cf tableau 3*).

| Sperm characteristics | Experimental groups | | t-statistic (df = 12) | P-value ^b |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------|----------------------|
| | Control group ^a (n = 7) | Nicotine group ^a (n = 7) | | |
| Sperm count (X10 ⁶ /ml) | 15.28 (0.52) | 13.05 (0.35) | 3.986 | 0.002 |
| Sperm motility (%) | 58.67 (2.37) | 44.13 (1.27) | 3.632 | 0.003 |
| Sperm viability (%) | 65.58 (3.14) | 34.50 (1.95) | 2.273 | 0.022 |
| Abnormal sperm morphology (%) | 3.17 (0.40) | 8.92 (0.51) | 3.093 | <0.001 |

^aMean (SD). ^bIndependent t-test. n: Number of sample. t: t-statistics. df: Degree of freedom.

Tableau 3 : Caractéristiques du sperme chez des rats normaux et nicotiniques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la vitalité des spermatozoïdes (Budin et al, 2017)

De même, des études *in vitro* ont révélé qu'une concentration de nicotine élevée (≥ 1 mmol/L) diminuait significativement les paramètres de viabilité des spermatozoïdes (Oyeyipo et al., 2014).

Par ailleurs, les concentrations urinaires de **cadmium** sont également négativement associées à la viabilité des spermatozoïdes (Jeng et al., 2015).

Il en est même pour le **plomb**, l'exposition à ce métal lourd est associée à une viabilité significativement faible des spermatozoïdes (Naha et al., 2005).

Dans l'ensemble, l'exposition de l'homme aux métaux lourds impacte la qualité séminale qui devient inférieure (López-Botella et al., 2021).

4.4.2.1.2.4. La morphologie dont l'aspect nucléaire

➤ Impact du tabac sur la morphologie des spermatozoïdes :

Le tabac semble affecter la morphologie des spermatozoïdes (Künzle et al., 2003). Une étude, portant sur 200 hommes infertiles, a montré que les fumeurs présentaient des taux plus élevés de spermatozoïdes ayant une morphologie anormale (Gaur et al., 2007).

Les effets sont dose-dépendants (Chia et al., 1994) : plus la consommation de tabac augmente, et plus le pourcentage de spermatozoïdes ayant une altération de leur morphologie (téatospermie) augmente (Sepaniak et al., 2005). Il semble que le tabagisme léger ou modéré (≤ 20 cigarettes par jour) soit insuffisant pour induire des anomalies spermatiques ultrastructurales (Yeung et al., 2009).

Les spermatozoïdes de fumeurs présenteraient une incidence plus élevée d'anomalies dans les régions de la tête, de la pièce intermédiaire et du flagelle (*cf* **tableau 4**) (Zavos, Correa, Karagounis, et al., 1998).

Distribution of morphologic abnormalities in spermatozoa from smokers and nonsmokers.

| Patient group | Spermatozoa region | | |
|---------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| | Head | Middle piece | Tail |
| Smoker | 43.9 \pm 12.1 (57.5) | 3.2 \pm 1.9 (4.2) | 29.3 \pm 2.6 (38.3) |
| Nonsmoker | 26.1 \pm 4.0 (60.3)* | 1.2 \pm 0.5 (2.7)* | 16.0 \pm 1.0 (37.0)* |

Note: All values are means \pm SD (%). Morphologic analysis included gross abnormalities of the sperm head, middle piece, and tail.

* $P < 0.05$ (specimens obtained from nonsmokers vs. smokers).

Tableau 4 : Anomalies morphologiques retrouvées chez les spermatozoïdes des fumeurs et non-fumeurs (Zavos, Correa, Karagounis et al, 1998)

En ce qui concerne les anomalies de la tête, une étude a observé une augmentation nette du nombre de spermatozoïdes microcéphales mais également une augmentation de la fraction de spermatozoïdes « à tête ronde » chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Evans et al., 1981 ; Rubes et al., 1998).

L'ultrastructure du flagelle semble également altérée lorsque l'homme fume une grande quantité de cigarettes par jour et cela affecte plus spécifiquement l'axonème du spermatozoïde humain (Zavos, Correa, Karagounis, et al., 1998).

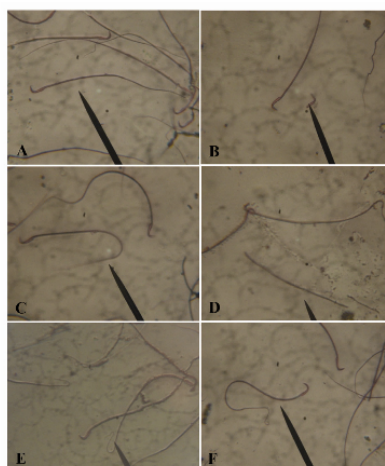
Enfin, la microscopie électronique a révélé que le pourcentage de spermatozoïdes enroulés était significativement corrélé avec un tabagisme important (Zavos, Correa, Karagounis, et al., 1998).

➤ Explications :

La **nicotine** et la **cotinine**, substances présentes dans le plasma séminal des fumeurs, pourraient être impliquées dans l'altération de la morphologie des spermatozoïdes (Chia et al., 1994 ; Merino et al., 1998 ; Wong et al., 2000).

Selon une étude portant sur 210 patients, les hommes ayant des concentrations plus élevées de **cotinine** dans le plasma séminal présentent un pourcentage significativement plus élevé de morphologie anormale des spermatozoïdes (Wong et al., 2000).

Une autre étude a examiné les effets de l'administration orale de **nicotine** sur les caractéristiques du sperme chez des rats mâles adultes, et a révélé un pourcentage augmenté d'anomalies spermatiques chez ces rats exposés à la nicotine (Oyeyipo et al., 2011). L'anomalie la plus fréquemment rencontrée lors de l'examen morphologique des spermatozoïdes était le « **flagelle courbé** » qui représentait 60% des anomalies observées (cf **figure 14-C**). L'anomalie observée était dose-dépendante et réversible à l'arrêt de la consommation de nicotine.



- A : spermatozoïdes normaux
 B à F : spermatozoïdes présentant des anomalies de morphologie après l'administration de nicotine
 B : spermatozoïdes sans flagelle
 C : spermatozoïdes avec un flagelle courbé
 D : spermatozoïdes sans tête
 E : spermatozoïdes avec flagelle bouclé
 F : spermatozoïdes avec flagelle enroulé (flèche)

Figure 14 : Photomicrographie représentant le sperme provenant de la queue de l'épididyme de rats albinos mâles (Oyeyipo et al, 2011)

Une étude plus récente a étudié les effets de la nicotine chronique à faible dose sur les caractéristiques du sperme chez des rats mâles pré-pubères (Budin et al., 2017). Le traitement chronique à la nicotine a significativement modifié la morphologie des spermatozoïdes (cf **tableau 5**).

| Sperm characteristics | Experimental groups | | t-statistic (df = 12) | P-value ^b |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------|----------------------|
| | Control group ^a (n = 7) | Nicotine group ^a (n = 7) | | |
| Sperm count (X10 ⁶ /ml) | 15.28 (0.52) | 13.05 (0.35) | 3.986 | 0.002 |
| Sperm motility (%) | 58.67 (2.37) | 44.13 (1.27) | 3.632 | 0.003 |
| Sperm viability (%) | 65.58 (3.14) | 34.50 (1.95) | 2.273 | 0.022 |
| Abnormal sperm morphology (%) | 3.17 (0.40) | 8.92 (0.51) | 3.093 | <0.001 |

^aMean (SD). ^bIndependent t-test. n: Number of sample. t: t-statistics. df: Degree of freedom.

Tableau 5 : Caractéristiques du sperme chez des rats normaux et nicotiniques pendant 28 jours de traitement : effet de la nicotine sur la morphologie des spermatozoïdes (Budin et al, 2017)

Le **plomb** ainsi que le **cadmium** affectent également négativement la morphologie normale des spermatozoïdes (Telisman et al., 2007; Li et al., 2016).

Comme pour les autres paramètres, les mécanismes d'action de ces substances ne sont pas encore totalement compris (Sepaniak et al., 2005). Il subsiste tout de même une hypothèse selon laquelle le pourcentage de spermatozoïdes normaux seraient plus faibles chez les fumeurs masculins en raison de la **génération accrue de ROS** (Saleh et al., 2002). Les

spermatozoïdes possèdent de grandes quantités d'AGPI dans leur membrane plasmique (Zalata et al., 2004). Un **niveau élevé de ROS** peut provoquer une **peroxydation lipidique**, et donc une **dégradation des phospholipides et des acides gras des spermatozoïdes** (Mak et al., 2000) affectant ainsi la morphologie des spermatozoïdes.

➤ **Impact du tabac sur la qualité nucléaire des spermatozoïdes :**

La consommation chronique de tabac pourrait altérer la qualité du noyau des spermatozoïdes :

1) **Augmentation des anomalies chromosomiques :**

La fumée de cigarette serait impliquée dans la survenue d'aneuploïdies (Dellarco et al., 1986), qui consistent en une modification anormale du nombre de chromosomes d'une cellule. Les chromosomes les plus touchés sont les chromosomes 1, 13 (Shi et al., 2001), et Y (Rubes et al., 1998).

Le mécanisme d'action à l'origine de ces anomalies n'est pas vraiment connu (Rubes et al., 1998). Cependant, l'interaction de certaines substances mutagènes avec le fuseau mitotique, pourrait être à l'origine de phénomènes de non-disjonction. Autrement dit, les dommages génétiques dans le sperme peuvent être liés à la liaison directe des constituants de la fumée de tabac ou de leurs intermédiaires à l'ADN (Fraga et al., 1991 ; Zenzes et al., 1999). La prévalence de la disomie du chromosome Y dans le sperme serait en corrélation avec les concentrations urinaires de **cotinine** (Rubes et al., 1998).

2) **Fragmentation simple ou double brin de l'ADN des spermatozoïdes :**



Figure 15 : L'ADN du spermatozoïde (Blanca Paraiso et al, 2021)

La fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (**cf figure 15**) peut être simple ou double brin et désigne les cassures du matériel génétique des spermatozoïdes (Blanca Paraiso et al., 2021). Les spermatozoïdes des fumeurs ont un niveau de fragmentation de l'ADN significativement plus élevé que celui des non-fumeurs (Sepaniak et al., 2006 ; Blanca Paraiso et al., 2021).

➤ **Explications :**

De nombreux composants de la fumée de cigarette entraînent une production de radicaux libres dans le plasma séminal (Saleh et al., 2002). C'est le cas de la **Nicotine** (Erat et al., 2007) et des métaux lourds (López-Botella et al., 2021) tels que le **Plomb** (Kiziler et al., 2007), ou encore le **Cadmium** (Thompson & Bannigan, 2008). Par ailleurs, plusieurs composants de la fumée de cigarette sont eux même des radicaux libres, comme l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène ou les radicaux hydroxyles (Church & Pryor, 1985). Autrement dit, la fumée de cigarette contient des espèces réactives à l'oxygène toxiques, qui aident à produire des adduits elles-mêmes mutagènes (Penzias et al., 2018). Finalement, les fumeurs présentent un niveau plus élevé de ROS séminal (Taha et al., 2012).

La **production exagérée de radicaux libres** est à l'origine d'une oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN ce qui conduit à une peroxydation des lipides, une oxydation des enzymes et protéines structurelles essentielles et des mutations dues à l'oxydation de l'ADN (Scarlata & O'Flaherty, 2020).

Simultanément à cette production excessive de radicaux libres, la présence de composants de la fumée de cigarette dans le plasma séminal est à l'origine d'une **diminution du taux de substances antioxydantes** (Rajpurkar et al., 2000 ; Elshal et al., 2009 ; Taha et al., 2012).

Les antioxydants jouent un rôle important dans la fertilité de l'homme (Bechthold et al., 2021) : ils peuvent directement piéger les ROS et les inactiver (Smits et al., 2018). Ils contribuent ainsi à la bonne qualité du sperme. Les antioxydants naturels présents dans le corps comprennent des formes enzymatiques et non enzymatiques (Pham-Huy et al., 2008) :

- ⇒ Les principales enzymes antioxydantes sont la **superoxyde dismutase (SOD)**, la **catalase**, la **glutathion peroxydase** et la glutathion réductase.
- ⇒ Les antioxydants non enzymatiques comprennent le **glutathion**, l'acide lipoïque, la coenzyme Q10, l'acide urique, la transferrine, la bilirubine, la L-arginine, la mélatonine.

La **SOD** constitue la **première ligne de défense contre les ROS** (Johnson & Giulivi, 2005).

Une étude, réalisée chez 362 hommes chinois, portant sur les taux plasmatiques séminaux de SOD, a permis de montrer que cette enzyme est retrouvée en plus faible quantité dans le plasma séminal des hommes infertiles (Sanocka et al., 1996 ; Zhang et al., 2000 Murawski et al., 2007 ; Kovac et al., 2015). Les taux de SOD sont inversement corrélés à la quantité et à la durée du tabagisme : plus la durée du tabagisme et la quantité de tabac fumé augmentent et plus le taux de SOD diminue.

Quelles sont les substances en cause ?

- La **nicotine** semble être à l'origine de la diminution significative de l'activité de la superoxyde dismutase des testicules (*cf* **tableau 6**) (Budin et al., 2017). Ce résultat est cohérent avec celui d'une autre étude indiquant la diminution du niveau de SOD lors de l'exposition à la nicotine d'une manière dose-dépendante (Gottfredsen et al., 2013).

| | Testis | | | Prostate | | |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|
| | Experimental groups | | P-value ^b | Experimental groups | | P-value ^b |
| | Control group (n = 7) | Nicotine group (n = 7) | | Control group (n = 7) | Nicotine group (n = 7) | |
| SOD (U/min/mg protein) | 2.16 (0.44) | 1.44 (0.40) | 0.017 | 15.71 (3.34) | 18.69 (2.54) | 0.054 |
| GSH (nmol/mg protein) | 106.52 (13.91) | 111.52 (7.41) | 0.074 | 0.16 (0.03) | 0.15 (0.06) | 0.231 |
| MDA (nmol/g protein) | 0.68 (0.11) | 1.57 (0.18) | <0.001 | 2.39 (0.92) | 4.22 (1.37) | 0.013 |
| AOPP (μmol/g protein) | 48.23 (2.23) | 57.04 (2.85) | <0.001 | 265.15 (38.19) | 191.47 (21.52) | 0.025 |

SOD: Superoxide dismutase. GSH = Glutathione. MDA = Malondialdehyde. AOPP = Advanced oxidation protein products.
^aMean (SD). ^bIndependent t-test. n: Number of sample. t: t-statistics. df: Degree of freedom.

Tableau 6 : Marqueurs de stress oxydatif dans les organes reproducteurs chez des rats normaux et nicotiniques pendant 28 jours de traitement (Budin et al, 2017)

- Le **cadmium** semble également diminuer la capacité antioxydante en inhibant les enzymes antioxydantes (Dai et al., 2015).

Des niveaux physiologiques de ROS sont nécessaires pour plusieurs fonctions du sperme telles que la capacitation, la réaction acrosomique et la fécondation (Griveau & Le Lannou, 1997). Cependant, les ROS, produits de façon excessive, peuvent submerger les défenses antioxydantes (Lemkecher et al., 2005) et sont capables d'induire des dommages à l'ADN entraînant ainsi une réduction du potentiel de fertilité (Lombardo et al., 2011). En effet, il a été prouvé au fil des années, que les hommes hypofertiles, par rapport aux hommes fertiles, ont des niveaux plus élevés de ROS et des niveaux inférieurs d'antioxydants dans leur sperme (Bykova et al., 2007).

Un déséquilibre entre la production de ROS et la capacité de l'organisme à neutraliser ces produits toxiques induit l'apparition d'un **stress oxydatif** (Smits et al., 2018). Ce stress oxydatif est ensuite à l'origine d'une **fragmentation simple ou double brin de l'ADN** des spermatozoïdes (Sepaniak et al., 2005). Des niveaux élevés de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes ont été associés à l'**infertilité masculine** (Blanca Paraiso et al., 2021).

Par ailleurs, la fragmentation de l'ADN, observée chez des hommes hypofertiles dans une étude portant sur 298 patients, est à l'origine d'un mauvais pronostic en AMP (Sun et al., 1997). Lorsque plus de 30% des spermatozoïdes présentent de l'ADN fragmenté, les chances de succès en FIV et en FIV-ICSI sont altérées (Evenson et al., 1999).

Les spermatozoïdes possèdent deux facteurs essentiels permettant de les protéger du stress oxydatif : le **taux d'antioxydants** dans le plasma séminal et la **compaction de la chromatine** (Twigg et al., 1998).

- ⇒ Les spermatozoïdes ont de faibles niveaux d'antioxydants et d'enzymes de réparation de l'ADN, ils sont donc très dépendants du plasma séminal environnant (Aktan et al., 2013). Les substances antioxydantes sont capables de retarder ou prévenir les dommages cellulaires dus au stress oxydatif en neutralisant l'effet des ROS (Bechthold et al., 2021). Or, nous venons de voir que le **tabac diminuait le taux de substances antioxydantes dans le plasma séminal : les spermatozoïdes ne sont plus protégés et sont ainsi plus vulnérables au stress oxydatif.**
- ⇒ La condensation de la chromatine joue un rôle primordial dans la protection du génome paternel au cours du transit du spermatozoïde dans les voies génitales et permet d'éviter la survenue de dommages à l'ADN (Roux et al., 2010). L'état de compaction de la chromatine du spermatozoïde dépend du remplacement des histones par les protamines au cours de la spermiogénèse.

Rappels sur la transition histones-protamines :

Le spermatozoïde a pour but de transporter le génome mâle à l'ovocyte, lors de la fusion des gamètes (Barral et al., 2017). Lors de la spermiogénèse, les gamètes mâles subissent de nombreuses transformations : en plus d'être dotés d'un flagelle nécessaire à leur motilité, ils subissent simultanément une réorganisation de leur génome (**cf figure 16**) : les nucléosomes (composés d'un fragment d'ADN enroulé autour d'un octamère d'histones) disparaissent. Par conséquent, les histones, qui composent les nucléosomes, disparaissent également et sont remplacées par des protéines de transition. L'histone H2A.L.2, exprimée presque en même temps que les protéines de transition, ouvre le nucléosome, laissant les protéines de transition se charger sur la chromatine pour ensuite interagir avec les protamines. Les protéines de transition sont ensuite partiellement substituées par les protamines (≈80%). Cette transformation de l'organisation du génome a pour but la compaction extrême de

celui-ci pour assurer sa protection avant le voyage du spermatozoïde. Toute perturbation affectant le remplacement des histones aboutit à une compaction défectueuse du génome dans les spermatozoïdes.

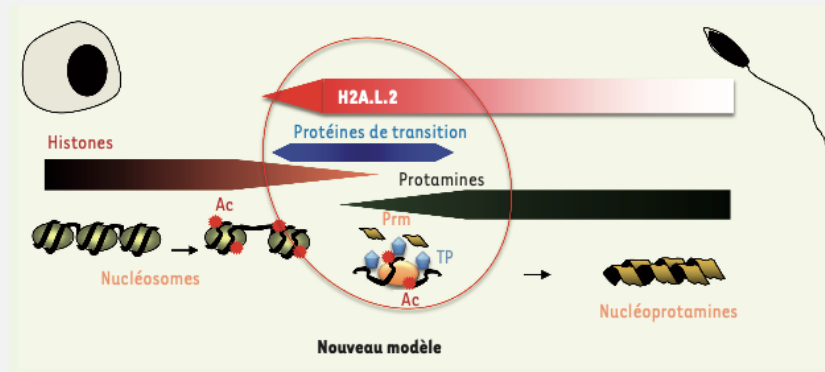


Figure 16 : Transition Histones-Protamines (Barral et al, 2017)

Le tabagisme est fortement associé à des **anomalies de la transition histones-protamines** et à une altération de l'expression de la protamine dans les spermatozoïdes humains (Hamad et al., 2014), ce qui aboutit à une **condensation défectueuse de la chromatine** des spermatozoïdes (Barral et al., 2017). Une diminution de la condensation de la chromatine dans les spermatozoïdes des fumeurs pourrait **augmenter l'accessibilité à l'ADN du benzo(a)pyrène-diol-époxyde (BPDE)** (Calogero et al., 2009).

Concernant le benzo(a)pyrène et le BPDE :

Le **BPDE** est un époxyde issu du métabolisme du benzo(a)pyrène par les enzymes du cytochrome P450 (Sims et al., 1974).

Le **benzo(a)pyrène** est une substance appartenant à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques et formé lors de la combustion du tabac (Perrin et al., 2011). Il est principalement présent dans le goudron de tabac et agit comme mutagène et cancérigène. Une personne qui fume un paquet de 20 cigarettes de tabac par jour inhale entre 0,067 mg et 0,568 mg de benzo(a)pyrène par jour (Kaiserman & Rickert, 1992).

Le BPDE a le potentiel de **se lier de manière covalente à l'ADN** pour former des **adduits** appelés **benzo(a)pyrène-diol-époxyde-ADN (BPDE-ADN)**, entraînant des **dommages à l'ADN** (Calogero et al., 2009). Il est rapporté que les adduits BPDE-ADN dans les spermatozoïdes sont augmentés par le tabagisme.

Pour conclure, plusieurs équipes s'entendent sur le fait que le tabac pourrait avoir de nombreuses répercussions sur le noyau des spermatozoïdes : d'une part, il est à l'origine d'une fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes due au stress oxydatif généré par la production excessive de radicaux libres et la diminution du taux de substances antioxydantes. D'autre part, le tabac a pour conséquence une augmentation d'anomalies chromosomiques liée à l'interaction de substances mutagènes avec le fuseau mitotique.

4.4.2.1.2.5. La maturation/ fonctionnalité

➤ Rappels :

Les spermatozoïdes quittent les tubes séminifères pour se diriger vers l'épididyme où ils termineront leur maturation (Alloprof, s. d.-a). Quatre étapes peuvent être proposées pour décrire le parcours des spermatozoïdes jusqu'à l'ovocyte (Embryology.ch, s. d.-b) :

| | | |
|---|--|---|
| 1 | Stockage dans l'épididyme | Première étape de maturation |
| 2 | Lors de l'éjaculation | Activation de la motilité |
| 3 | Lors de l'ascension dans les voies génitales féminines | <p align="center">Capacitation</p> <p>La capacitation correspond à l'ensemble des modifications structurales : membranaires et fonctionnelles, que subit le spermatozoïde, lui permettant d'acquérir la compétence à féconder (Travert et al., 2009). Cette étape est indispensable, et on la considère comme étant complète lorsqu'elle est capable d'induire la réaction acrosomique.</p> <p><u>Lors de la capacitation, on observe :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> De nombreux changements au niveau de la membrane plasmique du spermatozoïde, et plus particulièrement, des modifications lipidiques (Travert et al., 2009) : la distribution et la composition en lipides et phospholipides changent, ainsi, la membrane est plus fluide et des changements de l'architecture et de la composition de la membrane sont également observés. Activation de la voie AMPc/PKA (cf figure 17) : le taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intraspermatic est augmenté et la protéine kinase A (PKA) est activée (Travert et al., 2009). Ceci est à l'origine de l'initiation de la motilité des spermatozoïdes. En effet, on observe : <ul style="list-style-type: none"> À court terme : l'hyperactivation du spermatozoïde c'est-à-dire une augmentation de la fréquence de battement flagellaire et un mouvement en « toupie ». À long terme : la phosphorylation de la Tyrosine des protéines localisées dans la gaine fibreuse du flagelle. Cette phosphorylation joue un rôle important puisqu'elle est liée à l'acquisition de la motilité hyperactive des spermatozoïdes, l'interaction avec la zone pellucide et la réaction acrosomique (Jabbari et al., 2009). Augmentation du calcium intracellulaire (cf figure 17) (Travert et al., 2009). Le calcium règle l'activité des systèmes de phosphorylation-déphosphorylation actifs sur les protéines de l'axonème, à l'origine d'un glissement intertubulaire et de la courbure du flagelle (Jouannet & Serres, 1995). |
| | | |

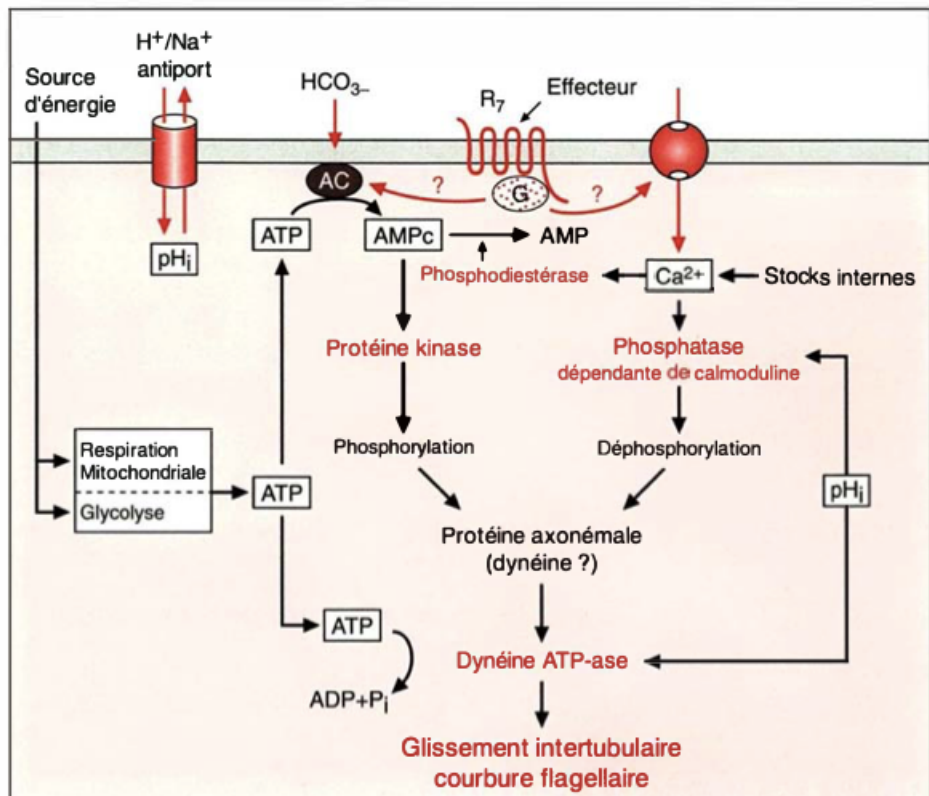


Figure 17 : Principaux facteurs impliqués dans la régulation du mouvement flagellaire (Jouannet & Serres, 1995)

Réaction acrosomique

La réaction acrosomique survient lors de la fixation du spermatozoïde à la zone pellucide de l'ovocyte : l'acrosine est libérée de l'acrosome des spermatozoïdes (Dai et al., 2015). Il s'agit d'une enzyme protéolytique importante capable d'hydrolyser la zone pellucide de l'ovocyte et joue un rôle vital dans le processus de fécondation (Cui et al., 2000). Les spermatozoïdes peuvent ainsi traverser la zone pellucide (dissociée par les enzymes) et gagner l'espace périvitellin (situé entre la zone pellucide et la membrane plasmique de l'ovocyte) (Fertimax, s. d.). La fusion d'un spermatozoïde avec la membrane plasmique de l'ovocyte déclenche alors une modification de la zone pellucide, ce qui rend ces deux enveloppes réfractaires aux autres spermatozoïdes, et permet d'éviter la polyspermie.

Ces 4 étapes sont des conditions préalables et primordiales aux spermatozoïdes afin qu'ils soient capables de féconder de manière optimale.

➤ **Impact du tabac sur la capacitation et la réaction acrosomique :**

L'exposition à la fumée de cigarette altère le processus de maturation des spermatozoïdes épididymaires (Kapawa et al., 2004). La capacitation et la réaction acrosomique, deux processus nécessaires à la fécondation, sont affectées (Zalata et al., 2004 ; Shrivastava et al., 2014 ; Sansone et al., 2018). De même, les fonctions de la membrane plasmique du spermatozoïde, essentielles pour la pénétration de l'ovocyte, sont entravées par le tabagisme et plus particulièrement par la **nicotine** (Sofikitis et al., 2000) qui empêche la bonne maturation et la capacitation des spermatozoïdes (Chen et al., 2015 ; Dai et al., 2016). Les spermatozoïdes se retrouvent finalement incapables de pénétrer dans les ovocytes (Kapawa et al., 2004).

➤ **Explications :**

La **nicotine** génère un nombre important de ROS qui attaquent les AGPI (Budin et al., 2017). Les spermatozoïdes possèdent de grandes quantités d'AGPI dans leur membrane plasmique, ces derniers ont pour fonction de maintenir la fluidité de la membrane (Zalata et al., 2004) ; cette fluidité régule des fonctions spécifiques telles que la réaction acrosomique et la fusion avec la membrane plasmique de l'ovocyte (Zalata et al., 1995) mais aussi la motilité. Les spermatozoïdes sont donc vulnérables au stress oxydatif car un niveau élevé de ROS peut provoquer une peroxydation lipidique, et donc une dégradation des phospholipides et des acides gras des spermatozoïdes (Mak et al., 2000). Ainsi, tout dommage de la membrane plasmique des spermatozoïdes, affecte la motilité des spermatozoïdes, et la capacité des spermatozoïdes à interagir avec la membrane plasmique des ovocytes (Showell et al., 2014). De plus, les spermatozoïdes matures ont très peu de mécanismes de défense (de Lamirande & Gagnon, 1995) : leur cytoplasme contient peu d'enzymes antioxydantes capables de neutraliser et éliminer les radicaux libres.

Les **métaux lourds** exercent un impact négatif sur les fonctions des spermatozoïdes (López-Botella et al., 2021) comme le **plomb** qui diminue, de manière dose-dépendante, les concentrations intracellulaires d'AMPc et de calcium et réduit la phosphorylation de la Tyrosine des protéines localisées dans la gaine fibreuse du flagelle du spermatozoïde (He et al., 2016) ; tout ceci étant des facteurs impliqués dans l'initiation et la régulation du mouvement flagellaire.

Enfin, **l'activité de l'acrosine est plus faible** chez les fumeurs en raison du stress oxydatif (Schill et al., 1988 ; Zalata et al., 2004).

4.4.2.1.2.6. Apoptose des spermatozoïdes

La **nicotine** favorise l'apoptose des spermatogonies, des spermatocytes et des spermatides allongés (Wu et al., 2020). D'autres études suggèrent que certains marqueurs d'apoptose dans les spermatozoïdes d'hommes infertiles sont positivement corrélés avec le nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement (Mahfouz et al., 2010). De plus, un pourcentage accru de spermatozoïdes apoptotiques a été retrouvé dans les éjaculats de fumeurs (Belcheva et al., 2004). Enfin, une étude a rapporté qu'une concentration élevée de nicotine (100 ng/ml) peut favoriser l'apoptose des spermatozoïdes avec altération de la compacité de la chromatine ou fragmentation de l'ADN (Condorelli et al., 2013).

➤ Explications :

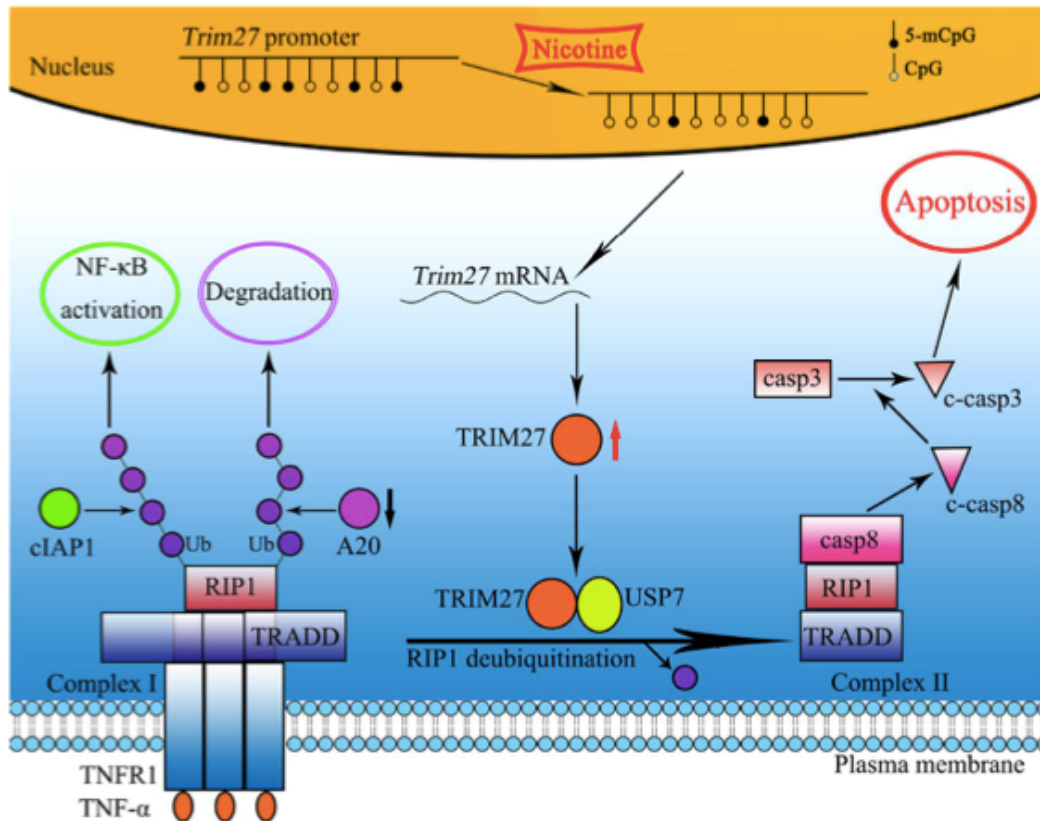


Figure 18: Modèle décrivant le mécanisme par lequel la voie apoptotique du TNF est régulée par la nicotine dans les cellules germinales de souris (Nie et al, 2016)

Au niveau moléculaire, l'exposition à la **nicotine activerait la voie apoptotique du TNF** (*tumor necrosis factor* ou *facteur de nécrose tumorale*) dans les testicules de souris (*cf figure 18*) : l'hypométhylation de la région promotrice TRIM27 conduit à la surexpression de ce dernier (Nie et al., 2016). TRIM27 (complexé avec USP7) déubiquitine RIP1 (dans le complexe TNF I) ce qui facilite la formation du complexe TNF II, entraînant une apoptose excessive des spermatozoïdes.

L'hypométhylation de TRIM27 et la déubiquitination de RIP1 sont donc tous deux positivement corrélées à l'apoptose des spermatozoïdes (Wu et al., 2019).

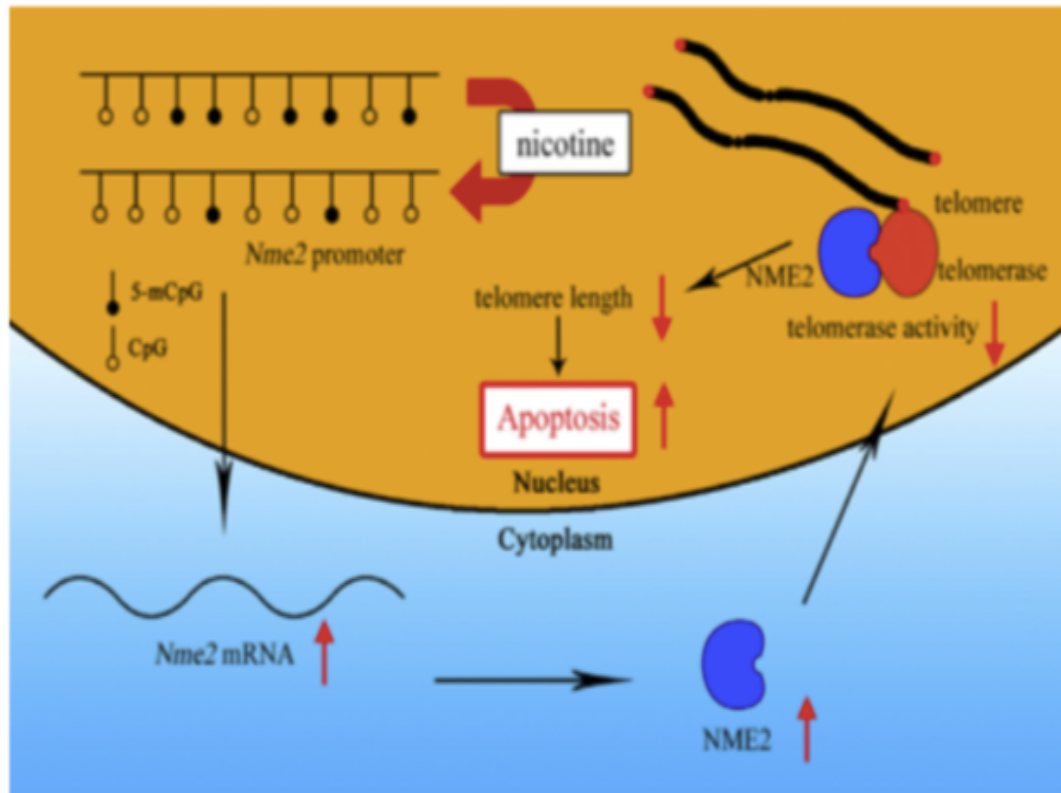


Figure 19 : Hypométhylation de la région promotrice de NME2 sous l'effet de la nicotine (Gu et al, 2016)

Un autre mécanisme a été observé dans les testicules murins (*cf figure 19*) : en effet, sous l'exposition à la nicotine, la **région promotrice de NME2 est hypométhylée** ce qui conduit à une surexpression de NME2 (Gu et al., 2016). Ce dernier s'associe à la télomérase et réduit son activité dans le noyau : ceci entraîne un raccourcissement de la longueur des télomères dans les spermatogonies et les spermatides allongées. Finalement, cela favoriserait l'apoptose de ces cellules germinales.

Le **benzo(a)pyrène** semble également augmenter l'apoptose des cellules germinales dans les testicules (Revel et al., 2001). Dans l'étude de Revel et al, des souris ont reçu des injections sous-cutanée de benzo(a)pyrène (0,5 à 5 mg/semaine) pendant 5 semaines. Les résultats ont démontré que cette substance était positivement corrélée à l'apoptose des spermatozoïdes tandis que des doses plus élevées ont augmenté la nécrose des spermatozoïdes.

5. Impact du tabac sur la fertilité de la femme

5.1. Rappels – le cycle menstruel : cycle ovarien et utérin

Le cycle menstruel est défini selon le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) comme étant « l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation » (CNGOF, 2022b). Le cycle menstruel a lieu chaque mois. Il débute à la puberté et se termine à la ménopause. Sa durée varie d'une femme à l'autre, mais est généralement de 28 jours. Le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles. Il est composé de deux cycles évoluant simultanément :

- Le cycle ovarien : correspond à la croissance folliculaire, la maturation ovocytaire, l'ovulation, et l'obtention du corps jaune.
- Le cycle utérin : correspond à l'épaississement de l'endomètre afin de permettre à l'embryon de s'implanter.

Les ovaires sont régulés par l'axe hypothalamo-hypophysaire (constitué de l'hypothalamus et de l'hypophyse, dans le cerveau) : des neurones de l'hypothalamus sécrète la **GnRH** qui agit sur l'hypophyse (*cf figure 20*).

L'hypophyse sécrète ensuite, à son tour, deux hormones gonadotropes (ou gonadotrophines) : la **FSH** et la **LH** qui agissent sur l'ovaire.

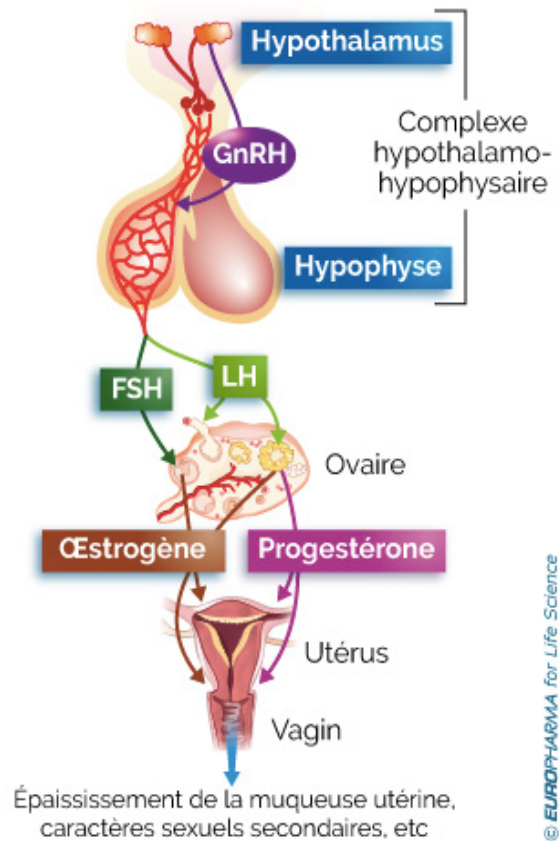
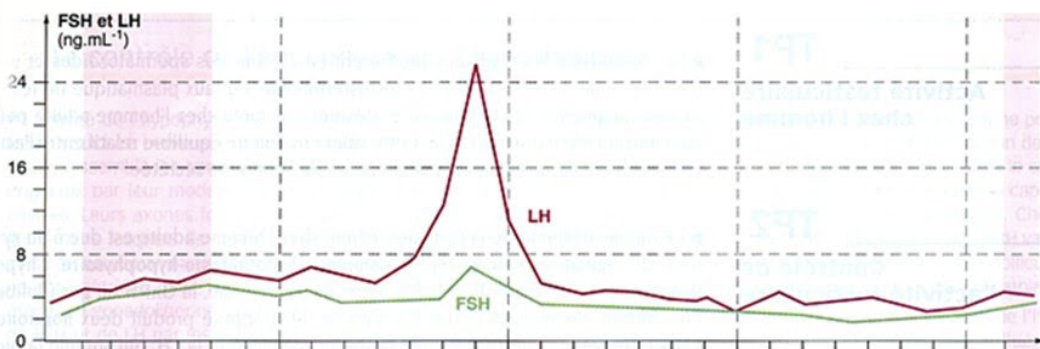


Figure 20 : Cycle menstruel et régulation hormonale (Europharma)

| | Phase pré-ovulatoire J1 à J13 | Ovulation J14 | Phase post-ovulatoire J15 à J28 |
|---|---|--|--|
| <p>HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSE</p> <p><i>Hormones hypophysaires</i></p> | <p>Au début du cycle menstruel, lors de la phase pré-ovulatoire, la FSH stimule la croissance folliculaire terminale. Chaque follicule sécrète des œstrogènes (Alloprof, s. d.-b).</p> <p>En dessous d'un certain seuil d'œstrogènes, cela entraîne un rétrocontrôle négatif exercé par l'ovaire sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : les sécrétions de LH et de FSH sont limitées.</p> <p>Le follicule dominant sécrète de plus en plus d'œstrogènes à mesure qu'il évolue, de sorte qu'au 12^{ème} jour, le taux d'œstrogènes est à son maximum (Alloprof, s. d.-b). Cela engendre alors un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, à l'origine d'un pic de LH et de FSH 24 à 36 heures avant l'ovulation : une grande quantité d'hormones, surtout la LH mais aussi la FSH, est libérée dans le sang (<i>cf figure 21</i>).</p> | <p>Le pic de LH déclenche l'ovulation le 14^{ème} jour.</p> | <p>Lors de la phase post-ovulatoire, la LH permet la formation du corps jaune qui sécrète beaucoup de progestérone et un peu d'œstrogènes (Alloprof, s. d.-b). Cela engendre un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'origine d'une diminution de la sécrétion de LH et de FSH. Si le corps jaune dégénère, la sécrétion de progestérone et d'œstrogène diminue.</p> |
| |  <p><i>Figure 21: Evolution des concentrations plasmatiques de LH et de FSH au cours du cycle menstruel (Figure prise du cours du Professeur Karine Maheo).</i></p> | | |

| | LE CYCLE OVARIEN |
|----------------|---|
| OVAIRES | <p><u>Au cours de la vie fœtale</u>, l'ovogenèse, c'est-à-dire la formation des ovocytes, est initiée (Gomez Barranquero et al., 2021). Les ovogonies (cellules germinales) se divisent par mitose pour former des ovocytes de premier ordre (ou ovocytes I ou ovocytes primaires) (Cours du Professeur Karine Maheo). Puis ces derniers débutent la méiose mais seront bloqués en prophase de 1^{ère} division méiotique. Parallèlement, les ovocytes s'entourent d'une couche unistratifiée de cellules épithéliales folliculaires formant ainsi des follicules primordiaux. Le nombre d'ovocytes présents dans les ovaires constitue la réserve ovarienne (aussi appelée réserve ovocytaire) (Vandenbossche, 2018).</p> |

Entre le 4^{ème} et 5^{ème} mois de grossesse, les ovaires du fœtus féminin contiennent 6 à 7 millions d'ovocytes (Merckmanuals, 2022). La grande majorité est éliminée par atresie folliculaire de telle sorte que chaque petite fille naisse avec environ 1 à 2 millions d'ovocytes dans les ovaires.

Après la naissance, et donc durant l'enfance, plus aucun ovocyte n'est produit (Merckmanuals, 2022). Les ovaires sont inactifs.

À la puberté, seulement 300 000 ovocytes environ sont conservés, mais il s'agit d'une quantité plus que convenable pour la période fertile de la vie (Merckmanuals, 2022). Le stock d'ovocytes de la femme est définitif : la réserve ovarienne ne se renouvelle pas, contrairement aux hommes chez qui la spermatogenèse (production de spermatozoïdes) est maintenue jusqu'à la fin de la vie.

De la puberté à la ménopause, la réserve ovocytaire diminue lentement avec l'âge, de façon physiologique, et ce, jusqu'à la ménopause (Gomez Barranquero et al., 2021). Chaque mois, durant le **cycle ovarien**, une vingtaine de follicules (contenant l'ovocyte de premier ordre) démarrent leur croissance sous l'influence de la FSH, mais seulement un atteindra la maturité (follicule de De Graaf) et expulsera un ovocyte lors de l'ovulation (cf **figure 22**). Les autres follicules (contenant chacun un ovocyte) finissent par s'atrophier par apoptose avant la fin de leur maturation. Le follicule mûr, ayant expulsé l'ovocyte, se transforme ensuite en corps jaune.

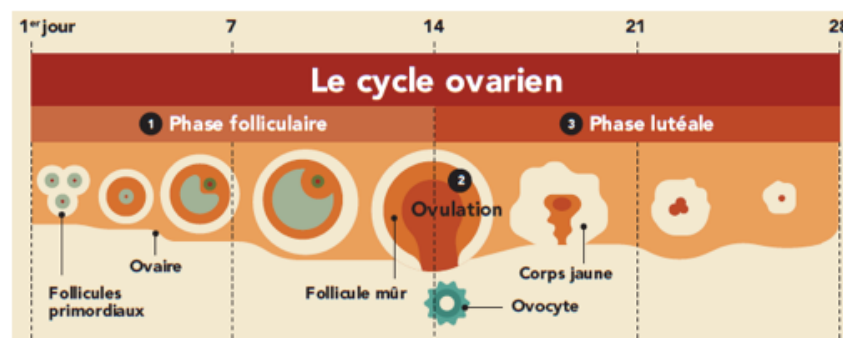
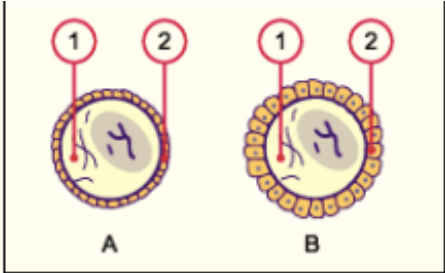
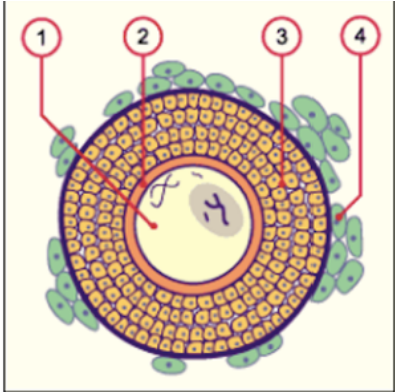
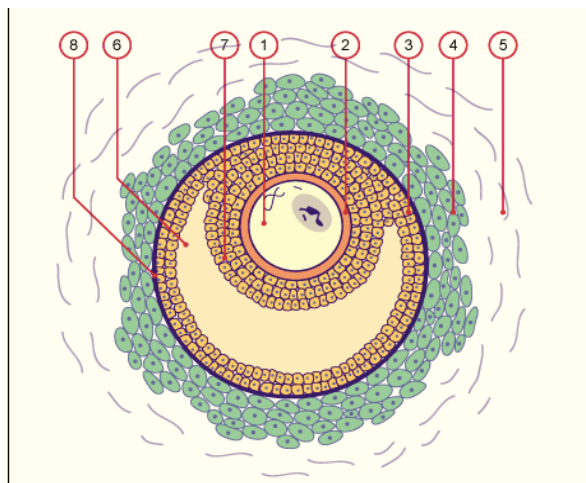


Figure 22 : Le cycle ovarien (HUG, 2020)

| Croissance folliculaire J1 à J13 | Ovulation J14 | Phase lutéale J15 à J28 |
|---|--|---|
| <p>Le follicule primordial (cf figure 23) se compose d'un ovocyte I, bloqué en prophase de 1^{ère} division méiotique entouré d'une couche unistratifiée de cellules épithéliales folliculaires aplaties (Embryology, s. d.-b). Ce follicule évolue en :</p> <p>a) Follicule primaire (cf figure 23) : constitué d'un épithélium folliculaire cubique qui entoure l'ovocyte I.</p> <p>b) Follicule secondaire (follicule en croissance ou pré-antral) (cf figure 24) : les cellules folliculaires se divisent pour former un épithélium pluristratifié autour de l'ovocyte I. Dès qu'il y a plus d'une couche de cellules folliculaires, les cellules portent le nom de cellules de la granulosa. On observe à ce stade</p> | <p>Le follicule mûr (follicule de De Graaf) va se rompre à la surface de l'ovaire pour libérer l'ovocyte (arrêté à la métaphase II) dans la trompe de Fallope (Cours du professeur Karine Maheo).</p> <p>⇒ Dans le cas où la fécondation n'a pas eu lieu, l'ovocyte dégénère.</p> <p>⇒ S'il y a fécondation, l'œuf fécondé, appelé zygote, migre dans l'utérus pour s'implanter au niveau de l'endomètre : on parle de nidation.</p> | <p>La phase lutéale a lieu après l'ovulation. Le follicule de De Graaf, qui a expulsé l'ovocyte lors de l'ovulation, s'affaisse et se plisse : il devient un follicule déhiscent (CNGOF, 2022b). Ce follicule subit le phénomène de lutéinisation : les cellules folliculeuses se transforment, augmentent de volume, deviennent riches en lipides et sécrètent la lutéine (pigment à l'origine de la couleur jaune du corps jaune). On obtient un corps jaune. Ce dernier sécrète deux hormones : la progestérone et un peu d'œstrogènes.</p> |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | <p>l'apparition de la thèque interne ainsi que de la zone pellucide (située entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa).</p> <p>c) Follicule tertiaire (follicule cavitaire ou antral) (cf figure 25) : l'ovocyte I a grossi ; il est entouré de la zone pellucide, qui est elle-même entourée des cellules de la granulosa, au sein desquelles se forme une cavité remplie de liquide folliculaire : l'antrum. Le cumulus oophorus se forme à partir des cellules de la granulosa entourant l'ovocyte. Le tissu conjonctif situé autour du follicule s'est différencié en thèque externe. La vascularisation de la thèque interne est primordiale pour que la croissance des follicules soit effective. Ce stade folliculaire est sensible à l'action de la FSH.</p> <p>d) Follicule de De Graaf (follicule mûr ou pré-ovulatoire) : l'ovocyte I au stade de prophase I reprend la méiose pour donner un ovocyte II au stade de métaphase II.</p> | | <p>⇒ Si la fécondation ou la nidation n'ont pas eu lieu : Le corps jaune dégénère environ 10 jours après sa formation : on parle de lutéolyse (Alloprof, s. d.-b). La sécrétion de progestérone et d'œstrogènes s'arrêtent et leurs taux diminuent.</p> <p>⇒ Si la fécondation a eu lieu, le corps jaune persiste et libère de la progestérone et des œstrogènes durant le premier trimestre de la grossesse, jusqu'à ce que le placenta se mette en place et prenne le relais dans la synthèse hormonale (Alloprof, s. d.-b).</p> |
| |  <p>A Follicule primordial B Follicule primaire 1 Ovocyte/ovule 2 Epithélium folliculaire</p> <p><i>Figure 23 : Follicule primordial et primaire (Embryology, 2022b)</i></p> | |  <p>1 Ovocyte/ovule 2 Zone pellucide 3 Couche granuleuse (granulosa) 4 Thèque interne</p> <p><i>Figure 24 : Follicule secondaire (Embryology, 2022b)</i></p> |



- 1 Ovocyte/ovule
- 2 Zone pellucide
- 3 Couche granuleuse (granulosa)
- 4 Thèque interne
- 5 Thèque externe
- 6 Cavité folliculaire
- 7 Cumulus oophorus (disque prolifère)
- 8 Membrane basale entre thèque et couche granuleuse

Figure 25 : Follicule tertiaire (Embryology, 2022b)

Le follicule de De Graaf équivaut à un follicule tertiaire particulièrement grand (Embryology, s. d.-b).

LES HORMONES OVARIENNES (cf figure 26)

| Phase pré-ovulatoire J1 à J13 | Ovulation J14 | Phase post-ovulatoire J15 à J28 |
|--|---|--|
| <p>De J1 à J5, lors de la <i>phase menstruelle</i>, les taux d'œstrogènes et de progestérone sont au plus bas (Alloprof, s. d.-b) : la concentration en oestradiol est stable et se situe aux alentours de 50 pg/ml (Cours du professeur Karine Maheo) ; celle de la progestérone est, quant à elle, située aux alentours de 1 ng/ml.</p> <p>De J6 à J12, la sécrétion d'œstrogènes augmente progressivement à mesure que le follicule évolue, jusqu'à ce que le taux d'oestradiol atteigne un pic à 250 pg/ml, le 12^{ème} jour du cycle environ, juste avant l'ovulation. La concentration de progestérone reste cependant toujours basse, et est toujours située aux alentours de 1 ng/ml.</p> | <p><u>De J12 à J15 environ :</u></p> <p>Après avoir expulsé l'ovocyte, le follicule de De Graaf se transforme en corps jaune (Cours du professeur Karine Maheo).</p> <p>Le taux plasmatique d'oestradiol diminue (car les œstrogènes étaient initialement sécrétés par le follicule).</p> <p>Le taux de progestérone commence à augmenter progressivement (puisqu'il est sécrété par le corps jaune).</p> | <p><u>De J15 à J23 :</u></p> <p>Le corps jaune, nouvellement formé, sécrète beaucoup de progestérone et un peu d'œstrogènes (Cours du professeur Karine Maheo) : concernant l'oestradiol, on observe un plateau avec des taux aux alentours de 100 pg/ml. En revanche, le taux plasmatique de progestérone augmente jusqu'à atteindre, entre J21 et J24, un maximum d'environ 15 ng/ml.</p> <p><u>Vers le 24^{ème} jour du cycle</u>, le corps jaune dégénère (en l'absence de fécondation). Le taux de progestérone chute jusqu'à J28. Le taux d'oestradiol diminue également.</p> |

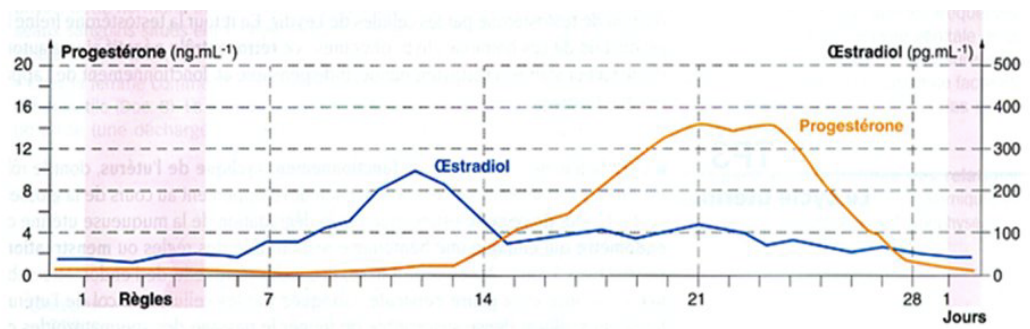


Figure 26: Évolution des concentrations plasmatiques de l'œstradiol et de la progestérone au cours du cycle menstruel (Figure prise du cours du Professeur Karine Maheo)

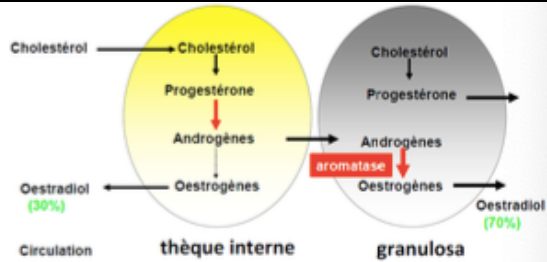


Figure 27 : Synthèse des œstrogènes au niveau de la thèque interne et des cellules de la granulosa dans les follicules (Figure prise du cours du Professeur Karine Maheo)

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones stéroïdes sécrétées par les ovaires (les follicules, le corps jaune) mais aussi le placenta, la corticosurrénale et le tissu adipeux. Elles sont synthétisées à partir du cholestérol (cf figure 27). La transformation des androgènes en œstrogènes se fait grâce à l'aromatase.

Au niveau du follicule : les cellules de la thèque interne sont capables de produire de la progestérone et des androgènes mais très peu d'œstrogènes (30%) car elles ne disposent que d'une faible quantité d'aromatase (Cours du Professeur Maheo). À l'inverse, les cellules de la granulosa peuvent produire de grandes quantités d'œstrogènes (70%) car elles sont riches en aromatase, mais elles ne peuvent pas transformer la progestérone en androgènes. C'est pourquoi les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa coopèrent entre elles pour synthétiser les œstrogènes. Les androgènes sécrétés par les cellules de la thèque interne vont diffuser vers les cellules de la granulosa contenant beaucoup d'aromatase, ce qui permet la formation d'une grande quantité d'œstrogènes (70%).

CYCLE UTERIN

Le cycle utérin se caractérise par des modifications de la muqueuse de l'utérus appelé endomètre (Embryology, s.d.-a). Cela permet à ce dernier d'être préparé à une éventuelle nidation, c'est-à-dire à l'implantation de l'embryon.

UTERUS

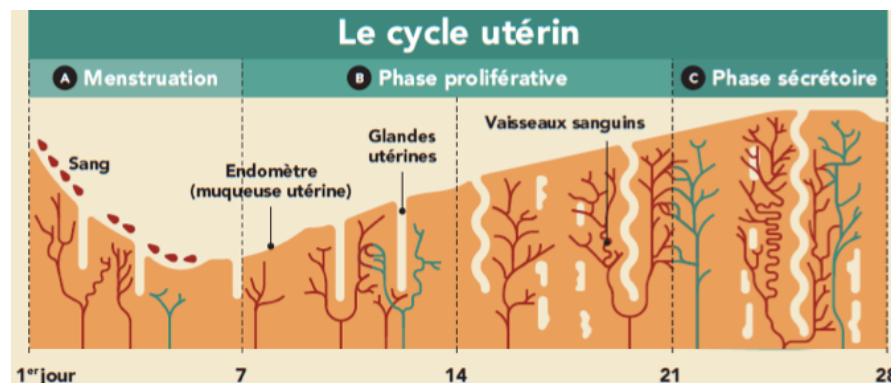


Figure 28 : Le cycle utérin (HUG, 2020)

| | Phase menstruelle + proliférative J1 à J14 | Phase sécrétoire J15 à J28 |
|--|--|--|
| | <p>Phase menstruelle (J1 à J5) : elle dure en moyenne 5 jours (CNGOF, 2022b). L'absence de fécondation entraîne la dégénérescence du corps jaune et donc une diminution de la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone : la couche fonctionnelle de l'endomètre se détache et est à l'origine, au niveau du vagin, de saignements que l'on appelle « les règles ».</p> <p>Phase proliférative (J6 à J14) : elle a lieu juste après les menstruations. Les follicules en développement sécrètent des œstrogènes qui stimulent la prolifération des cellules de l'endomètre (Cours du Professeur Maheo). L'épaississement de la muqueuse utérine permet d'accueillir l'œuf fécondé.</p> | <p>Le corps jaune sécrète des œstrogènes et de la progestérone ce qui permet à l'endomètre de continuer à s'épaissir et d'être abondamment vascularisé (Cours du Professeur Maheo). L'endomètre est riche en glandes ayant la fonction de sécrétion de glycogène, ce qui permet de nourrir l'embryon qui va éventuellement s'implanter.</p> <p>⇒ Si la fécondation a lieu, le corps jaune persiste, la sécrétion hormonale est maintenue, l'endomètre ne se détache donc pas : il n'y a pas de règles (Alloprof, s. d.-b).</p> <p>⇒ En revanche, si la fécondation n'a pas lieu, le corps jaune dégénère, la sécrétion hormonale s'arrête et le taux de progestérone et d'œstrogènes diminue (Alloprof, s. d.-b). Ceci est à l'origine de la desquamation de l'endomètre et de la survenue de règles. Un autre cycle recommence.</p> |

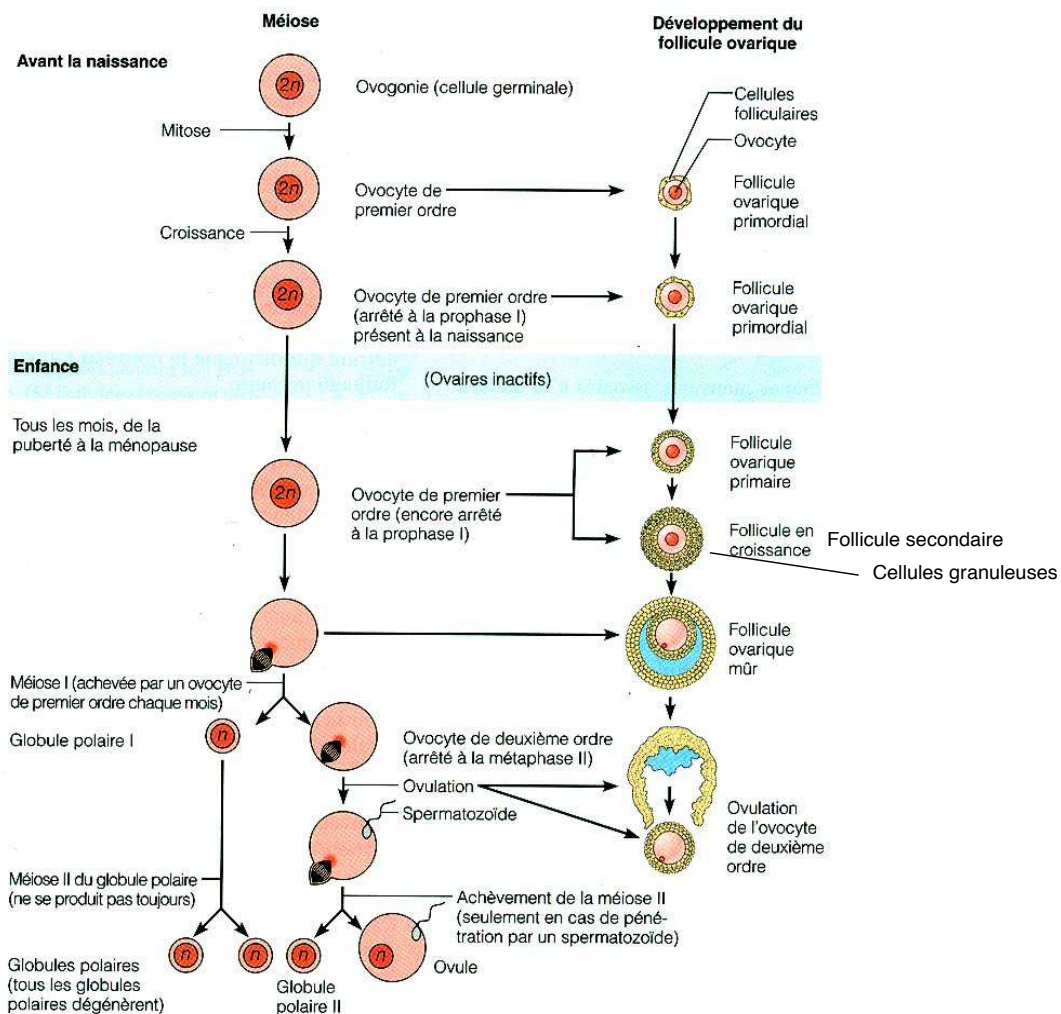


Figure 29 : Ovogenèse et folliculogénèse (Figure prise du cours du Professeur Maheo)

La fécondation :

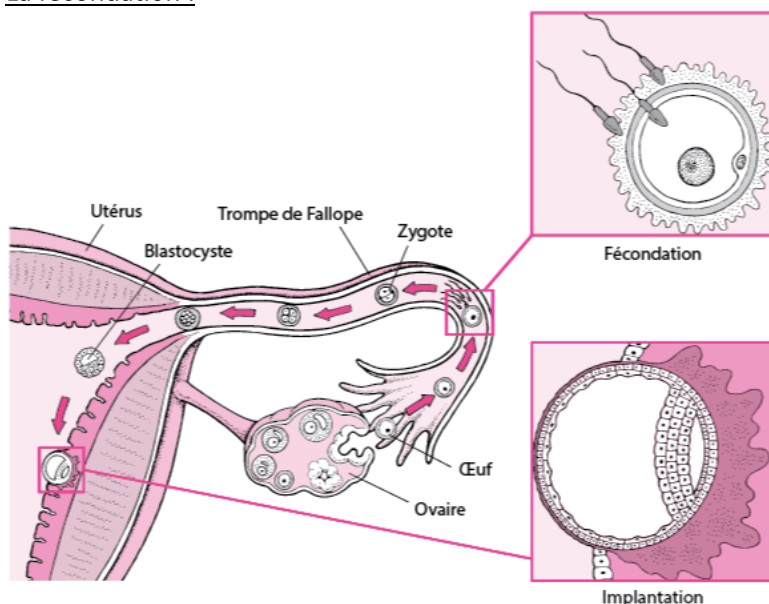


Figure 30: De la fécondation à l'implantation (Merckmanuals, 2021)

Lors du rapport sexuel, des millions de spermatozoïdes sont déposés dans le vagin (Ameli, 2022c). Ils traversent le col de l'utérus, puis l'utérus pour arriver au niveau de la trompe de Fallope. Au moment de l'ovulation, l'ovocyte, entouré de cellules nommées cumulus oophorus (on parle de complexe cumulo-ovocytaire ou CCO), est expulsé par le follicule hors de l'ovaire et migre dans la trompe (Grynberg, 2019). Au niveau de l'ampoule tubaire, tiers externe de la trompe, des centaines de spermatozoïdes entourent le CCO mais seul un pourra y pénétrer (CNGOF, 2022a). Le spermatozoïde franchit le cumulus oophorus puis se fixe à la surface de l'ovocyte (Grynberg, 2019). La fusion de l'ovocyte (contenant 22 autosomes et un chromosome X) avec le spermatozoïde (contenant 22 autosomes et un chromosome X ou Y) donne naissance à une cellule œuf contenant 46 chromosomes (23 d'origine maternelle et 23 d'origine paternelle) dont des chromosomes sexuels XX (si l'ovule a été fécondé par un spermatozoïde contenant le chromosome X ; dans ce cas le bébé sera une fille) ou XY (si l'ovule a été fécondé par un spermatozoïde contenant chromosome Y ; dans ce cas, le bébé sera un garçon) (Ameli, 2022c). Ce phénomène s'appelle **la fécondation** : elle permet l'obtention d'une cellule fécondée (ou œuf) appelé **zygote**. Ce dernier se déplace ensuite dans la trompe, tout en se divisant, et atteindra l'utérus 4 à 5 jours après (Merckmanuals, 2021). Le zygote devient un **blastocyste** qui s'implante dans la muqueuse utérine : on parle de **nidation**. Huit semaines après la fécondation (10 semaines de grossesse), l'embryon devient un **foetus**.

Selon l'Inserm, **l'infertilité** est « la difficulté à concevoir un enfant » (Inserm, 2019). On parle d'infertilité « en cas **d'absence de grossesse** malgré des rapports sexuels non protégés pendant une période d'au moins 12 mois ». Selon l'OMS, l'infertilité est une « affection du système reproducteur masculin ou féminin définie par **l'impossibilité d'aboutir à une grossesse** après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers » (OMS, 2020).

Selon Larousse, la **grossesse** est « l'état de la femme entre la fécondation et l'accouchement ». Il s'agit de « l'ensemble des phénomènes se déroulant entre la fécondation et l'accouchement, durant lesquels l'embryon, puis le foetus, se développe dans l'utérus maternel ». Ainsi, on considère que **la grossesse débute le jour de la fécondation** (CNGOF, 2022a), lorsque l'ovocyte et le spermatozoïde fusionnent.

Comment le tabac altère-t-il la fertilité féminine ? Répondre à cette question revient finalement à se demander comment le tabac impacte chaque étape qui précède la fécondation (jour où la grossesse débute) : à savoir, la formation des ovocytes et follicules (ovogenèse et folliculogenèse) dans l'ovaire, l'ovulation et le trajet de l'ovocyte dans la trompe de Fallope.

5.2. Conception naturelle :

Chez la femme, le **tabagisme altère la fertilité** (HAS, 2015b). Les fumeuses sont **deux fois plus nombreuses à être infertiles** que les non fumeuses (British Medical Association, 2004). Une méta-analyse montre un OR global d'infertilité de 1,60 (IC_{95%} = 1,34-1,91) chez les femmes qui fument comparées à celles qui ne fument pas (Augood et al., 1998).

- Diminution des chances de conception :

Howe et al ont rapporté qu'un total de 10,7% des femmes qui fument 10 cigarettes par jour, contre 5,4% de non-fumeuses, sont involontairement sans enfant 5 ans après l'arrêt de la contraception (Howe et al., 1985).

Les femmes qui fument ne conçoivent pas aussi efficacement que celles qui ne fument pas (American Society for Reproductive Medicine, 2014). Les **chances qu'une femme fumeuse conçoive naturellement seraient réduites d'environ 80%** en comparaison à celles d'une non fumeuse ; ces chances varient en fonction de la durée des tentatives de conception et du nombre de cigarettes fumées (Hughes & Brennan, 1996). Une autre étude montre que, par rapport aux non-fumeuses, la probabilité que les fumeuses conçoivent naturellement au cours d'un seul cycle menstruel est **réduite de 72%** (Baird & Wilcox, 1985). Enfin, selon *British Medical Association*, les chances de conception, chez les fumeuses, sont **diminuées de 10-40 %** par cycle menstruel (British Medical Association, 2004).

Howe et al ont observé que **plus la consommation journalière de tabac augmente et plus les chances de grossesse diminuent** (Howe et al., 1985) :

| Consommation cigarettes | Taux de fertilité (ou risque relatif de fertilité) |
|-------------------------|--|
| 1-5 | 1,00 (0,90-1,11) |
| 6-10 | 0,97 (0,88-1,07) |
| 11-15 | 0,93 (0,84-1,04) |
| 16-20 | 0,79 (0,70-0,89) |
| ≥ 21 | 0,78 (0,62-0,97) |

Tableau 7 : Relation entre la consommation journalière de cigarettes des femmes et le taux de fertilité (Howe et al, 1985)

Sur 17 032 femmes ayant participé à l'étude de l'Oxford Family Planning Association, 4 104 ont cessé d'utiliser une méthode de contraception pour planifier une grossesse (Howe et al., 1985). Les auteurs ont observé une tendance constante et hautement significative de **diminution de la fécondité avec l'augmentation du nombre de cigarettes fumées par jour**. Il a été estimé que 5 ans après l'arrêt de la contraception, 10,7% des femmes fumant plus de 20 cigarettes par jour, contre seulement 5,4% des non-fumeuses, n'avaient pas eu d'enfant.

- Augmentation du délai de conception :

Les femmes qui fument **mettent plus de temps à concevoir** (British Medical Association, 2004). Hull et son équipe ont analysé 12 106 couples et ont observé chez les fumeuses une augmentation de 23% du risque d'échouer à concevoir avant 6 mois et de 54% avant 12 mois (Augood et al., 1998 ; Hull et al., 2000). Une étude au Danemark, portant sur environ 11 000 femmes, a constaté que les femmes qui fumaient entre 5 et 9 cigarettes par jour étaient 1,8 fois plus susceptibles que les non-fumeuses d'attendre plus de 12 mois pour concevoir (Olsen, 1991). D'autres études montrent que le délai de conception est augmenté en cas de tabagisme : premièrement, une méta-analyse portant sur 12 études montre un OR (*Odds ratio*) global de délai de conception de plus de 12 mois de 1,42 (1,27-1,58) pour les femmes qui fument par rapport à celles qui ne fument pas (Augood et al., 1998). Ensuite, l'étude de Bolumar et son équipe, met en évidence un OR du délai de conception de plus de 12 mois de 1,1 (0,8-1,3) chez les femmes qui fument 1 à 10 cigarettes par jour et OR = 1,6 (1,3-2,1) chez les femmes qui fument plus de 10 cigarettes par jour (Bolumar et al., 1996). Ces résultats confirment que le tabagisme allonge le délai de conception.

En ce qui concerne le **tabagisme passif**, les femmes exposées à la fumée passive seule sont plus susceptibles d'échouer à concevoir dans les 6 mois, mais aucun effet statistiquement significatif sur la conception dans les 12 mois n'a été trouvé, c'est-à-dire que le tabagisme passif ne semble pas avoir d'effet (ou peu) sur les chances de conception dans les 12 mois (Hull et al., 2000). L'impact du tabagisme passif sur le délai de conception fait, néanmoins, l'objet de nombreuses divergences (IARC, 2004).

L'**augmentation du délai de conception** est corrélée à l'**augmentation du nombre quotidien de cigarettes fumées** (Curtis et al., 1997). Plus le nombre de cigarettes fumées est élevé, plus il faudra du temps à une femme pour tomber enceinte. En effet, Hassan et son équipe ont mesuré, chez 1976 couples, le délai nécessaire pour concevoir et ont observé qu'en moyenne, les délais de conception étaient de 9,1 mois lorsque la femme ne fume pas, de 11,1 mois lorsque la femme consomme moins de 15 cigarettes par jour et de 18,7 mois lorsque la consommation dépassait 15 cigarettes par jour (Hassan & Killick, 2004).

5.3. Conception en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) :

En plus d'avoir un impact sur la fertilité naturelle, le tabagisme chez la femme semble également avoir un impact sur les techniques de procréation médicalement assistée (American Society for Reproductive Medicine, 2014). Selon la HAS, le tabagisme chronique chez la femme diminue les chances de succès en AMP (HAS, 2015b).

- Diminution des chances de conception en AMP :

Par rapport aux non-fumeuses, la probabilité que les fumeuses **conçoivent lors d'un cycle de FIV sont réduites de 66%** en moyenne (Augood et al., 1998).

A partir de 9 études, Augood et al ont observé une **diminution des chances de grossesse en FIV** chez la femme qui fume par rapport à celle qui ne fume pas (Augood et al., 1998). De même, Feichtinger et son équipe ont observé une diminution des taux de grossesse chez les fumeuses : 14% chez les fumeuses contre 21% chez les non-fumeuses (Feichtinger et al., 1997). Dans une autre étude, les auteurs ont observé chez les fumeuses, des taux de grossesse en FIV 30% inférieurs à ceux des patientes qui ne fument pas (American Society for Reproductive

Medicine, 2014). Enfin, Belaisch-Allart et al ont constaté que le taux de grossesses cliniques diminuaient en FIV avec la consommation féminine de tabac, surtout à partir de 10 cigarettes par jour (Belaish-Allart et al., 2001).

- Diminution de l'efficacité des traitements en AMP :

Une étude réalisée par Klonoff-Cohen et son équipe, établie chez 221 couples traités pour infertilité, a mis en évidence, chez les fumeuses, une **diminution de l'efficacité des traitements** en comparaison avec les femmes qui ne fument pas (Klonoff-Cohen, 2001).

Comparées aux non-fumeuses, il a été mis en évidence que chez les fumeuses :

- **Deux fois plus de cycles de FIV** sont nécessaires pour tomber enceinte (Feichtinger et al., 1997).
- Les **taux de cycles annulés et les taux d'échecs de fécondation** sont plus importants. Selon l'étude de El-Nemr et al, effectuée chez 173 femmes (108 non-fumeuses et 65 fumeuses) ayant subi une FIV et un transfert d'embryon, le taux de cycles abandonnés et d'échec total de la fécondation était plus élevé chez les fumeuses que chez les non-fumeuses (El-Nemr et al., 1998).
- Des **doses plus élevées de gonadotrophines** sont nécessaires pour la stimulation ovarienne pendant la FIV (American Society for Reproductive Medicine, 2014). Selon l'étude de Hughes et al, la durée et la dose du traitement par gonadotrophines étaient plus importantes chez les fumeuses actives que chez les non-fumeuses : 10,2 contre 9,2 jours et 24,7 contre 19,8 ampoules, respectivement (Hughes et al., 1994). De même, selon l'étude de El-Nemr et al, les fumeuses avaient besoin d'une dose moyenne de gonadotrophines pour la stimulation ovarienne plus élevée que les non-fumeuses ($48,1 \pm 15,6$ contre $38,9 \pm 13,6$ ampoules) (El-Nemr et al., 1998).
- **Moins d'ovocytes sont récupérés** (American Society for Reproductive Medicine, 2014). Dans l'étude de El-Nemr, le nombre moyen d'ovocytes obtenu était plus faible chez les fumeuses que chez les non-fumeuses ($6,2 \pm 3,4$ contre $11,1 \pm 6,3$ ovocytes) (El-Nemr et al., 1998).
- Enfin, selon une étude portant sur 499 femmes traitées pour infertilité, les femmes qui fumaient pendant le cycle de traitement, présentent une **diminution d'environ 50% du taux d'implantation et du taux de grossesse** (Van Voorhis et al., 1996).

En somme, le tabagisme semble diminuer la fertilité chez la femme, que ce soit en conception naturelle comme en AMP (de Mouzon & Belaisch-Allart, 2005). Les femmes qui fument mettent plus de temps à concevoir que celles qui ne fument pas. La baisse de fertilité est d'autant plus importante que la durée de consommation et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement sont élevés.

Heureusement, les **effets négatifs du tabagisme chez la femme sur le délai de conception semblent être réversibles** ; dans certaines études, le délai de conception était similaire chez les ex-fumeuses et les non-fumeuses (Howe et al., 1985 ; Joesoef et al., 1993 ; Curtis et al., 1997). Chez des couples comparables ayant recours à la FIV, les taux de grossesse étaient réduits chez les fumeuses par rapports aux non-fumeuses, mais n'étaient pas réduits chez celles qui avaient arrêté de fumer quelques temps avant le cycle de traitement (Van Voorhis et al., 1996).

5.4. Explications : le tabac et ses conséquences sur la fertilité féminine

Les **altérations du fonctionnement des ovaires, des trompes utérines** ainsi que les **perturbations des niveaux d'hormones** contribuent probablement à l'infertilité observée chez les femmes qui fument (Sharma et al., 2013).

5.4.1. Impact du tabac sur les ovaires

Le **benzo(a)pyrène** semble **diminuer le poids et le volume des ovaires** (Mattison et al., 1989). Les effets de l'injection dans l'ovaire du benzo(a)pyrène sur le volume et le poids des ovaires ont été évalués chez des souris femelles. Le benzo(a)pyrène a été injecté dans l'ovaire droit mais pas dans l'ovaire gauche. Deux semaines après le traitement, les chercheurs ont remarqué que le poids de l'ovaire droit avait diminué mais pas celui de l'ovaire gauche, témoignant ainsi de la toxicité du benzo(a)pyrène sur le poids et volume des ovaires. Dans une autre étude, une analyse macroscopique des ovaires de souris a révélé une différence de taille entre les ovaires exposés à la fumée de cigarette et ceux non exposés (Tuttle et al., 2009). Le volume ovarien des souris exposées était 20% plus petit que celui des souris non exposées.

5.4.1.1. Altération de la folliculogénèse

5.4.1.1.1. Les follicules

Chez les fumeuses, de nombreux métabolites de la fumée de cigarette passent au sein du tissu ovarien, pour atteindre le follicule ovarien et passer au sein du liquide folliculaire (Zenzes et al., 1998 ; Dechanet et al., 2011). Par conséquent, **les cellules de la thèque, les cellules de la granulosa et l'ovocyte évoluent dans un environnement folliculaire toxique.**

Les substances suivantes de la fumée de cigarette ont été retrouvées dans le **liquide folliculaire** des femmes fumeuses :

- La **nicotine** a été retrouvée dans les liquides folliculaires de femmes fumeuses en AMP (Miceli et al., 2005). Selon une étude prospective et effectuée chez 90 patientes prises en charge en FIV, la concentration de nicotine dans le liquide folliculaire était significativement plus élevée chez les fumeuses que chez les non-fumeuses (Lemaire-Hurtel et al., 2021).
- La **cotinine** : une étude réalisée chez 111 femmes infertiles en FIV (44 fumeuses actives, 17 fumeuses passives, 50 non fumeuses) a mis en évidence des niveaux élevés de cotinine dans le liquide folliculaire des fumeuses : 710,4 ng/ml chez les fumeuses actives, 76,3 ng/ml chez les fumeuses passives et 4,2 ng/ml chez les non-fumeuses (Zenzes et al., 1996). Ces niveaux élevés de cotinine dans le liquide folliculaire sont corrélés au nombre de cigarettes fumées par jour.
- Le **cadmium** : l'étude clinique de Zenzes et al, effectuée chez 51 femmes infertiles en FIV, a montré que le taux de cadmium dans le liquide folliculaire était plus élevé chez les fumeuses (7,93 ng/mL) que chez les non-fumeuses (6,73 ng/mL) (Zenzes et al., 1995).

- Le **benzo(a)pyrène** : selon Neal et al, la concentration de benzo(a)pyrène dans le liquide folliculaire est positivement corrélée à la consommation de cigarettes chez la femme (*cf figure 31*) (Neal et al., 2007).

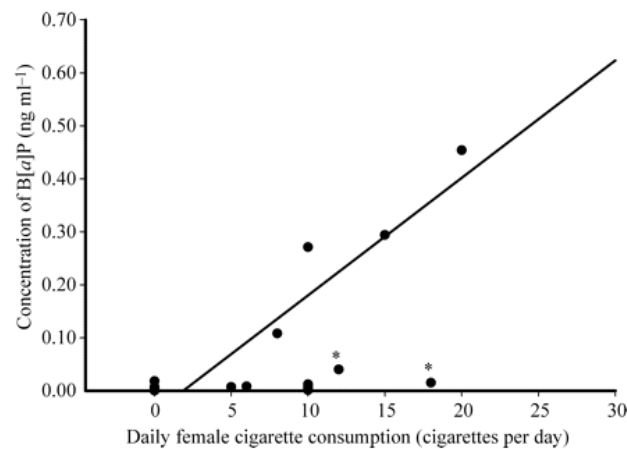


Figure 31 : Concentrations de benzo(a)pyrène (en ng/ml) en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour (Neal et al, 2007)

Un an plus tard, ces mêmes auteurs remarquent que les femmes exposées à la fumée de cigarette présentent des niveaux significativement plus élevés de benzo(a)pyrène (1,32 ng/ml) dans leur liquide folliculaire comparées aux non-fumeuses (0,03 ng/ml) (Neal et al., 2008). De plus, des niveaux significativement plus élevés de benzo(a)pyrène ont été trouvés dans le liquide folliculaire des femmes qui n'ont pas conçu (1,79 ng/ml) par rapport à celles qui ont obtenu une grossesse (0,08 ng/ml).

- D'autres **hydrocarbures aromatiques polycycliques** (HAP) ont également été détectés dans le liquide folliculaire des femmes exposées à la fumée de cigarette mais avec une fréquence plus faible comparé au benzo(a)pyrène (Neal et al., 2008).

Des substances suivantes de la fumée de cigarette ont également été retrouvées dans les **cellules de la granulosa** des femmes fumeuses :

- La **cotinine** : ce métabolite majeur de la nicotine a été détecté dans les cellules de la granulosa de patientes exposées à la fumée de cigarette (Zenzes, Puy, et al., 1997). Plus précisément, cette substance a été détectée dans le noyau et le cytoplasme des cellules de la granulosa.
- Les adduits, provenant de la liaison du métabolite réactif du **benzo(a)pyrène** à l'ADN, ont été quantifiés dans les cellules de la granulosa de patientes prises en charge en FIV et exposées à la fumée de cigarette (Zenzes et al., 1998).

Explications :

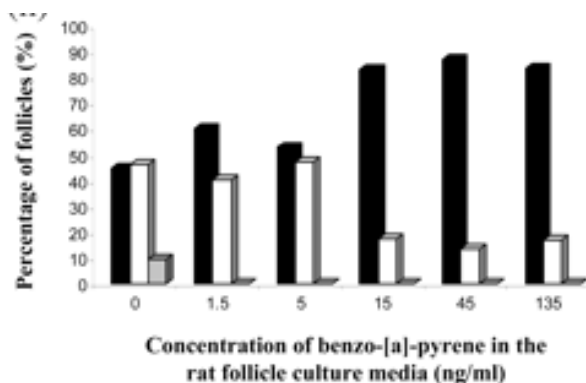
Le tabac semble altérer la folliculogénèse de différentes manières. Chez les fumeuses, le tabagisme augmente le taux de ROS et diminue le taux d'antioxydants (Sinkó et al., 2005). Il affecte l'équilibre pro-oxydant/antioxydant conduisant à une **augmentation du stress oxydatif à l'intérieur du follicule ovarien** (Paszkowski et al., 2002). Cela pourrait expliquer la folliculogénèse altérée chez les fumeuses. Le tabagisme semble également altérer la croissance des follicules, diminuer le nombre de follicules ovariens et altérer la morphologie des follicules.

5.4.1.1.1. Altération de la croissance des follicules

La **nicotine** inhibe de manière dose-dépendante la croissance des follicules dans l'ovaire en induisant **l'apoptose des cellules de la granulosa** (Bordel et al., 2006). En effet, la croissance des follicules ovariens a été analysée chez des hamsters femelles. Tout au long de la période d'observation, les chercheurs ont remarqué que chez les animaux traités à la nicotine, les follicules deviennent inactifs/apoptotiques et subissent une régression au cours du cycle ovarien : la taille des follicules diminue.

La **cotinine**, retrouvée dans les cellules de la granulosa, se lierait aux protéines nucléaires et cytoplasmiques et pourrait affecter le développement des follicules en cours de maturation (Zenzes, Puy, et al., 1997).

Le **benzo(a)pyrène** inhibe la croissance des follicules de rats mis en culture *in vitro* (Neal et al., 2007). Des follicules de rats ont été mis en culture *in vitro* en présence de concentrations croissantes de benzo(a)pyrène, représentatives de l'exposition humaine. Les résultats sont tels que le benzo(a)pyrène inhibe de manière significative le développement des follicules.



Plus la concentration de benzo(a)pyrène augmente et plus le pourcentage de follicules proliférants (*barre blanche*) diminue et le pourcentage de follicules non-proliférants (*barre noire*) augmente (*cf figure 32*). De plus, aucun des follicules traités avec le benzo(a)pyrène n'a atteint le stade de follicule pré-antral (*barre grise*).

Figure 32: Pourcentage de follicules non proliférants (noir), proliférants (blanc) et pré-antraux (gris) (en %) en fonction de la concentration de benzo(a)pyrène (en ng/ml) (Neal et al., 2007)

5.4.1.1.2. Diminution du nombre de follicules ovariens

L'exposition à la fumée de cigarette, à des concentrations représentatives de l'exposition humaine, provoque la **perte de follicules primordiaux** dans les ovaires de souris (Tuttle et al., 2009).

Le **benzo(a)pyrène** et ses métabolites : +7,8-oxyde (7,8-O), (-)-dihydrodiol (DHD) et le (+)-diol-époxyde-2 (DE2) ont été injectés dans les ovaires de souris femelles (Mattison et al.,

1989). Le nombre de follicules a diminué chez les souris traitées avec le benzo(a)pyrène et ses métabolites, le DHD et le DE2.

Le benzo(a)pyrène **diminue le volume total des corps jaunes et le nombre de corps jaunes par ovaire** (Miller et al., 1992). Les effets sont réversibles lorsque de faibles doses ont été administrées. En revanche, pour des doses plus élevées, la fonction ovarienne n'est pas revenue. Le benzo(a)pyrène est donc un toxique ovarien qui inhibe la formation du corps jaune.

Une étude a émis l'hypothèse selon laquelle une **déplétion folliculaire irréversible** peut être due à des constituants chimiques de la fumée de cigarette expliquant **l'accélération de la ménopause chez les fumeuses** (Westhoff et al., 2000). En effet, l'absence de follicules ovariens induit l'absence d'ovulation ainsi qu'une baisse puis arrêt de la production hormonale de progestérone puis d'œstrogènes (Ameli, 2021b). La ménopause apparaît lorsque la production d'œstrogènes cesse. Chez 15 464 femmes australiennes en bonne santé, la ménopause survient 1,3 ans plus tôt chez les fumeuses de 10 cigarettes ou plus par jour, comparé aux non-fumeuses (Adena & Gallagher, 1982).

5.4.1.1.1.3. Altération de la morphologie des follicules

Le tabac semble affecter la morphologie des follicules de différentes manières :

La **nicotine** affecte, chez les bovins, **l'expansion des cellules du cumulus** (cellules qui entourent l'ovule dans le follicule) de manière dose-dépendante (Liu et al., 2008). L'expansion des cellules du cumulus était diminuée pour des concentrations de nicotine de 2,5 mmol et plus et était complètement inhibée pour des concentrations de 5 mmol et plus. Chez les porcins, les composants de la fumée de cigarette inhibent l'expansion du cumulus. Lorsque les concentrations de nicotine atteignent 100 μ mol, l'expansion du cumulus diminue de 30% (Vrsanská et al., 2003).

Rappels :

Les cellules du cumulus jouent un rôle important dans la maturation, l'ovulation et la fécondation des ovocytes (Sinkó et al., 2005). Leur viabilité pourrait influencer le processus de maturation des ovocytes. De plus, les modifications de l'intégrité génétique de ces cellules causées par différents agents toxiques pourraient sérieusement influencer la reproduction naturelle et assistée.

Le **cadmium** altère la morphologie des cellules de la granulosa humaines mises en culture *in vitro* (Paksy et al., 1997). Des **rétractions cellulaires, séparations entre les cellules et anomalies nucléaires** ont été observées.

5.4.1.2. Altération de l'ovogenèse

5.4.1.2.1. Les ovocytes

Nous avons vu précédemment que, chez les fumeuses, de nombreux métabolites de la fumée de cigarette passent au sein du tissu ovarien, pour atteindre le follicule ovarien et se retrouver dans le liquide folliculaire (Zenzes et al., 1998 ; Dechanet et al., 2011). Nous avons également vu que la **nicotine**, la **cotinine**, le **cadmium**, les **HAP** dont le **benzopyrène** étaient

retrouvés dans le liquide folliculaire. Or, la présence des contaminants de la fumée de cigarette dans le liquide folliculaire pourrait compromettre la qualité des ovocytes (Zenzes, Krishnan, et al., 1995).

En plus d'être présent dans le liquide folliculaire, le **cadmium** semble aussi s'accumuler dans les ovocytes des fumeuses (Zenzes, Krishnan, et al., 1995).

5.4.1.2.1.1. Le nombre : diminution de la réserve ovarienne

- **Définition et marqueurs de la réserve ovarienne :**

La **réserve ovarienne** représente le **nombre de follicules dans les ovaires**, disponibles pour une fécondation potentielle, à un moment donné (ACOG committee, 2019). Elle peut être évaluée par :

⇒ Des tests sériques :

- Mesure de la **FSH** et de l'**oestradiol** entre les jours 2 à 5 du cycle menstruel (ACOG committee, 2019) ;
- Mesure de l'**AMH** (hormone antimüllérienne) n'importe quel jour du cycle menstruel car sa concentration reste relativement stable tout au long du cycle menstruel (ACOG committee, 2019).

⇒ Échographie : comptage de follicules antraux (CFA) (ACOG committee, 2019) ; effectué entre les jours 3 et 5 du cycle (Rodrigo et al., 2019).

La **FSH** est une hormone hypophysaire qui permet d'induire la croissance et la maturation des follicules (Vandenbossche, 2018). Le taux sérique de FSH est couramment utilisé comme mesure de la réserve ovarienne (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015). Des valeurs élevées (> 10-20 UI/L) ont été associées à l'incapacité naturelle à concevoir et à des difficultés à répondre à un traitement de stimulation ovarienne.

L'**oestradiol** est une hormone ovarienne qui reflète la qualité de la sécrétion ovarienne (Vandenbossche, 2018). Elle sert d'aide à l'interprétation des résultats de la FSH (ACOG committee, 2019). Elle ne doit pas être utilisée seule pour dépister une diminution de la réserve ovarienne (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015). Les taux d'oestradiol doivent généralement être inférieurs à 60-80 pg/mL. Des niveaux élevés d'oestradiol peuvent avoir un effet suppressif sur les niveaux de FSH et indiquent une diminution de la réserve ovarienne.

L'**AMH** est le marqueur le plus sensible pour évaluer l'état de la réserve ovarienne de la femme (Gomez Barranquero et al., 2021). L'AMH est une glycoprotéine d'origine ovarienne, qui, chez la femme, est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens primaires, secondaires, pré-antraux et antraux précoces à partir de la 36^{ème} semaine de vie intra-utérine jusqu'à la ménopause (HAS, 2017a). Elle joue un rôle important dans la formation et le développement des follicules (Rodrigo, 2017). Doser l'AMH revient à connaître approximativement le nombre d'ovocytes dont la femme dispose et donc connaître l'état de sa réserve ovarienne. Plus le taux d'AMH est faible, plus la réserve ovarienne sera faible et plus le stock d'ovocytes sera bas (Vandenbossche, 2018). Des taux sériques d'AMH faibles (< 1ng/mL)

ont été associés à de mauvaises réponses à la stimulation ovarienne (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015).

Le **compte des follicules antraux (CFA)** permet d'évaluer l'état de la réserve ovarienne (ACOG committee, 2019). En effet, le stock ovarien peut être connu à un instant t, par évaluation échographique, en comptant dans les deux ovaires le nombre de follicules antraux (follicules qui précèdent le stade de follicule mûr) mesurant de 2 à 10 mm.

| Marqueurs de la réserve ovarienne : permettent de diagnostiquer la réserve ovarienne (Penzias et al., 2020 ; W. Rebar, 2020) | Les valeurs suivantes suggèrent une diminution de la réserve ovarienne (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015 ; Rodrigo, 2017 ; ACOG committee, 2019) |
|---|---|
| AMH | AMH < 1 ng/mL |
| CFA | CFA < 5 |
| FSH | FSH > 10 IU/L |
| Oestradiol | Oestradiol > 60-80 pg/mL |
| Les résultats des tests de la réserve ovarienne doivent être considérés dans le contexte de l'âge de la patiente. De mauvais résultats à l'un des tests n'impliquent pas nécessairement une incapacité à concevoir. | |

Tableau 8 : Marqueurs de la réserve ovarienne (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015 ; Rodrigo, 2017 ; ACOG committee, 2019 ; Penzias et al, 2020 ; Rebar, 2020)

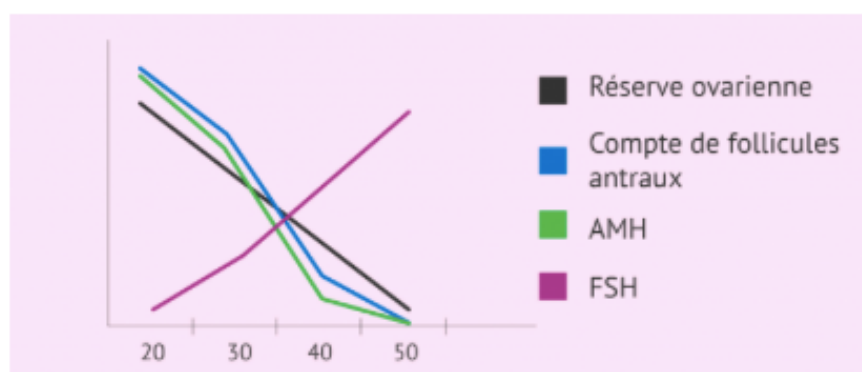


Figure 33 : Relation entre FSH, AMH, compte folliculaire et réserve ovarienne (Santiago Romero et al, 2020)

La réserve ovarienne est proportionnelle au taux d'AMH, et au nombre de follicules antraux (*cf figure 33*) (Santiago Romero et al., 2020). En revanche, elle est inversement proportionnelle au taux de FSH : plus la réserve ovarienne est basse et plus le taux de FSH augmente.

- **Impact du tabac sur la réserve ovarienne :**

Une **réserve ovarienne faible** signifie que les patientes présentent un **nombre insuffisant d'ovocytes** : les **chances de grossesse sont ainsi diminuées** (HAS, 2017a).

L'âge est une cause de diminution de la réserve ovarienne (Rodrigo et al., 2019). Le nombre d'ovocytes diminue considérablement à partir de 35 ans et avec le temps, il est de plus en plus difficile de tomber enceinte. Toutefois, d'autres facteurs peuvent avoir un impact négatif sur la réserve ovarienne et la fertilité de la femme : c'est le cas du tabac.

Le tabac contient de nombreuses substances toxiques qui pourraient affecter la réserve ovarienne (Freour, 2007). Les patientes fumeuses semblent présenter de moins bons critères de réponse ovarienne en FIV. En effet, une analyse rétrospective chez 111 femmes (40 fumeuses et 71 non-fumeuses) subissant une FIV, montre que par rapport aux non-fumeuses, les femmes fumeuses avaient une **réponse ovarienne significativement plus faible** ($12,12 \pm 5$ contre $8,62 \pm 4$ ovocytes matures récupérés) et un taux de grossesses cliniques plus faible (29,6 contre 10 %) (Freour, 2007). Une étude rétrospective établie chez 173 candidates à la FIV (65 fumeuses et 108 non-fumeuses) a permis de montrer que chez les femmes fumeuses, une **faible quantité d'ovocytes est obtenue** (El-Nemr et al., 1998). Dans l'étude de Zenzes, le nombre moyen d'ovocytes recueillis chez les fumeuses est 8% inférieur à celui des non-fumeuses, et lorsque la personne fume plus de 10 cigarettes par jour, le nombre d'ovocytes recueillis est 17,2% inférieur à celui des non-fumeuses (Zenzes, 2000). Une autre étude portant sur 499 femmes subissant des cycles de FIV, a montré que pour 10 paquets-année (soit 1 paquet par jour pendant 10 ans) de tabagisme, 2,5 ovocytes matures en moins sont obtenus (Van Voorhis et al., 1996). Weigert et son équipe ont comparé le nombre d'ovocytes récupérés chez différents groupes (fumeuses vs non-fumeuses) traités avec différents protocoles de stimulation : le groupe I (245 non-fumeuses et 87 fumeuses) a été traité par citrate de clomifène et hMG (human Menopausal Gonadotropin ou gonadotrophine ménopausique humaine) ; le groupe II (328 non-fumeuses et 105 fumeuses) a été traité par un protocole ultracourt et le groupe III (61 non-fumeuses et 12 fumeuses) a été stimulé avec le protocole long (Weigert et al., 1999). Pour le groupe II et III, la différence n'est pas significative, cependant pour le groupe I, un nombre significativement inférieur d'ovocytes a été récupéré chez les fumeuses comparés aux non-fumeuses ($5,14 \pm 2,53$ contre $6,14 \pm 3,36$).

- **Impact du tabac sur les marqueurs de la réserve ovarienne :**

Qu'il soit actif ou passif, le **tabac est associé à des taux élevés de FSH** (Cooper et al., 1995). Une étude prospective menée sur 403 femmes en âge de procréer, âgées de **18 à 39 ans**, a montré que les niveaux moyens de FSH urinaire, au moment de la transition phase lutéale à phase folliculaire, étaient plus élevés chez les femmes ayant un tabagisme modéré à important, comparées aux non-fumeuses (Windham et al., 2005). Cooper et al ont mené une étude auprès de 290 femmes âgées de **38 à 49 ans**, chez qui les taux sériques de FSH ont été mesurés aux jours 2 à 4 du cycle menstruel (Cooper et al., 1995). En tenant compte de l'âge et d'autres facteurs, ils remarquent que les femmes qui fument présentent des concentrations de FSH plus élevées que celles qui ne fument pas : 14 UI/L chez les fumeuses actives, 11,7 UI/L chez les fumeuses passives et 8,4 UI/L chez les non-fumeuses. Les taux basaux de FSH sont 66% plus élevés chez les fumeuses actives que chez les non-fumeuses et 39% plus élevés chez les fumeuses passives que chez les non-fumeuses. Plus l'intoxication tabagique est importante et plus le taux de FSH est élevé : le taux de FSH moyen est à 14,8 UI/L chez les fumeuses de plus de 10 cigarettes par jour et 13,2 UI/L chez les fumeuses de moins de 10 cigarettes par jour. Le taux de FSH augmente avec l'âge mais de façon plus importante chez les fumeuses que chez les non-fumeuses (16 contre 6% respectivement). Enfin, une étude établie chez 173 femmes (108 non-fumeuses et 65 fumeuses) subissant une FIV, a montré que la concentration sérique basale moyenne de FSH était significativement plus élevée chez les fumeuses que les non-fumeuses, en particulier chez les femmes plus jeunes (moins de 36 ans) (El-Nemr et al., 1998).

Selon Bodis et al, la **nicotine** semble être à l'origine d'une **augmentation dose-dépendante de la sécrétion d'oestradiol** par les cellules de la granulosa qui ont été prélevées chez 19 patientes subissant un traitement de FIV (Bódís et al., 1997).

L'AMH sérique est négativement liée à l'intensité du tabagisme : **plus la consommation de cigarettes augmente et plus le taux d'AMH diminue**, suggérant un effet délétère des composants du tabac sur l'activité des cellules de la granulosa (Freour, 2007). Une analyse rétrospective chez 111 femmes (40 fumeuses et 71 non-fumeuses) subissant une FIV, montre une diminution de la concentration sérique d'AMH chez les patientes fumeuses par rapport aux non-fumeuses ($3,06 \pm 1,68$ vs $3,86 \pm 1,92$ µg/l ou ng/ml) (Freour, 2007). Néanmoins, chez ces fumeuses, les concentrations d'AMH restent normales ce qui suggère une réserve ovarienne normale mais une tendance accrue au vieillissement ovarien. Dans une autre étude portant sur un échantillon de 284 femmes âgées de 38 à 50 ans, les taux d'AMH chez les fumeuses étaient inférieurs de 44% par rapport aux non-fumeuses (Plante et al., 2010). Le tabagisme actif est donc associé à une diminution des valeurs d'AMH chez les femmes en âge de procréer.

5.4.1.2.1.2. Le développement

L'effet de l'administration de **cadmium** sur le développement des ovocytes chez des xénopes (crapauds) a été étudié (Lienesch et al., 2000). Les chercheurs ont injecté chez les xénopes des doses croissances de cadmium tous les deux jours pendant 21 jours. Les résultats sont tels que le **pourcentage d'ovocytes à tous les stades de l'ovogenèse a diminué** tandis que la population **d'ovocytes atrétiques** (c'est-à-dire la mort d'un ovocyte de mauvaise qualité) a augmenté de façon importante.

5.4.1.2.1.3. La morphologie ovocytaire

Des changements majeurs dans la morphologie des ovocytes ont été mis en évidence chez des grenouilles exposées au **cadmium** pendant 21 jours (Lienesch et al., 2000). Lorsque l'ovaire a été exposé à 0,5 mg/kg de cadmium, de nombreux ovocytes ont présenté une **pigmentation mouchetée ou marbrée** (cf figure 34).



Figure 34 : Ovocytes de grenouille mouchetés/marbrés à la suite de l'exposition au cadmium (Lienesch et al, 2000)

L'**épaisseur de la zone pellucide** des ovocytes est également altérée par le tabac (Shiloh et al., 2004). La zone pellucide des ovocytes des femmes fumeuses est significativement plus épaisse que celle des non-fumeuses.

L'**espace périvitellin** (situé entre la zone pellucide et la membrane plasmique de l'ovocyte) **ne se forme pas** lorsque les concentrations de **nicotine** sont supérieures ou égales à 5,0 mmol (Liu et al., 2008).

Au niveau du noyau des ovocytes :

- Augmentation des aneuploïdies ovocytaires

Rappels :

Lors de la division, les cellules produisent des microtubules et les organisent en une structure bipolaire symétrique nommée fuseau mitotique (*cf figure 35*) (Pugieux & Nédélec, 2010). Le rôle de ce fuseau est de répartir uniformément les chromosomes pour éviter toute aneuploïdie (nombre anormal de chromosomes) dans les cellules filles.

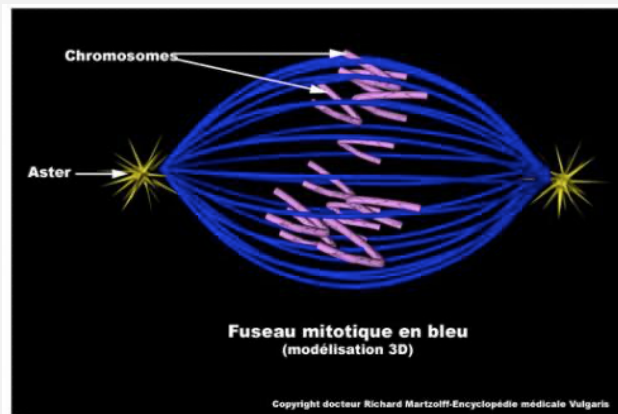


Figure 35 : Le fuseau mitotique (Vulgaris médical, sd)

Plus le nombre de cigarettes fumées par jour augmente et plus le nombre d'ovocytes ayant un nombre anormal de chromosomes augmente (Zenzes, Wang, et al., 1995). En FIV, le taux d'aneuploïdies ovocytaires est plus important chez les patientes qui fument.

Comment surviennent ces aneuploïdies ?

La **nicotine** altère l'intégrité du fuseau méiotique (Zenzes & Bielecki, 2004). Cette substance est à l'origine de malformations des fuseaux méiotiques : ces derniers sont extrêmement irréguliers ou multipolaires lorsque les concentrations de nicotine sont supérieures ou égales à 2,5 mmol (Liu et al., 2008). La nicotine est également à l'origine d'un **mauvais alignement des chromosomes**. Cela a pour conséquence la survenue d'erreurs chromosomiques (Zenzes, 2000). La nicotine est à l'origine **d'anomalies méiotiques et chromosomiques** dans les ovocytes (Mailhes et al., 2000). Chez les hamsters, la nicotine interfère avec la méiose des ovocytes et la disjonction des chromosomes (Racowsky et al., 1989). Lorsque des ovocytes de hamster ont été cultivés en milieu nicotinique (5 mmol/l), les proportions d'ovocytes bloqués en métaphase I et d'ovocytes avec perturbation de la séparation des chromosomes homologues à l'anaphase I ont été augmentées. Chez la souris, la nicotine augmente les fréquences de séparation prématurée des centromères et les fréquences d'anaphase prématurée (Mailhes et al., 2000).

Les accidents méiotiques et chromosomiques, mais aussi le défaut d'expulsion du 1^{er} globule polaire liés à l'altération du fuseau méiotique, expliqueraient **les taux élevés d'aneuploïdies ovocytaires** observées chez les fumeuses (Zenzes, Wang, et al., 1995). Par ailleurs, l'intoxication tabagique génère un stress oxydatif et une production de radicaux libres qui pourraient également conduire à des aneuploïdies (Tarín, 1995).

Hormis la nicotine, la **cotinine** semble également être à l'origine d'aneuploïdies ovocytaires puisque chez les fumeuses, l'expression de la cotinine dans le cytoplasme et le noyau des cellules de la granulosa suggère qu'elle peut interagir avec les protéines cytoplasmiques et nucléaires et avec l'ADN (Zenzes, Puy, et al., 1997).

- **Dommmages à l'ADN :**

Le métabolite réactif du **benzo(a)pyrène** se lie de manière covalente à l'ADN, formant des adduits BPDE-ADN (Zenzes, 2000). Ces adduits ont été détectés dans le tissu ovarien, au niveau des ovocytes et des cellules lutéales (Zenzes et al., 1998). La présence d'adduits augmente le risque de **dommmages à l'ADN** (Zenzes et al., 1998).

5.4.1.2.1.4. La maturation ovocytaire

Chez 234 femmes traitées en FIV, une **diminution d'environ 50% du nombre d'ovocytes matures** a été observée chez les fumeuses de plus de 40 ans (Zenzes, Reed, et al., 1997).

La **cotinine** a été localisée dans les cellules de la granulosa de femmes exposées à la fumée de cigarette (Zenzes, Puy, et al., 1997). Étant donné que les cellules de la granulosa sont fortement attachées aux ovocytes par des jonctions lacunaires, il est probable que la cotinine interagisse également avec les ovocytes et affecte leur maturation.

Une étude a déterminé les effets de la **nicotine** sur la maturation des ovocytes bovins (Liu et al., 2008). L'effet de la nicotine sur la maturation des ovocytes était dose-dépendant. La nicotine a diminué significativement la maturation des ovocytes lorsque les concentrations étaient supérieures à 2,5 mmol. Traités avec 5 mmol de nicotine, seul un quart des ovocytes se sont développés jusqu'au stade métaphase II. Les ovocytes à des stades méiotiques avancés semblent plus résistants à l'effet toxique de la nicotine que les ovocytes aux stades précoces chez qui la maturation semble plus altérée. La nicotine interfère donc avec le processus normal de maturation des ovocytes bovins de manière dose-dépendante et dépendante du stade.

5.4.1.3. Altération de l'ovulation

Chez les rattes, la **nicotine** provoque une **inhibition de l'ovulation** *in vivo* et *in vitro* (Blackburn et al., 1994). *In vivo et in vitro*, une réduction dose-dépendante des ovocytes libérés dans la trompe de Fallope a été notée chez les rattes traitées à la nicotine (6,25 ng/g de poids animal).

Chez la souris, il a été montré que 10 mg/kg de nicotine entraînait une réduction d'environ 50% du nombre d'ovocytes libérés des follicules lors de l'ovulation (Mailhes et al., 2000).

5.4.2. Impact du tabac sur les trompes de Fallope

Lors de l'ovulation, l'ovocyte est capté par les cellules ciliées présentes au niveau du **pavillon** de la trompe (nommé aussi infundibulum) (**cf figure 36**) (Dechanet et al., 2011). Il migre ensuite jusqu'au lieu de fécondation : l'**ampoule** tubaire. Une fois la fécondation effectuée dans l'ampoule, l'œuf est transportée à travers le reste de la trompe, l'**isthme**, jusqu'à l'utérus (Riveles et al., 2007). Le transport de l'œuf est permis grâce aux **battements des cils** présents au sein de la trompe, à la **contraction des muscles lisses** de la paroi de la trompe et aux **flux des sécrétions** tubaires (Dechanet et al., 2011).

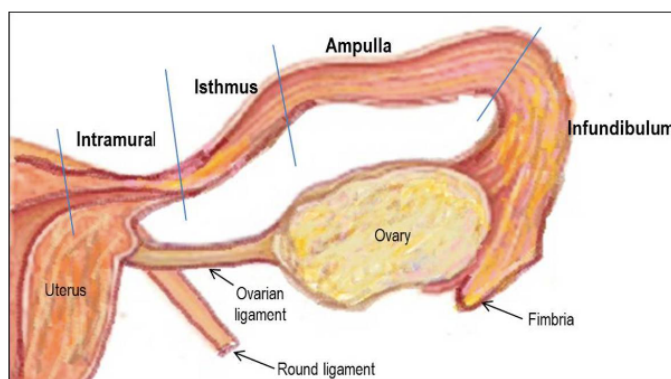


Figure 36 : La trompe de Fallope (C. N. Tentugal - Department of Radiology, CHBA, Portimão, Portugal)

Si la trompe est altérée ou obstruée, la fécondation et le transport de l'œuf n'ont pas lieu (Dolz Arroyo et al., 2019). Ce dysfonctionnement de la trompe peut diminuer la fertilité (Riveles et al., 2007) et mener à une **stérilité tubaire** (ou infertilité tubaire) (Dolz Arroyo et al., 2019).

Les femmes qui fument ont une incidence accrue d'infertilité tubaire et de grossesse extra-utérine (Knoll & Talbot, 1998). En FIV, le pourcentage de **stérilité tubaire est plus important chez les fumeuses** que chez les non-fumeuses : 62% chez les fumeuses, 57% chez les anciennes fumeuses et 34% chez les non-fumeuses (Van Voorhis et al., 1996).

Explications : comment le tabac impacte le transport tubaire ?

La trompe utérine est une cible de la fumée de cigarette qui, inhalée de façon active ou passive, altère son fonctionnement *in vivo* (Riveles et al., 2007). Les toxines du tabac nuisent au transport de l'ovocyte puis de l'œuf dans les trompes de Fallope, vers la cavité utérine de différentes manières (Miron, 2020a) :

5.4.2.1. Diminution de la captation de l'ovocyte par la trompe de Fallope

La trompe utérine joue un rôle très important dans la reproduction : la partie infundibulaire est responsable de la captation du complexe cumulus-ovocyte (CCO) après l'ovulation (Riveles et al., 2007).

La mise en culture de trompes de Fallope animales et le recueil, par un système d'aspiration, de la fumée inhalée (tabagisme actif) et la fumée issue de la combustion de la cigarette (tabagisme passif), ont permis à Dechanet et son équipe, d'évaluer l'impact du tabac sur la captation ovocytaire (Dechanet et al., 2011). Ils ont observé que l'exposition des trompes aux **substances de la fumée de cigarette** était associée à une altération de la **captation ovocytaire**.

Une autre étude a évalué l'effet de la fumée active et passive, provenant de cigarettes de différentes marques, sur le fonctionnement des trompes de hamsters (**cf figure 37**) (Riveles et al., 2007). Le taux de récupération des ovocytes a été mesuré. Les résultats sont tels que la fumée de cigarette, provenant du tabagisme actif et passif, a inhibé de manière significative le taux de récupération des ovocytes.

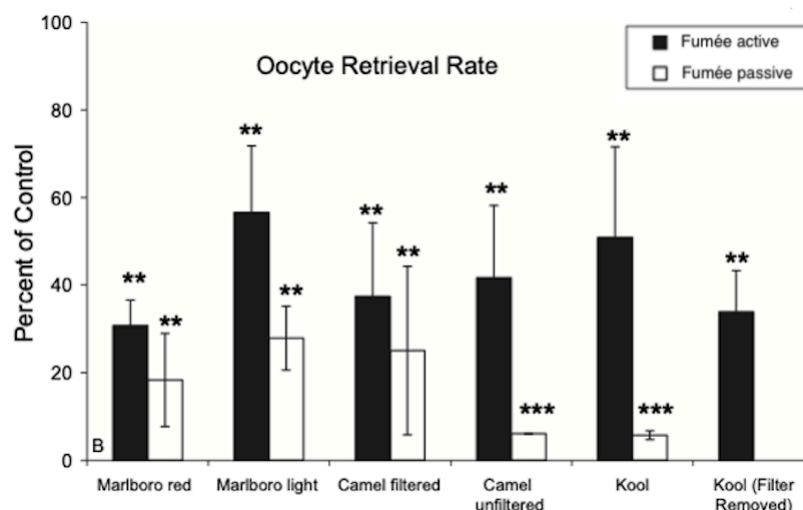


Figure 37 : L'effet des solutions de fumée active et passive provenant de différentes marques de cigarettes, sur le taux de récupération des ovocytes (Riveles et al, 2007)

5.4.2.2. Diminution quantitative et qualitative des cils présents dans les trompes

Les cils de la trompe ont principalement le rôle de capter le CCO et de transporter l'ovocyte fécondé (Knoll et al., 1995). Ce sont de potentielles cibles de la fumée de cigarette.

5.4.2.2.1. Diminution du nombre de cils

Le tabagisme actif et passif semblent être à l'origine d'une **diminution du nombre de cils** dans la trompe de Fallope, ce qui engendrerait une **diminution de la progression du CCO au sein de la trompe** (Dechanet et al., 2011). Des chercheurs ont constaté que le taux de cellules ciliées est plus faible dans les trompes animales exposées à la fumée inhalée (62,2%) ou à la fumée issue de la combustion (65,8%) que dans les trompes non exposées à la fumée de cigarette (69,2%) (Magers et al., 1995).

5.4.2.2.2. Diminution de la fréquence de battements des cils

Selon l'étude de Dechanet et al, l'exposition aux **substances de la fumée de cigarette** est associée à une **diminution de la fréquence des battements ciliaires** (Dechanet et al., 2011). Une étude a évalué l'effet de la fumée active et passive, provenant de cigarettes de différentes marques, sur le fonctionnement des trompes de hamsters (Riveles et al., 2007). La fréquence des battements ciliaires a été mesurée. Les résultats sont tels que la fumée de cigarette, provenant du tabagisme actif et passif, a inhibé de façon significative la fréquence des battements ciliaires, à l'exception de la fumée passive provenant des cigarettes de la marque Marlboro light (*cf figure 38*).

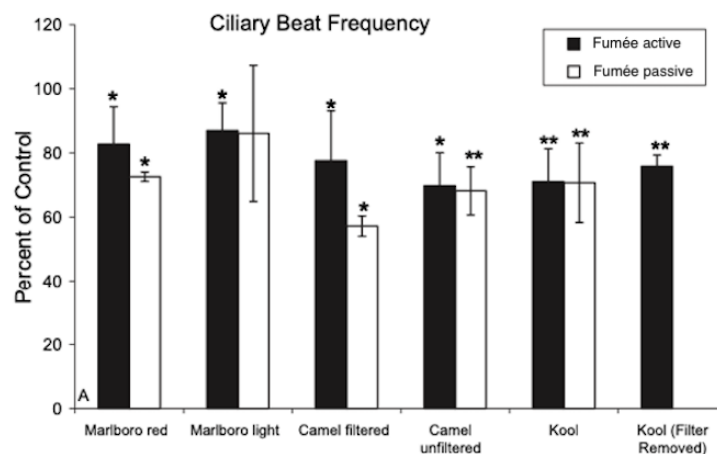


Figure 38 : L'effet des solutions de fumée active et passive provenant de différentes marques de cigarettes, sur la fréquence de battements ciliaires (Riveles et al, 2007)

5.4.2.3. Diminution de la contraction des muscles de la trompe

Selon l'étude de Dechanet et al, l'exposition aux substances de la fumée de cigarette est associée à une **altération de la contraction des muscles de la trompe** (Dechanet et al., 2011).

L'effet de la fumée active et passive, provenant de cigarettes de différentes marques, sur le fonctionnement des trompes de hamsters, a été évalué (Riveles et al., 2007). Le taux de contraction des muscles lisses infundibulaires a été mesuré. Les résultats sont tels que la fumée de cigarette, provenant du tabagisme actif et passif, a inhibé de manière significative la contraction des muscles lisses, sauf pour Marlboro light (*cf figure 39*).

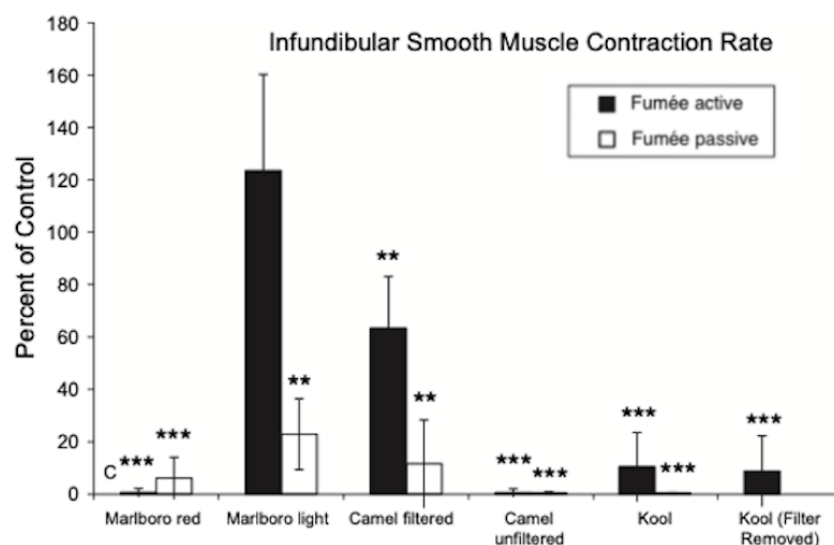


Figure 39 : L'effet des solutions de fumée active et passive provenant de différentes marques de cigarettes, sur la contraction des muscles lisses infundibulaires (Riveles et al, 2007)

5.4.2.4. Augmentation de l'adhérence entre le complexe cumulo-ovocytaire (CCO) et l'épithélium de la trompe

La fumée de cigarette provoque une augmentation de l'adhérence du CCO à l'épithélium de la trompe de Fallope, au niveau de l'infundibulum (Gieseke & Talbot, 2005). Cet excès d'adhérence pourrait être à l'origine du retard de transport du CCO dans la trompe (Dechanet et al., 2011).

5.4.2.5. Quels composés de la fumée de cigarette inhibent le fonctionnement de la trompe ?

La nicotine, composant majeur de la fumée de cigarette, semble ralentir la contraction des muscles de la trompe chez le singe rhésus (Neri & Marcus, 1972). Elle réduit le débit sanguin dans la trompe de rattes *in vivo* (débit de 0,61 ml/min avant l'injection de nicotine vs 0,37 ml/min après injection de nicotine) (Mitchell & Hammer, 1985). Cette réduction du flux sanguin peut affecter négativement la contraction du muscle de la trompe et ralentir le transport de la cellule œuf, empêchant l'implantation de celle-ci au niveau de l'utérus (García-Pascual et al., 1996; Mitchell & Hammer, 1985).

Les dérivés de pyridine et les dérivés de la pyrazine, substances trouvées dans la fumée de cigarette, inhibent significativement le bon fonctionnement de la trompe : ils inhibent le taux de captation du CCO, la fréquence des battements ciliaires et la contraction des muscles lisses (Riveles et al., 2003, 2004).

Le cyanure de potassium, l'acroléine, le phénol, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde inhibent la fréquence des battements ciliaires *in vitro*, de manière dose-dépendante (Talbot et al., 1998). L'inhibition de la fréquence des battements ciliaires était partiellement réversible pour tous les composés testés à l'exception de l'acroléine. Concernant le cyanure de potassium, il inhibe également le taux de captation du CCO.

D'autres composés trouvés dans la fumée de cigarette semblent également inhiber le fonctionnement de la trompe des hamsters *in vitro* à très faibles doses et haute efficacité : les dérivés phénoliques, l'indole, le 5-méthylindole, la quinoléine, l'isoquinoléine et l'hydroquinone (Riveles et al., 2005).

5.4.2.6. Conclusion

Le tabagisme actif et passif inhibent le fonctionnement de la trompe (Riveles et al., 2007). Le tabagisme est à l'origine d'une diminution de la captation de l'ovocyte par la trompe de Fallope après l'ovulation, d'une diminution du nombre et de la fréquence de battements des cils présents dans les trompes, d'une diminution de la contraction des muscles de la trompe, et d'une augmentation de l'adhérence entre le CCO et l'épithélium de la trompe (Dechanet et al., 2011). Tout cela nuit au transport normal de l'œuf dans les trompes de Fallope, vers la cavité utérine. Ainsi, chez les fumeuses, la fertilité semble être altérée car soit la grossesse n'est pas établie, soit elle survient au niveau de sites ectopiques, comparées aux non-fumeuses (Knoll et al., 1995).

Les femmes qui fument plus de 20 cigarettes par jour ont 4 fois plus de risque d'avoir une grossesse extra-utérine, le plus souvent localisée dans les trompes de Fallope (Miron, 2020a). Les grossesses tubaires représentent 95 à 97% de toutes les grossesses extra-utérines (Paltieli et al., 2000). L'ampoule est le site ectopique d'implantation le plus fréquent, représentant 78% des grossesses extra-utérines ; 12% sont localisées dans l'isthme, 5% dans la fimbria et 2% au niveau de la corne (zone de jonction entre la trompe et l'utérus) ou dans la partie interstitielle (partie présente dans la corne). Environ 50% de toutes les grossesses tubaires se développent en raison d'un retard de transport de l'ovocyte dû à un dysfonctionnement de la trompe de Fallope.

5.4.3. Impact du tabac sur les hormones

Rappels :

- Dans les ovaires, lors de la période pré-ovulatoire, la **FSH** permet la **croissance et la maturation terminale des follicules**. Ces derniers synthétisent des **œstrogènes** qui permettent la **prolifération de l'endomètre** de l'utérus.
- Le taux d'œstrogènes augmente jusqu'à atteindre un seuil maximal à l'origine de la survenue du **pic de LH** qui déclenche l'**ovulation** le 14^{ème} jour.
- Lors de la phase post-ovulatoire, le follicule se transforme en corps jaune. Ce dernier sécrète principalement de la **progestérone**, hormone à l'origine de l'**épaississement de l'endomètre**, permettant à l'œuf de s'implanter.

On comprend que la perturbation de la synthèse de ces hormones impliquées dans la fertilité (*hormones hypophysaires : LH et FSH ; hormones ovariennes : œstradiol et progestérone*) puisse affecter le fonctionnement normal du cycle menstruel et plus précisément, le processus d'ovulation et d'implantation de la cellule œuf.

5.4.3.1. Altération de la synthèse de LH et de FSH

Le tabagisme altère le métabolisme des hormones gonadotropes, soit la LH et la FSH (de Mouzon & Belaisch-Allart, 2005). Le **tabac est associé à des taux élevés de FSH** (Cooper et al., 1995; El-Nemr et al., 1998; Windham et al., 2005). *Comme nous l'avons vu dans la partie 5.4.1.2.1.1. :* chez 403 femmes âgées de 18 à 39 ans, les taux moyens de FSH urinaire ont augmenté d'au moins 30 à 35% chez les fumeuses d'au moins 10 cigarettes/jour par rapport aux non-fumeuses (Windham et al., 2005). Chez 173 femmes en FIV, la concentration sérique basale moyenne de FSH était plus élevée chez les fumeuses, en particulier chez les femmes plus jeunes, de moins de 36 ans (El-Nemr et al., 1998). Chez 290 femmes âgées de 38 à 49 ans, les concentrations de FSH étaient 66% plus élevées chez les fumeuses actives (14,0 mUI/mL) et 39% plus élevées chez les fumeuses passives (11,7 mUI/mL) par rapport aux non fumeuses (8,4 mUI/mL) (Cooper et al., 1995).

Ensuite, Whitcomb et al ont caractérisé les taux sériques de LH au cours du cycle menstruel chez des femmes en bonne santé et ayant des règles régulières (Whitcomb et al., 2010). Ils remarquent que **les niveaux de LH, durant la phase folliculaire, étaient plus élevés chez les fumeuses** par rapport aux non-fumeuses. Toutefois, ces résultats diffèrent de ceux de Zumoff et al qui ont suivi, sur l'ensemble d'un cycle menstruel, 8 non-fumeuses et 8 fumeuses (> 1 paquet/jour pendant au moins 3 ans) (Zumoff et al., 1990). Ces derniers ont trouvé des **taux de LH plus faible durant la phase folliculaire** chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses.

5.4.3.2. Altération de la synthèse de progestérone

Les femmes qui fument présentent un **défaut de synthèse de la progestérone** (Ameli, 2022a). En effet, à l'aide de cellules de la granulosa humaines recueillies par ponction folliculaire chez des femmes subissant un traitement de FIV, Vidal et al se sont aperçus que la fumée de tabac entraînait une **diminution de la production de progestérone** (Vidal et al., 2006). Dans une autre étude prospective menée auprès de 403 femmes de 18 à 30 ans, Windham et son équipe ont remarqué que les femmes qui fumaient 10 cigarettes ou plus par jour, avaient des **taux plus faibles de progestérone en phase lutéale** (Windham et al., 2005).

Substances en cause :

Certaines études *in vitro* ont trouvé une inhibition de la production de progestérone par les cellules de la granulosa ou les cellules lutéales qui ont été traitées avec de l'extrait de la fumée de cigarette ou avec des alcaloïdes présents dans la fumée de cigarette tels que la **nicotine**, la **cotinine**, **l'anabasine** (Gocze et al., 1999). Plus précisément, des cellules de la granulosa humaines ont été prélevées chez des patientes infertiles subissant une FIV. L'incubation des cellules de la granulosa avec de la cotinine, de l'anabasine, avec la combinaison de nicotine, cotinine et anabasine ou avec un extrait aqueux de fumée de cigarette, a entraîné une inhibition de la synthèse de la progestérone. Même seule, la **nicotine** altère la synthèse de progestérone (Lambert-Messerlian & Harlow, 2006). Il a été démontré que la nicotine inhibait la sécrétion de progestérone par les cellules de la granulosa humaines de manière dose-dépendante (Bódis et al., 1997). Cela est confirmé par Miceli et al qui ont étudié l'effet de différentes doses de nicotine (10^{-11} à 10^{-6} M) sur la libération de progestérone par des cellules lutéales humaines : la substance a significativement réduit la production de progestérone à toutes les concentrations testées de manière dose-dépendante (*cf figure 40*) (Miceli et al., 2005).

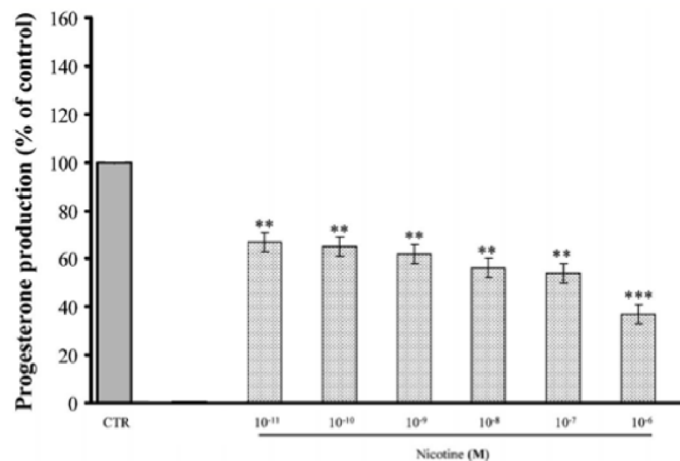


Figure 40 : Effet dose-dépendant de la nicotine sur la libération de progestérone par les cellules lutéales humaines (Miceli et al., 2005).

Les corps jaune humains produisent à la fois de la PGE2 (prostaglandine E2) et de la PGF2 (prostaglandine F2) (Challis et al., 1976; Patwardhan & Lanthier, 1985). La PGE2 est généralement considérée comme un facteur lutéotrope, tandis que la prostaglandine PGF2 initie la lutéolyse (Bogan et al., 2008). La **PGF2, pour des doses allant de 10^{-11} à 10^{-6} M, est capable de réduire significativement la production de progestérone** par les cellules granulosa-lutéales *in vitro* (Väänänen et al., 1998). La **nicotine augmente la libération de PGF2** et réduit la production de PGE2 par les cellules lutéales, même aux doses testées les plus faibles (Miceli et

al., 2005). On suppose donc que la nicotine induit une sorte d'insuffisance lutéale en inhibant la libération de progestérone, probablement par modulation du système de prostaglandines.

In vivo, le **cadmium** a été administré par voie sous-cutanée à des doses de 0, 2.5, 5.0, 7.5 mg/kg de poids corporels chez des ratte (Zhang & Jia, 2007). Les auteurs ont observé une **diminution du taux de progestérone** de manière dose-dépendante. *In vitro*, les cellules de la granulosa provenant des ovaires de ratte, ont été traitées avec du cadmium. A mesure que les concentrations de cadmium augmentaient, les taux de progestérone diminuaient de manière dose-dépendante. Une autre étude, réalisée chez 41 femmes subissant une FIV, a montré que le cadmium diminuait la concentration de progestérone dans les cellules de la granulosa (Paksy et al., 1997).

5.4.3.3. Altération de la synthèse d'œstrogènes

Les résultats épidémiologiques indiquent que les **femmes qui fument sont relativement déficientes en œstrogènes** (MacMahon et al., 1982 ; Baron et al., 1990).

Chez la femme, le tabagisme a longtemps été associé à une diminution du taux d'œstrogènes durant les phases du cycle menstruel (Westhoff et al., 1996). Une étude montre que les fumeuses ont des niveaux significativement plus faibles d'estriol, estradiol et estrone pendant la phase lutéale du cycle menstruel et ont tendance à avoir des niveaux inférieurs de ces œstrogènes pendant la phase folliculaire, comparées aux non-fumeuses (MacMahon et al., 1982). A l'aide de cellules de la granulosa humaines recueillies par ponction folliculaire chez des femmes subissant un traitement de FIV, Vidal et son équipe se sont aperçus que la fumée de tabac entraînait une diminution de la production d'oestradiol (Vidal et al., 2006). De même, en FIV, au cours d'un cycle de stimulation, Van Voorhis et al ont montré que les fumeuses ont des taux sériques d'oestradiol significativement plus faibles que les non-fumeuses, malgré des quantités égales d'administration de gonadotrophines (Van Voorhis et al., 1992). Chez 499 femmes subissant des cycles de FIV, des antécédents d'exposition au tabac étaient associés à une diminution des concentrations sériques d'oestradiol (Van Voorhis et al., 1996). Enfin, une étude a évalué l'influence de la **nicotine** sur la production d'oestradiol par des cellules de la granulosa humaines, avec ou sans stimulation des cellules par la LH (Bódis et al., 1997). Les résultats sont tels que **la nicotine supprime la sécrétion d'oestradiol** de manière dose-dépendante, lorsque les cellules de la granulosa sont stimulées avec de la LH.

Chez l'animal, les métabolites du tabac perturbent également la synthèse d'oestradiol. L'étude de Sanders et al a eu pour but de déterminer si la nicotine inhibait la stéroïdogénèse dans le follicule ovarien (Sanders et al., 2002). Pour ce faire, des cellules de la granulosa ont été isolées de follicules bovins (*la vache a une durée du cycle de reproduction et un diamètre du follicule dominant similaires à ceux des humains*). Les cellules ont ensuite été cultivées avec de la nicotine pendant 24 heures. Dans les cellules de granulosa, **la nicotine a inhibé la production d'oestradiol** mais seulement à la dose la plus élevée. Par rapport aux cultures témoins, la concentration d'oestradiol était de 12% dans les cellules de granulosa traitées avec 600 μM de nicotine (110% pour 6 μM de nicotine et 132% pour 60 μM de nicotine) (*cf figure 41*).

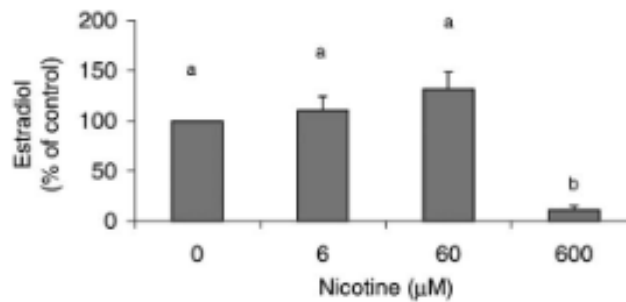


Figure 41 : Effets de la nicotine sur la sécrétion d'oestradiol par les cellules de la granulosa isolées de follicules dominants bovins (Sanders et al, 2002).

5.4.3.4. Altération de la synthèse d'androgènes

Les femmes qui fument présentent des **taux de testostérone plus élevés** (Ameli, 2022a). Dans les études SWAN (Randolph et al., 2003) et Michigan Bone Health (Sowers et al., 2001), il a été rapporté que le taux de testostérone sérique était augmenté chez les femmes qui fument par rapport à celles qui n'avaient jamais fumé. Chez les femmes subissant une FIV, les fumeuses semblent avoir des concentrations accrues de testostérone comparées aux non-fumeuses (Gustafson et al., 1996). Barbieri et al ont mené une étude ayant pour objectif d'examiner les effets du tabagisme sur les taux sériques de testostérone chez les femmes subissant une FIV (Barbieri et al., 2005). Le taux de testostérone est augmenté de façon significative chez les fumeuses comparées aux non-fumeuses : 24,0 ng/dL chez les non-fumeuses ; 28,8 ng/dL chez les fumeuses depuis plus de 10 ans.

Chez l'animal, les métabolites du tabac perturbent la synthèse d'androgènes. Toutefois, les résultats sont contradictoires avec les données humaines. L'étude de Sanders et al a eu pour but de déterminer si la nicotine influençait la stéroïdogenèse dans le follicule ovarien (Sanders et al., 2002). Pour ce faire, des cellules de la thèque interne ont été isolées de follicules bovins et cultivées pendant 24 heures en présence de 0, 6, 60 ou 600 μ M de nicotine. La **nicotine a diminué la sécrétion d'androstènedione** par la thèque interne de manière dose-dépendante. Par rapport aux cultures témoins, les concentrations d'androstènedione étaient de 55, 53 et 24% en présence de 6, 60 et 600 μ M de nicotine, respectivement (*cf figure 42*).

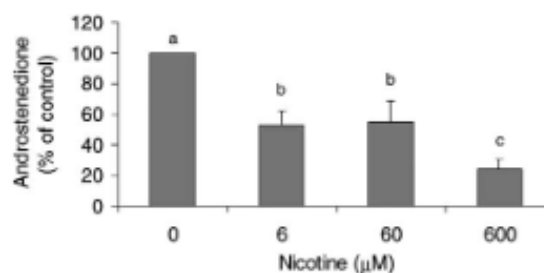


Figure 42: Effet de la nicotine sur la sécrétion d'androstènedione par la thèque interne isolée des follicules dominants de bovins (Sanders et al, 2002).

5.4.3.5. Comment le tabac pourrait altérer la synthèse de ces hormones stéroïdiennes ?

In vivo, la thèque interne des follicules en croissance est **fortement vascularisée** et est séparée des cellules de la granulosa par une membrane basale (Sanders et al., 2002). Par conséquent, les cellules de la thèque interne sont **directement exposées aux substances contenues dans la fumée de cigarette présentes dans le sang** des fumeuses.

Le tabac semble exercer facilement un effet sur la stéroïdogénèse en agissant sur les différentes étapes de la synthèse hormonale (Dechanet et al., 2011).

Rappels :

Au niveau du follicule ovarien, la **stéroïdogénèse** est le processus de synthèse des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol. Elle permet la production d'hormones sexuelles : androgènes (principalement la testostérone), œstrogènes (estradiol, estriol, estrone), progestatifs (progestérone).

Comment se déroule la stéroïdogénèse ?

Le cholestérol, substrat de toutes les hormones stéroïdiennes, est transporté jusqu'aux cellules de la thèque interne par des lipoprotéines plasmatiques : **LDL** (lipoprotéines de basse densité) et **HDL** (lipoprotéines de haute densité) (Maxfield & Wüstner, 2002). Le LDL est capté par des récepteurs spécifiques situés à la surface de la cellule stéroïdogène tandis que le HDL se lie au récepteur SR-B1 (*cf figure 43*) (Miller, 2007).

Dans la cellule de la thèque interne, et plus précisément au niveau mitochondrial, le cholestérol doit être transporté de la **membrane mitochondriale externe vers la membrane interne**, car c'est à ce niveau que se trouve l'enzyme stéroïdogène P450_{scc}, chargée de catalyser la première étape limitante de la stéroïdogénèse en convertissant le cholestérol en prégnénolone (Miller, 2007). Ce transport, de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie, est effectué par la protéine **STAR** (Steroidogenic Acute Regulatory Protein).

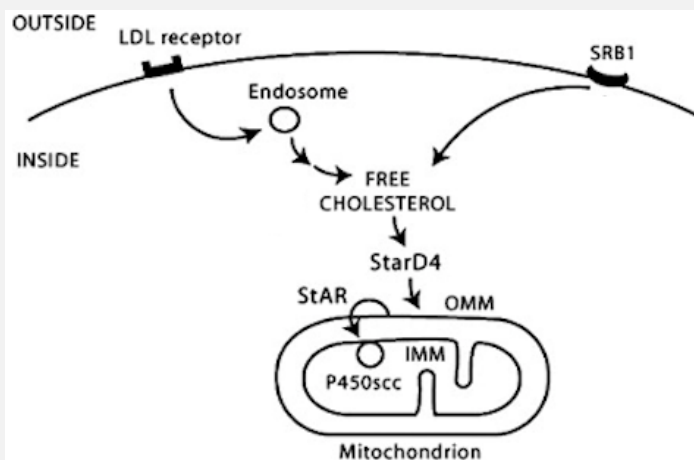


Figure 43 : Transport du cholestérol dans la cellule stéroïdogène (Miller, 2007)

OMM : Membrane mitochondriale externe
IMM : Membrane mitochondriale interne

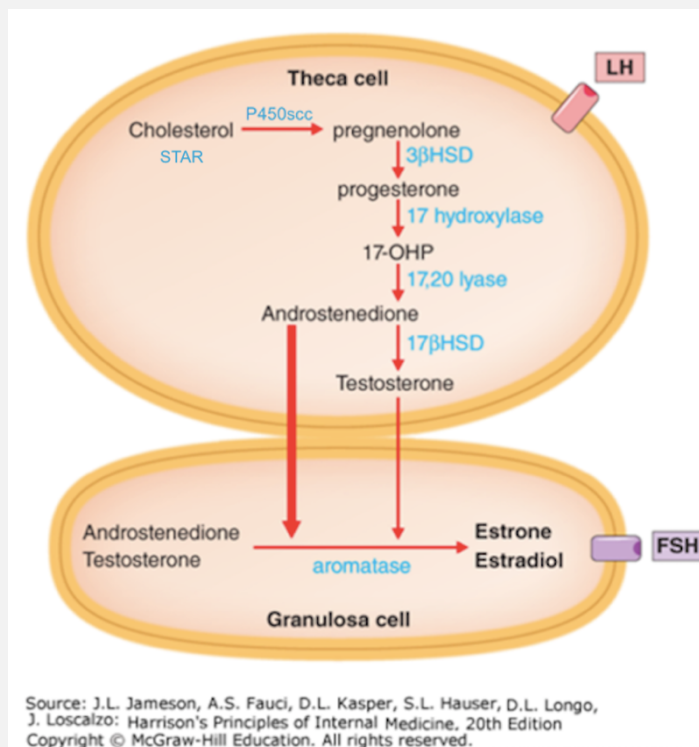


Figure 44 : La stéroïdogénèse folliculaire (Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition)

Au niveau de la membrane interne de la mitochondrie, l'enzyme **P450_{scc}**, aussi nommée enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol, convertit le **cholestérol** en **prégnénolone**, qui est elle-même transformée en **progestérone** par l'enzyme **3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD)** (cf figure 44) (Dechanet et al., 2011). La progestérone est ensuite convertie en **androstènedione** (un stéroïde androgène) par deux enzymes : la **17 α -hydroxylase** puis la **17,20-lyase**. L'androstènedione est convertie en testostérone par la **17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD)** (Miller & Flück, 2014). C'est au niveau des cellules de la granulosa, que les androgènes (androstènedione et testostérone) sont transformés en œstrone puis en **œstradiol**, sous l'action de l'**aromatase**.

La LH et la FSH sont indispensables au bon fonctionnement de la stéroïdogénèse ovarienne. Au début du cycle menstruel, première partie de la phase folliculaire, la LH se fixe au récepteur LH/hCG-R à la surface des cellules de la thèque interne, et **active les deux enzymes hydroxylase-lyase** permettant ainsi la conversion de la **progestérone en androgènes** (Hugues & Cedrin-Durnerin, 2000). Les androgènes traversent ensuite la membrane basale pour arriver au niveau des cellules de la granulosa. La FSH **stimule l'activité de l'aromatase** qui permet la conversion des **androgènes en œstrogènes** (Hugues & Cedrin-Durnerin, 2000; Lévy et al., 2000 ; Drummond, 2006).

- Inhibition de l'expression du récepteur LDL :

La stéroïdogénèse nécessite en tout premier lieu l'internalisation du cholestérol par les récepteurs LDL (ou LRL-R). Fonctionnellement et structurellement, le LDL-R est une cible probable pour le **cadmium** car il contient de nombreux résidus cystéine pour lesquels le cadmium présente une forte affinité (Klaassen & Lehman-Mckeeman, 1989). Par conséquent, les interactions potentielles entre le cadmium et les LDL-R peuvent compromettre l'internalisation du cholestérol et empêcher la production optimale de progestérone (Jolibois, Shi, et al., 1999).

Il a été démontré que le cadmium diminuait la quantité d'ARNm du LDL-R *in vitro*, suggérant une **diminution des concentrations de LDL-R** et donc une diminution de l'apport de cholestérol dans la cellule stéroïdogène (Jolibois, Burow, et al., 1999).

- **Inhibition de l'activité de la protéine STAR :**

Les effets du **cadmium** sur l'activité de la protéine STAR ont été étudiés, *in vivo*, sur des rattes (W. Zhang & Jia, 2007). Le cadmium a été administré par voie sous-cutanée à des doses de 0, 2.5, 5.0, 7.5 mg/kg de poids corporels. **L'expression de l'ARNm de STAR a diminué** chez les rattes traitées avec 5.0 et 7.5 mg/kg de cadmium. *In vitro*, les cellules de la granulosa provenant des ovaires de rattes, ont été traitées avec du cadmium. Après 30 min de co-culture avec le cadmium, l'expression de l'ARNm de STAR a été inhibée dans les cellules de la granulosa. On en déduit ainsi que la protéine STAR ne peut plus assurer sa fonction de transport du cholestérol dans la cellule de la thèque interne, empêchant la stéroïdogénèse.

- **Inhibition de l'activité de la P450scc :**

Chez l'animal, le **cadmium**, à haute dose, **inhibe l'activité de la P450scc** (Smida et al., 2004). Cela entraîne une diminution de la synthèse de prégénolone et donc de progestérone. Comme nous l'avons vu précédemment, la conversion du cholestérol en prégénolone par la P450scc est une étape nécessaire dans la voie stéroïdogène. Ainsi, l'inhibition de l'activité de la P450scc pourrait affecter la synthèse de toutes les hormones stéroïdiennes dans l'ovaire.

Les effets du **cadmium** sur l'expression de la protéine P450scc ont été étudiés, *in vivo*, sur des rattes (Zhang & Jia, 2007). Le cadmium a été administré par voie sous-cutanée à des doses de 0, 2.5, 5.0, 7.5 mg/kg de poids corporels. **L'expression de la P450scc a diminué** de manière dose-dépendante. *In vitro*, les cellules de la granulosa provenant des ovaires de rattes, ont été traitées avec du cadmium. Après 30 min de co-culture avec le cadmium, l'expression de P450scc a été inhibée dans les cellules de la granulosa.

- **Inhibition de l'activité de la 17,20-lyase :**

Le **benzo(a)pyrène** semble **inhiber la 17,20-lyase** qui est une enzyme permettant la formation de l'androstènedione (Dechanet et al., 2011).

- **Inhibition de l'activité de l'aromatase :**

Le tabac serait à l'origine de **l'inhibition de l'aromatase** des cellules de la granulosa, ce qui cause la diminution de la synthèse d'œstradiol (Barbieri et al., 1986 ; MacMahon et al., 1982). Les effets des extraits aqueux de fumée de cigarette sur l'aromatase ont été évalués sur des cultures de cellules de la granulosa humaines (Barbieri et al., 1986). Il a été démontré que ces extraits de fumée de cigarette ont inhibé la conversion de l'androstènedione en œstradiol et ce de manière dose-dépendante. Deux composants de la fumée de cigarette semblent inhiber l'aromatase : la **nicotine** et **l'anabasine**. Une étude démontre que la nicotine **altère directement l'activité de l'aromatase** des cellules de la granulosa (Lambert-Messerlian & Harlow, 2006). Le **benzo(a)pyrène** semble également empêcher l'aromatase des androgènes en œstrogènes en **altérant l'expression des gènes de l'aromatase** (Dong et al., 2008). L'activité anti-aromatase serait ensuite à l'origine d'un potentiel dysfonctionnement de la reproduction.

II. Le cannabis

1. Introduction

La consommation ou l'exposition au cannabis fait l'objet de nombreuses inquiétudes en raison de ses potentiels effets négatifs sur la fonction de reproduction (Alj et al., 2010). L'usage du cannabis et sa légalisation dans certains pays peuvent amener les consommateurs à croire que le cannabis n'est pas nocif pour la santé et banaliser sa consommation. Les effets du cannabis sur la fertilité masculine et féminine doivent donc être clairement établis et caractérisés afin de mieux véhiculer des messages ciblés de prévention en santé publique (Fleming et al., 2015). Une autre raison d'étudier les effets du cannabis sur la fertilité est qu'il est utilisé à des fins thérapeutiques, notamment pour le traitement de la sclérose en plaques par exemple, et pourrait donc impliquer des hommes et femmes en âge de procréer.

2. Épidémiologie

La France est le **leader européen de la consommation de cannabis** : sa prévalence d'usage du cannabis est la plus élevée chez les jeunes et les adultes en Europe (OFDT, 2019). Selon les résultats de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) et Santé publique France, on compte en 2020 et en France métropolitaine, environ (OFDT, 2019; Santé publique France, 2021) :

- **18 millions d'expérimentateurs** de cannabis (c'est-à-dire ayant eu au moins un usage *au cours de la vie*) soit environ 46% des adultes de 18 à 64 ans ;
- **5 millions d'usagers dans l'année** (c'est à dire consommant du cannabis au moins une fois *au cours de l'année*, ne serait-ce que de temps en temps) soit 11% d'usagers dans l'année ;
- **1,5 millions d'usagers réguliers** (c'est-à-dire consommant du cannabis au moins 10 fois *au cours du mois*) soit 3,2% d'usagers réguliers ;
- **900 000 usagers quotidiens.**

Selon le Cannabis Abuse Screening Test (CAST), en 2017, **3% des adultes** de 18 à 64 ans (soit un peu plus de 1 million) et **7% des jeunes** de 17 ans (soit environ 60 000) présentent un risque élevé de **dépendance ou d'usage problématique** (OFDT, 2019).

En 2016, les CSAPA (Centres de soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) prennent en charge 59 000 patients consommateurs de cannabis et les CJC (Consultations Jeunes Consommateurs) accueillent 24 000 jeunes usagers de cannabis (OFDT, 2019).

Le risque d'accident mortel de la route est multiplié par 1,7 lorsqu'une personne conduit sous l'influence du cannabis (OFDT, 2019).

3. Le cannabis : composition et système endocannabinoïde

Le cannabis est une drogue provenant de la plante cannabis qui se présente sous forme de **résine** (dont l'appellation la plus utilisée est haschich), ou de **fleurs et de feuilles séchées** (constituant ce qu'on appelle la marijuana ou herbe) (Benhabrou-Brun, 2019). Il fait partie de la classe des « psychotropes perturbateur du système nerveux central » (Ben Amar, 2018). Il contient environ 540 composés naturels avec plus de 100 phytocannabinoïdes identifiés (Amin & Ali, 2019).

Les principaux cannabinoïdes sont les suivants (Atakan, 2012) :

- ⇒ Le **Δ -9-tétrahydrocannabinol** (Δ^9 -THC ou simplement THC) (Amin & Ali, 2019) : principal composant psychoactif ; il est à l'origine de la majorité des effets psychoactifs ressentis lors de la consommation du cannabis (Atakan, 2012; INSPQ, 2019). Il permet la libération de dopamine dans le cerveau, induisant une sensation d'euphorie et de bien-être (Swiss Medical Cannabis, 2018). Plus un produit de cannabis contient une forte concentration en THC et plus ses effets seront importants (Benhaberou-Brun, 2019).
- ⇒ Le **cannabidiol** (CBD) (Rock & Parker, 2021) : principal ingrédient non psychoactif (Amin & Ali, 2019). Il régule le THC c'est-à-dire que lorsque la concentration de CBD augmente, les effets psychoactifs du THC sont atténués (INSPQ, 2019).

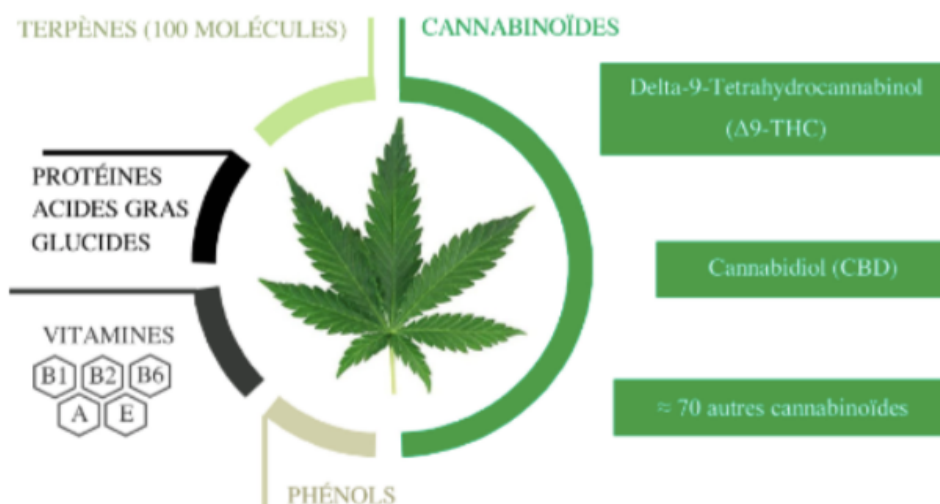


Figure 45 : Représentation graphique des composés contenus dans une feuille de cannabis (Castel et al, 2020)

A des fins médicales, le THC et le CBD agissent comme des **analgésiques, antiémétiques, agents anti-inflammatoires, composés antiépileptiques et comme des agents protecteurs dans la neurodégénérescence** (Amin & Ali, 2019). Le cannabis est utilisé dans le traitement d'un certain nombre de maladies graves, telles que le glaucome, la dépression, la névralgie, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et le soulagement des symptômes du SIDA et cancer (ElSohly et al., 2017). La médecine à base de cannabis peut également avoir un potentiel thérapeutique pour de nombreuses maladies comme le trouble de stress post-traumatique, le syndrome de Tourette et les troubles du sommeil (Schilling et al., 2020).

Le cannabis est également utilisé à des fins non médicales ou récréatives principalement pour son **effet euphorique** (sentiment de bonheur extrême) (INSPQ, 2019). Une personne consomme du cannabis par curiosité, pour le plaisir ou pour oublier ou éviter une souffrance (Ben Amar, 2018). Les principaux effets qui se manifestent après la consommation du cannabis sont les suivants : **euphorie, désinhibition, modifications de la perception du temps et des distances, baisse de la concentration, vision floue et mydriase, besoin de bavarder et de rire, hallucination et délires**. Les effets peuvent durer jusqu'à 24 heures.

De nombreuses conséquences négatives peuvent accompagner la consommation régulière de cannabis, en particulier lorsqu'elle a commencé au début de l'adolescence (DeVane, 2020). L'une des conséquences d'une consommation intensive est le développement de **troubles liés à l'usage de cannabis** c'est-à-dire une dépendance au cannabis (DeVane, 2020).

Le cannabis peut aussi induire de nombreux autres effets néfastes sur la santé (Institut national de santé publique du Québec, 2022) : **effets neurologiques et cognitifs** (développement du cerveau et fonctions cognitives, telles que la mémoire, l'apprentissage, l'attention, affectées), **effets sur la santé mentale** (apparition de troubles psychotiques, troubles mentaux, idées suicidaires), **effets respiratoires** (bronchite, respiration sifflante, toux, production de sécrétions), **risques de cancers, conséquences périnatales** (développement des organes chez le fœtus affecté, atteinte des fonctions cognitives et troubles de l'attention chez les enfants dont les mères ont consommé du cannabis), **risques cardiométaboliques** (risque d'accident vasculaire cérébral).

Il convient de rappeler toutefois que, selon le pharmacologue Ben Amar, « le cannabis provoque moins de dépendance physique ou psychologique que l'alcool ou le tabac » (Ben Amar, 2018).

Le système endocannabinoïde :

Les récepteurs cannabinoïdes humains et leurs ligands endogènes, connus sous le nom de système endocannabinoïde, ont de nombreuses fonctions physiologiques au niveau des organes et des cellules (Pertwee, 2001). Deux sous-types de récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés, CB1 et CB2 (Matsuda, 1997; Pertwee, 1999). Le récepteur CB1 est présent dans le système nerveux et dans les tissus périphériques. Le récepteur CB2 est exprimé principalement sur les lymphocytes T du système immunitaire (Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993). Plus précisément, les récepteurs sont exprimés dans l'hypothalamus, l'hypophyse, l'ovaire, l'endomètre, les canaux déférents, l'épididyme, la prostate, les testicules, les cellules de Leydig, les cellules de Sertoli, et les spermatozoïdes (Alj et al., 2010; du Plessis et al., 2015; Whan et al., 2006). On les retrouve également au niveau des ovocytes à tous les stades de maturation, mais aussi au niveau des cellules de la thèque et de la granulosa (El-Talatini et al., 2009). Le système endocannabinoïde est également présent dans les trompes et dans l'utérus (Schmid et al., 1997).

Chez l'homme, la présence de récepteurs cannabinoïdes dans les spermatozoïdes suggère que les cannabinoïdes peuvent moduler les fonctions des spermatozoïdes, telles que la capacitation et la réaction acrosomique qui sont des processus indispensables à l'acquisition de la capacité de fécondation du spermatozoïde (Chang et al., 1993). Il est donc clair que le système endocannabinoïde est impliqué dans le contrôle du système reproducteur et de la fonction des spermatozoïdes (du Plessis et al., 2015).

Chez la femme, le système endocannabinoïde est impliqué dans la régulation de nombreuses étapes du processus de reproduction : régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, folliculogénèse, ovulation, transport tubaire, implantation embryonnaire (Castel et al., 2020).

Lors de la consommation, le THC et d'autres composés cannabinoïdes présents dans le cannabis se lient aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 qui font partie du système endocannabinoïde (du Plessis et al., 2015). Ils peuvent perturber les voies de signalisation cannabinoïdes endogènes et ainsi perturber les fonctions normales de reproduction (Whan et al., 2006).

4. Impact du cannabis sur la fertilité de l'homme

4.1. Impact hormonal

Rappels :

L'hypothalamus sécrète la GnRH qui stimule l'hypophyse à sécréter la FSH et la LH. La LH agit sur les cellules de Leydig qui stimulent la sécrétion de testostérone qui elle-même favorise la spermatogenèse (SchoolMouv, s. d.). La FSH agit directement sur les cellules de Sertoli et permet ainsi la spermatogenèse.

La consommation de cannabis a un impact sur de nombreuses parties de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique :

4.1.1. GnRH

Chez les rongeurs et les primates, l'administration aiguë de **THC inhibe la libération de la GnRH** par l'hypothalamus (Almirez et al., 1983; Chakravarty et al., 1979). Les taux de GnRH hypothalamiques ont considérablement diminués de manière dose-dépendante.

Mécanisme :

Chez l'animal, le **THC semble inhiber, de manière indirecte, la sécrétion de l'hormone GnRH**, en **modulant négativement les neurotransmetteurs qui permettent la sécrétion de GnRH**, comme la norepinephrine et le glutamate ; et en **stimulant les modulateurs connus pour diminuer la sécrétion de GnRH** comme la dopamine, le GABA (acide γ -aminobutyrique) et le CRH (corticotropin-releasing hormone ou hormone de libération de la corticotrophine) (Streel, 2009).

4.1.2. LH

Comparés aux non-fumeurs, la **concentration sérique de LH est diminuée chez les fumeurs de cannabis** (Park et al., 2004). Les effets de la consommation chronique de marijuana sur les taux de LH ont été observés chez 10 hommes (Vescovi et al., 1992). Les résultats montrent que l'abus chronique de THC peut altérer la sécrétion de LH.

La diminution de la concentration de LH s'explique par le blocage, induit par le THC, de la libération de GnRH (Harclerode, 1984).

4.1.3. FSH

La plupart des études n'ont observé **aucun effet du cannabis sur les taux de FSH** (Payne et al., 2019). Aucun changement significatif dans les niveaux de FSH n'a été observé chez 4 hommes en bonne santé, ayant fumé 2 cigarettes de marijuana par jour pendant 3 jours consécutifs (Cone et al., 1986). Dans une autre étude effectuée chez 10 hommes, la consommation chronique de marijuana c'est-à-dire la consommation de 1g de marijuana contenant 1,83% de THC, une fois par jour, n'a pas affecté la sécrétion basale de FSH (Vescovi et al., 1992). Seule l'étude de Kolodny et al a observé une **diminution des taux de FSH** chez les hommes consommant 10 cigarettes ou plus de marijuana par semaine (Kolodny et al., 1974).

La FSH pourrait donc ne pas être affectée par le cannabis, sauf peut-être dans le cas d'une forte consommation chronique (Payne et al., 2019).

La diminution de la concentration de FSH s'expliquerait par le blocage de la libération de GnRH induit par le THC (Harclerode, 1984).

4.1.4. Testostérone

L'effet du cannabis sur les taux sériques de testostérone restent, dans la littérature, un sujet assez **controversé** : les résultats varient largement d'une étude à l'autre (Payne et al., 2019).

Comparés à ceux qui n'avaient jamais consommé de marijuana, on observe chez 20 consommateurs chroniques de marijuana, une **diminution significative des niveaux de testostérone** (Kolodny et al., 1974). Le taux plasmatique moyen de testostérone dans le groupe témoin était de 742 ng/ml tandis qu'il était de 503 ng/ml dans le groupe consommant de 5 à 9 cigarettes par semaine et de 309 ng/ml dans le groupe consommant 10 cigarettes de marijuana ou plus par semaine. Des résultats similaires ont été observés sur plusieurs modèles animaux. Chez les rats ayant reçu une dose aiguë de THC ou de CBD à 10 mg/kg, une diminution significative de la synthèse testiculaire de testostérone a été observée (List et al., 1977). L'administration d'une dose chronique de THC à 2 mg/kg, a provoqué une diminution encore plus importante. Ce n'est toutefois pas le cas pour le CBD. La diminution des taux de testostérone s'expliquerait par la baisse de LH dû au blocage de la libération de GnRH induit par le THC (Harclerode, 1984).

Au contraire, des études appuient la conclusion selon laquelle les niveaux de **testostérone ne sont pas significativement modifiés** par la consommation de cannabis. L'administration de marijuana pendant 21 jours à 27 hommes n'a montré aucun changement significatif des niveaux plasmatiques de testostérone (Mendelson et al., 1974). Ces données montrent qu'il n'y a pas d'association entre la consommation chronique de marijuana et la diminution de la testostérone plasmatique. Dans une autre étude, 4 hommes ont fumé 2 cigarettes de marijuana par jour pendant 3 jours consécutifs (Cone et al., 1986). Le taux de testostérone a légèrement diminué, comparé aux témoins, mais ce n'était pas significatif. Dans une autre étude, les niveaux plasmatiques de testostérone ont été mesurés chez 66 hommes pakistanais, qui pendant des années, avaient fumé du cannabis quotidiennement ou bu régulièrement du cannabis (Friedrich et al., 1990). Les résultats ont conclu que le cannabis n'exerçait aucune influence sur les niveaux plasmatiques de testostérone.

Enfin, une étude effectuée chez 1215 jeunes hommes danois a montré, quant à elle, que la consommation de marijuana était associée à une **augmentation des niveaux de testostérone** (Gundersen et al., 2015).

4.2. Impact sur les testicules, la prostate et les vésicules séminales

Les recherches actuelles suggèrent qu'il existe un **lien entre le cannabis et l'atrophie testiculaire** bien que ces recherches s'appuient majoritairement sur des modèles animaux (Payne et al., 2019). Une étude sur des chiens ayant reçu quotidiennement de l'extrait de cannabis (12,5 mg/kg de poids corporel) a montré une **dégénérescence testiculaire et une nécrose** après seulement 30 jours d'exposition (Dixit et al., 1977). Dans un examen histologique des testicules de souris exposées au cannabis, Mandal et Das ont trouvé **moins de**

spermatogonies ainsi que des lésions de la membrane basale, un cytoplasme peu abondant, des noyaux rétrécis et une diminution du diamètre des tubes séminifères (Mandal & Das, 2010). Heureusement, une récupération complète de la spermatogenèse et de la fonction des cellules testiculaires a été observée 45 jours après l'arrêt de la consommation de cannabis, bien que le poids des testicules et la taille des tubes séminifères n'aient pas été complètement restaurés à ce moment-là.

De plus, des études effectuées chez l'animal a montré que le cannabis était à l'origine d'une **diminution, dose-dépendante et significative, du poids des testicules, de la prostate et des vésicules séminales** (Dixit et al., 1974; Harclerode, 1984).

Mécanismes en cause :

Les lésions testiculaires pourraient être dues au **stress oxydatif** et à la **diminution significative des antioxydants** dans les testicules affectés (Payne et al., 2019). Cette hypothèse a été renforcée par les travaux d'Alagbonsi et al qui ont découvert que lésions testiculaires induites par le cannabis chez le rat étaient améliorées par l'administration d'une combinaison antioxydante de mélatonine et de vitamine C (Alagbonsi et al., 2016).

La diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales ainsi que l'altération de la fonction testiculaire, ont été partiellement expliquées par **l'effet de la marijuana sur la baisse de la testostérone sérique**, hormone nécessaire au bon fonctionnement des organes reproducteurs (Harclerode, 1984).

4.3. Impact sur la qualité des spermatozoïdes

4.3.1. Le nombre

Dans les études animales et humaines, la consommation de cannabis est fortement associée à une **diminution du nombre de spermatozoïdes** (Payne et al., 2019).

Une étude réalisée chez 1215 jeunes hommes danois a révélé que la consommation régulière de marijuana, plus d'une fois par semaine, était associée à une diminution de 28% de la concentration de spermatozoïdes, comparés aux hommes qui n'avaient jamais consommé de marijuana (Gundersen et al., 2015). La consommation de marijuana à forte dose (8 à 20 cigarettes par jour) chez 16 fumeurs chroniques de marijuana, en bonne santé, a été associée à une baisse significative du nombre total de spermatozoïdes au cours des 5 à 6 semaines suivant la première exposition à la marijuana (Hembree et al., 1979).

Des études animales ont montré des résultats similaires. Une diminution des concentrations de spermatozoïdes épididymaires a été observé chez des rats mâles matures exposés à 16 bouffées par jour de marijuana pendant 75 jours (Huang et al., 1978). Cet effet a également été observé chez des souris mâles adultes ayant reçu 3 à 6 mg/kg de bhang (concoction à base de cannabis) et pour qui le nombre de spermatozoïdes a significativement diminué (Banerjee et al., 2011).

Une étude, rapportée par Nassan et al, contredit les résultats précédemment évoqués : les hommes qui avaient déjà fumé de la marijuana avaient une concentration et un nombre de spermatozoïdes significativement plus élevés que les hommes qui n'avaient jamais fumé de marijuana (Nassan et al., 2019).

4.3.2. La motilité

La consommation pendant 4 semaines de marijuana à forte dose (8 à 20 cigarettes par jour) chez 16 fumeurs chroniques de marijuana, en bonne santé, a été associée à une **diminution de la motilité des spermatozoïdes** (Hembree et al., 1979). Une étude a eu pour objectif de s'intéresser aux effets induits par le THC sur la motilité des spermatozoïdes (Whan et al., 2006). Après avoir centrifugé le sperme, deux sous-populations de spermatozoïdes ont été obtenues : celle avec le meilleur potentiel fécondant tel qu'utilisé dans les traitements de procréation assistée (fraction de 90%) et la sous-population la plus pauvre (fraction de 45%) similaire au profil de sperme des hommes atteints d'infertilité masculine. Trois concentrations de THC ont été choisies pour imiter les concentrations plasmatiques obtenues après usage récréatif (4,8 et 0,32 μM) ou usage thérapeutique (0,032 μM).

Dans la fraction de 90% :

- Pour 0,032 μM de THC : il n'y avait pas de différence significative dans la motilité progressive
- Pour 0,32 μM : diminution significative de la motilité progressive de 14%
- Pour 4,8 μM : diminution de 21%

Dans la fraction de 45% :

- Pour 0,032 μM : diminution significative de la motilité progressive de 28%
- Pour 0,32 μM : diminution de 23%
- Pour 4,8 μM : diminution de 56%

Mécanismes en cause :

La motilité des spermatozoïdes est stimulée par la production d'ATP dans les mitochondries (Whan et al., 2006). Une réduction de la fonction mitochondriale, reflétée par un potentiel membranaire altéré, est associée à une réduction de la motilité (O'Connell et al., 2003). **Le THC perturbe la fonction mitochondriale** en modifiant le potentiel de la membrane mitochondriale (Sarafian et al., 2003). Sarafian et al ont précédemment montré qu'une diminution du potentiel de la membrane mitochondriale se produisait après seulement 1 heure d'exposition au THC et la fonction mitochondriale reste diminuée pendant 30 heures. Ceci entraîne une **inhibition de la synthèse d'ATP** et explique la **diminution de la motilité des spermatozoïdes** (Whan et al., 2006).

Il a également été démontré que le THC **inhibe le métabolisme du fructose** (Perez et al., 1981). Le fructose étant une source d'énergie majeure pour les spermatozoïdes, cela pourrait entraver la motilité des spermatozoïdes.

4.3.3. La vitalité

Le cannabis semble avoir un effet néfaste sur la viabilité des spermatozoïdes (Payne et al., 2019). Des échantillons de sperme ont été incubés avec de l'anandamide, principal cannabinoïde endogène, à des concentrations variables : les auteurs de l'étude ont constaté que la **viabilité des spermatozoïdes était diminuée** de manière dose-dépendante à des concentrations supra-physiologiques d'anandamide (Rossato et al., 2005).

4.3.4. La morphologie dont l'aspect nucléaire

La consommation de cannabis semble induire des **changements morphologiques** considérables dans les spermatozoïdes (Payne et al., 2019). La consommation pendant 4 semaines de marijuana à forte dose (8 à 20 cigarettes par jour) chez 16 fumeurs chroniques de marijuana, en bonne santé, a été associée à une **réduction du nombre de spermatozoïdes ayant une morphologie normale** (Hembree et al., 1979). Une étude au Royaume-Uni sur 1700 hommes a permis de montrer que la consommation de cannabis faisait en sorte à ce que les hommes soient plus susceptibles de présenter des spermatozoïdes de morphologie anormale (Pacey et al., 2014). Des résultats similaires ont été démontré chez les animaux. Des souris mâles ont été traités pendant 5 jours consécutifs avec des injections intrapéritonéales de composants de la marijuana, le THC et le cannabinoïde (Zimmerman et al., 1978). 35 jours après, les souris présentaient une incidence significativement plus élevée de morphologie anormale que le groupe témoin. Dans une autre étude, les rats ayant inhalé de la marijuana avaient des têtes détachées de leur queue (Huang et al., 1978).

En ce qui concerne l'aspect nucléaire, la fumée de marijuana, contenant du THC, est une **source puissance de stress oxydatif** pouvant être à l'origine de **dommages oxydatifs importants au niveau de l'ADN** mitochondrial des spermatozoïdes (Sarafian et al., 1999).

4.3.5. La maturation/fonctionnalité

Une étude a pour objectif de s'intéresser aux effets induits par le THC sur la réaction acrosomique des spermatozoïdes (Whan et al., 2006). Après avoir centrifugé le sperme, deux sous-populations de spermatozoïdes ont été obtenues : celle avec le meilleur potentiel fécondant tel qu'utilisé dans les traitements de procréation assistée (fraction de 90%) et la sous-population la plus pauvre (fraction de 45%) similaire au profil de sperme des hommes atteints d'infertilité masculine. Trois concentrations de THC ont été choisies pour imiter les concentrations plasmatiques obtenues après usage récréatif (4,8 et 0,32 μM) ou usage thérapeutique (0,032 μM). Dans la fraction à 90%, une **inhibition significative de la réaction acrosomique a été observée**, au niveau des spermatozoïdes, avec une concentration de 4,8 μM de THC. Aucune différence significative n'a été observée pour les autres concentrations. Pour la fraction à 45%, une inhibition significative de la réaction acrosomique a été observée pour les trois concentrations : diminution de 35%, 25% et 17% lorsque les concentrations de THC étaient de 4,8 μM , 0,32 μM et 0,032 μM respectivement.

La voie de signalisation des cannabinoïdes semble être impliquée dans **l'inhibition de la capacitation et de l'activation des spermatozoïdes** (Payne et al., 2019).

Mécanismes en cause :

Le THC est une molécule lipophile qui pénètre la bicouche lipidique du spermatozoïde : elle se lie aux récepteurs cannabinoïdes qui sont des récepteurs transmembranaires faisant partie intégrante de la bicouche lipidique du spermatozoïde (Nahas et al., 2000; Whan et al., 2006). Cela perturbe la fluidité de la membrane du spermatozoïde. Or, la fluidité membranaire régule des fonctions spécifiques telles que la réaction acrosomique et la fusion avec la membrane de l'ovocyte (Zalata et al., 1995) mais aussi la motilité. Le THC semble donc altérer une fonction essentielle du spermatozoïde, **la réaction acrosomique** : la capacité de fécondation du spermatozoïde est ainsi diminuée (Whan et al., 2006).

De plus, la liaison du THC aux récepteurs cannabinoïdes sur le spermatozoïde peut affecter la transduction du signal : la molécule cause une inhibition de la production d'AMPc, diminution des taux de protéine kinase A dépendante de l'AMPc et empêche l'ouverture des canaux ioniques dépendants du calcium (Whan et al., 2006). La **capacitation** des spermatozoïdes semble ainsi altérée.

En conclusion, l'utilisation du THC comme drogue récréative peut altérer les fonctions cruciales des spermatozoïdes et nuire à la fertilité masculine, en particulier chez ceux qui sont déjà à la limite de l'infertilité (Whan et al., 2006).

5. Impact du cannabis sur la fertilité de la femme

5.1. Impact hormonal

5.1.1. GnRH

L'impact et le mécanisme d'action du cannabis sur la GnRH sont identiques à ceux chez l'homme (*cf* partie 4.1.1.).

5.1.2. LH

L'exposition aiguë au cannabis peut être à l'origine d'une perturbation des niveaux de LH (Castel et al., 2020). Fumer une cigarette dosée à 1,8% de THC pendant la phase lutéale du cycle menstruel, **réduit de 30% les taux plasmatiques de LH**, chez les femmes, dans l'heure suivant la consommation ; tandis que fumer durant la phase folliculaire ne provoque aucun changement (Mendelson et al., 1986).

5.1.3. FSH

Des études chez les singes ovariectomisés indiquent que les **taux de FSH diminuent** en réponse à l'administration aiguë de THC (Smith et al., 1979). L'inhibition (50 à 88%) dure de 6 à 24 heures selon la dose de THC. La diminution des taux de FSH a de nombreuses conséquences : diminution du développement du follicule ovarien, de la maturation des ovocytes et de la production des hormones sexuelles, pouvant conduire à des cycles menstruels anovulatoires et à l'infertilité (Brents, 2016).

5.1.4. Œstrogènes et progestérone

L'inhibition de la sécrétion de GnRH par le THC empêche la libération de FSH et de LH par l'hypophyse antérieure, ce qui engendre par la suite un impact négatif sur la libération d'œstrogènes de progestérone, à l'origine d'effets délétères sur la reproduction (Walker et al., 2019). Adashi et al ont examiné les effets du THC et des cannabinoïdes apparentés sur les cellules de la granulosa ovarienne de rats (Adashi et al., 1983). Ils découvrent que le THC **inhibe la sécrétion, stimulée par la FSH, d'œstrogènes et de progestérone** (Adashi et al., 1983) . Il en est de même pour les cannabinoïdes apparentés mais non psychoactifs tels que le cannabidiol (CBD) ou le cannabinol (CBN).

Une autre étude montre que la fumée de marijuana interagit avec les récepteurs des œstrogènes (Sauer et al., 1983) et induit un effet **anti-oestrogénique**. Toutefois, selon Lee et al, ce n'est pas dû au THC, au CBD ou au CBN, qui, selon eux, n'ont aucune activité anti-oestrogénique (Lee et al., 2005). Ils suggèrent que ce sont les effets combinés des composants de la fumée de marijuana qui sont responsables des effets anti-oestrogéniques de la consommation de marijuana.

5.2. Perturbations du cycle et de la qualité d'ovulation

Chez l'animal :

Des études *in vitro* effectuées à partir de cellules de granulosa de rats, ont démontré que le THC exerce un **effet inhibiteur direct sur la folliculogénèse** (El-Talatini et al., 2009).

Le THC semble également être à l'origine de **cycles anovulatoires**, d'un **retard d'ovulation de 24 heures** mais aussi de **durées de cycles anormales** (Asch et al., 1981 ; Miron, 2020b). En effet, pour étudier les effets du THC sur le cycle menstruel, Asch et al ont choisi de mener leurs études sur des singes rhésus (Asch et al., 1981). Les singes rhésus fournissent l'un des meilleurs modèles animaux pour le système reproducteur féminin humain car ils ont un cycle menstruel de 28 jours qui est régulé par des mécanismes similaires à ceux des êtres humains (Brents, 2016). 2,5 mg/kg de THC ont été administrés des jours 1 à 18 du cycle, à 5 singes rhésus femelles (Asch et al., 1981). Cette dose produit des concentrations sanguines de THC similaires à celles trouvées chez les femmes qui ont une consommation modérée à élevée de marijuana. Les auteurs ont observé une inhibition de l'ovulation chez 4 singes rhésus parmi les 5. Deux femelles sur 5 ont de nouveau présenté un cycle anovulatoire (cycle caractérisé par l'absence d'ovulation) au cours du cycle suivant, alors qu'elles n'ont pas été de nouveau exposées au THC. De plus, tous les animaux traités avec le THC présentaient des durées de cycles anormales (145, 76, 22, 94 et 59 jours). Dans une autre étude, chez les souris, le THC a retardé l'ovulation de 24 heures (Miron, 2020b).

Chez la femme :

Le risque de présenter un **cycle anovulatoire** est légèrement plus élevé chez les consommatrices de cannabis (Mueller et al., 1990). Dans l'étude de Brents, la consommation chronique, modérée à forte, de marijuana (au moins 3 fois par semaine durant les 6 mois qui précèdent l'étude) semble être associée à une plus grande fréquence de **cycles menstruels anovulatoires** et/ou de **cycles ayant une phase lutéale durant moins de 11 jours** (38,3% chez les consommatrices de marijuana vs 12,5% chez les participantes témoins) (Brents, 2016). Enfin, une perturbation du cycle menstruel par le THC a été constatée chez 26 femmes qui ont déclaré consommer de la marijuana au moins 4 fois par semaine (Park et al., 2004). Les utilisatrices avaient un **cycle menstruel plus court et une phase lutéale plus courte**.

De plus, une étude a trouvé une association entre la consommation occasionnelle de marijuana (autodéclarée 1 à 3 fois au cours des trois mois précédant l'étude) et la **phase folliculaire prolongée (3,5 jours)**, entraînant un **retard de l'ovulation** (Jukic et al., 2007).

Enfin, au cours de la ponction, lors des procédures de FIV, une **diminution de 25% du nombre d'ovocytes récupérés** a été observée chez les femmes qui avaient consommé du cannabis l'année qui précède (Klonoff-Cohen et al., 2006).

Les effets négatifs qu'exerce le THC sur la reproduction semblent être atténués chez les consommatrices chroniques chez qui apparaît un phénomène de tolérance (Sharma et al., 2013; Walker et al., 2019). Chez les singes rhésus femelles ayant reçu des injections de THC trois fois par semaine durant plusieurs mois, une tolérance complète aux effets du THC est survenue 103 à 135 jours après l'administration initiale de THC (Smith et al., 1983). Toutefois, ces résultats sont en contradiction avec l'étude de Brents, précédemment citée, pour qui la consommation chronique (au moins 3 fois par semaine pendant 6 mois) impacte le cycle menstruel chez la femme (Brents, 2016).

5.3. Impact sur le transport tubaire de l'œuf

Le THC ralentit la progression de l'œuf à travers la trompe de Fallope, vers l'utérus (Shelton, 2017). L'implantation dans l'utérus et par conséquent la grossesse n'ont pas lieu. Dans ce cas, soit l'œuf dégénère et est expulsé du corps, soit il s'implante dans la trompe de Fallope aboutissant à une grossesse extra-utérine.

6. Impact du cannabis sur la conception naturelle

Kasman et al. ont étudié l'association entre la consommation de cannabis et le délai de grossesse chez 758 hommes et 1076 femmes qui essayent activement de concevoir (Kasman et al., 2018). Aucune différence concernant le délai de grossesse n'a été observée entre les consommateurs de cannabis et les non-consommateurs, quelle que soit la fréquence de consommation.

A l'inverse, dans une cohorte de 300 femmes ayant des problèmes d'infertilité, Mueller et al ont démontré que des antécédents de consommations de marijuana étaient associés à un risque accru d'infertilité en raison d'une anomalie ovulatoire, par rapport aux femmes qui n'avaient jamais consommé de cannabis (Mueller et al., 1990). Le risque d'infertilité était plus élevé chez les femmes qui avaient consommé de la marijuana dans l'année suivant leur tentative de tomber enceinte. Ces observations sont cohérentes avec les études, précédemment évoquées, qui suggèrent que fumer de la marijuana peut provoquer une perturbation de la fonction ovulatoire.

7. Impact du cannabis sur la conception en assistance médicale à la procréation

Les résultats sont contradictoires en ce qui concerne les effets du cannabis sur la procréation médicalement assistée.

Selon Klonoff-Cohen et al, la **consommation de cannabis affecte les résultats de procréation assistée** (Klonoff-Cohen et al., 2006). La consommation de marijuana 1 an avant la procédure était associée à un environ **1 transfert d'embryon en moins**. Chez les deux partenaires ayant déjà fumé de la marijuana au cours de leur vie, les auteurs ont observé une **diminution de 19% des ovocytes récupérés** par rapport aux couples qui n'avaient jamais fumé de marijuana. Parmi les couples dont l'un ou l'autre des partenaires avait fumé de la marijuana l'année précédant l'intervention, il y avait **28% d'ovocytes fécondés en moins** par rapport aux couples n'ayant jamais fumé. De plus, les consommatrices de cannabis subissant un traitement de FIV produisent des **ovocytes de mauvaises qualités** et ont des **taux de grossesse inférieurs** à ceux des non-consommatrices de cannabis.

A l'inverse, une étude démontre **l'absence d'effets néfastes de la consommation de cannabis sur les résultats en FIV** (Har-Gil et al., 2021). 722 patients, hommes et femmes, ont été inclus dans l'étude ; parmi eux, 68 couples étaient des consommateurs de cannabis (soit la femme, soit l'homme, soit les deux), la plupart étant des consommateurs légers. Aucune différence significative n'a été observée entre les consommateurs de cannabis et les non-consommateurs, en ce qui concerne :

- Les paramètres représentant la réponse des ovaires à la stimulation ovarienne (nombre de follicules matures, pic d'oestradiol sérique et nombre d'ovocytes) ;
- Les paramètres qui représentent la réponse de l'ovaire au déclenchement de l'hCG ;
- Les paramètres du sperme (volume du sperme et concentration, mobilité, morphologie des spermatozoïdes) ;
- Les paramètres qui concernent le processus de fécondation (fécondation des ovocytes par FIV ou via ICSI).

III. Conseils officinaux

1. Le tabac

En 2003, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) stipule que « les pharmaciens se doivent de sensibiliser, dépister, mettre en place et conduire le sevrage, accompagner et suivre les fumeurs ou les orienter vers un praticien » (Sauvant-Rochat, 2017). En 2009, la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) place le pharmacien parmi les acteurs des soins de premiers recours et lui offre la possibilité de contribuer à la prévention, éducation à la santé, accompagnement des patients et éducation thérapeutique.

Si les effets du tabac sur la grossesse sont mieux connus, ceux sur la fertilité le sont moins. Une étude a montré que parmi un échantillon de femmes suivies pour infertilité, seulement 47% d'entre elles ont été informées par leur médecin des effets délétères du tabac sur la fertilité (Hughes et al., 2000). Une enquête a été menée auprès de 388 employées hospitalières (Roth & Taylor, 2001). La connaissance des maladies liées au tabagisme qui sont spécifiques aux femmes a été évaluée. La plupart des femmes savaient que le tabagisme cause des maladies respiratoires (99%), des cancers du poumon (99%), des maladies cardiaques (96%) et des complications de grossesse (91%). Mais peu de femmes étaient conscientes des risques d'infertilité (22%), de ménopause précoce (17%), d'avortement spontané (39%), et de grossesse extra-utérine (27%).

Il est donc nécessaire pour le pharmacien de **sensibiliser** les couples désirant procréer, sans faire culpabiliser, à la nécessité d'un sevrage tabagique complet et définitif **en évoquant les impacts négatifs du tabac ainsi que les bénéfices du sevrage tabagique vis-à-vis de la fertilité**.

| Impact du tabac sur la fertilité | | Bénéfices de l'arrêt du tabac |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Altère la fertilité chez la femme et pourrait altérer la fertilité chez l'homme ;• Affecte négativement les chances de succès dans les méthodes de procréation assistée et diminution de l'efficacité des traitements ;• Diminution des chances de conception ;• Augmentation du délai de conception. | | En arrêtant de fumer, les chances de procréation deviennent égales à celles des non-fumeurs. L'arrêt du tabac entraîne donc un retour à une fertilité normale. |
| Chez l'homme | <ul style="list-style-type: none">• Dysfonctionnement du système hormonal de reproduction ;• Altération de la spermatogenèse ;• Altération de la qualité du sperme c'est-à-dire altération de l'ADN des spermatozoïdes, diminution du nombre des spermatozoïdes, altération de leur mobilité, leur morphologie, leur vitalité et leur maturation. | |
| Chez la femme | <ul style="list-style-type: none">• Altération de la folliculogenèse, de l'ovogenèse et de l'ovulation ;• Transport de l'œuf dans les trompes de Fallope affecté ;• Altération de la synthèse des hormones sexuelles. | |

Face à un patient ayant des problèmes de fertilité, le conseil minimal consiste à poser deux questions : « **fumez-vous ?** » et si oui, « **envisagez-vous d'arrêter de fumer ?** » (cf **figure 46**) (Muhumuza et al., 2021).

- Si le fumeur n'envisage pas d'arrêter de fumer, le pharmacien lui remettra une brochure (**exemple de brochure en annexe**) et lui montrera qu'il reste ouvert au dialogue. La brochure aborde les répercussions du tabac sur la fertilité masculine et féminine ainsi que les pistes pour arrêter de fumer.
- Si le fumeur envisage l'arrêt du tabac, le pharmacien s'assurera alors dans un premier temps, qu'il peut le prendre en charge en officine en identifiant la présence ou non de comorbidités (nécessitant ou non une prise en charge médicale).

Si la prise en charge est possible :

- Regarder à quel stade le patient se trouve à l'aide du **cycle de Prochaska et DiClemente** : en fonction du stade, on peut proposer un **entretien motivationnel** ou encore **l'arrêt du tabac avec suivi** du patient ;
- Mesurer le degré de dépendance à la nicotine à l'aide du **test de Fagerström** (évalue la dépendance physique).
- Déterminer les facteurs qui poussent la personne à fumer avec le **test de Horn** (évalue la dépendance psychologique).

Le schéma ci-dessous résume la conduite à adopter face à un patient fumeur (Coline, 2015) :

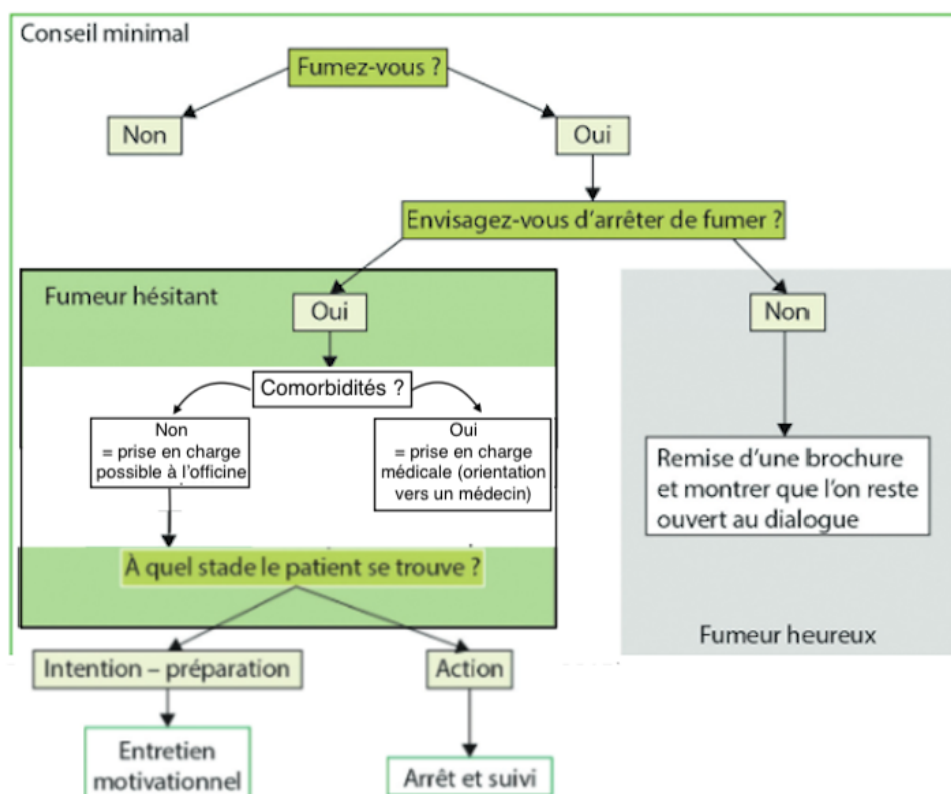


Figure 46 : Le conseil minimal au comptoir (Coline, 2015)

1.1. Identification des comorbidités

Il faut tout d'abord s'assurer que le patient n'ait aucune des comorbidités suivantes :

- Dépression : antécédents de dépression personnelle et familiale ;
- Anxiété : état ou anxiété réactionnelle, troubles obsessionnels compulsifs, phobie ;
- Troubles du comportement alimentaire ;
- Troubles de la personnalité, troubles bipolaire, maladies psychiatriques comme la schizophrénie ;
- Fumeurs très fortement dépendants ou en échecs répétés à la suite de plusieurs tentatives d'arrêt du tabac ;
- Autres consommations addictives : alcool, médicaments et surtout le cannabis : questionnaire CAST (HAS, 2014c) (cf figure 47).

Questionnaire CAST (Cannabis)

1. Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?
2. Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?
3. Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?
4. Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?
5. Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y parvenir ?
6. Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école, etc.) ?

→ Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation.

Figure 47 : Questionnaire CAST (HAS, 2014c)

Si le patient possède une de ces comorbidités, la prise en charge sera médicale (orientation vers un médecin). Dans le cas contraire, la prise en charge en officine sera possible.

1.2. Déterminer le stade de motivation au changement

Le modèle de Prochaska et DiClemente est une théorie de changement comportemental basée sur différentes étapes (HAS, 2014b) : avant d'arrêter de fumer, les fumeurs passent par une série d'étapes de motivation (*cf figure 48*).

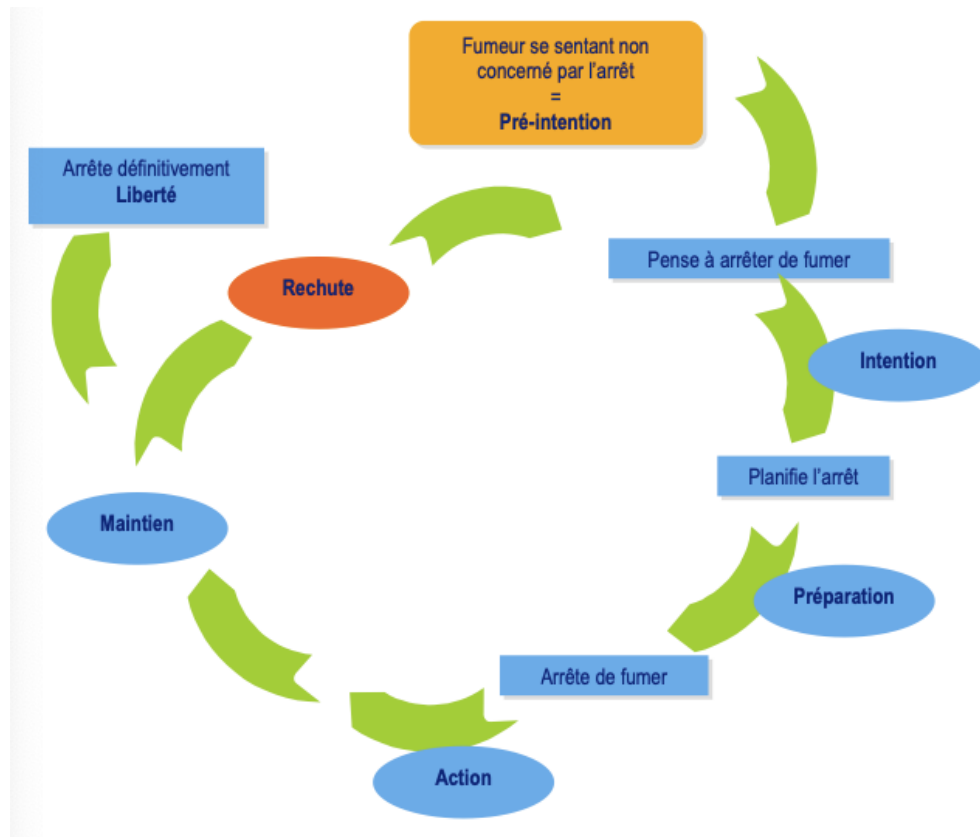


Figure 48 : Modèle de Prochaska et DiClemente (HAS, 2014b)

Les étapes de changement sont les suivantes :

- **Pré-intention** : le sujet n'envisage pas d'arrêter de fumer ;
- **Intention** : il pense à arrêter de fumer ;
- **Préparation** (prise de décision ou élaboration) : il planifie l'arrêt de fumer ;
- **Action** : il arrête de fumer ;
- **Maintien** : il ne fume plus mais demeure vigilant en cas de rechute.

Il est important de savoir à quel stade le patient se trouve afin de l'accompagner au mieux dans son désir de changement. La HAS (Haute Autorité de Santé) recommande des attitudes et actions pour chaque stade de changement du patient (HAS, 2014a) (*cf tableau 9*) :

| Stade de changement du patient | Attitude et action du soignant recommandées |
|---|---|
| <p>Le patient ne pense même pas à arrêter de fumer, le tabagisme n'étant pas perçu comme un problème.</p> <p>Exemples : « Pour moi, fumer n'est pas plus dangereux que la pollution qui nous entoure ! » ou « Pas maintenant » ou « Vous savez, j'arrête quand je veux ».</p> <p>Stade précédant l'intention = Stade de pré-intention</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Faire preuve d'écoute bienveillante et d'empathie. • Comprendre, sans juger les représentations qu'a le patient de son tabagisme (est-ce pour lui un problème ou non ?) et les avantages qu'il en retire. • Identifier les circonstances et le contexte qui favorisent la consommation de tabac (quel type de fumeur est-il ?). • Proposer une évaluation de son niveau de dépendance. • S'informer avec tact sur la connaissance du patient des effets du tabac et des aides disponibles pour le sevrage (médicamenteuses et non médicamenteuses). Aider le patient à entrevoir les avantages qu'il pourrait obtenir en arrêtant de fumer. • Conseiller l'arrêt. • Proposer une approche de réduction de la consommation. |
| <p>Le patient commence à percevoir le tabagisme comme un problème. Il est ouvert à la discussion sur l'arrêt du tabac, même s'il est ambivalent. Il montre son intention d'arrêter.</p> <p>Exemples : « Oui, c'est vrai que j'aimerais bien arrêter de fumer, mais ce n'est pas si simple » ou « Il serait temps pour moi d'arrêter de fumer, mais d'un autre côté, ça me détend tellement ! ».</p> <p>Ambivalence de la réflexion = Stade de l'intention</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Faire preuve d'écoute bienveillante et d'empathie. • Aider le patient à identifier les avantages qu'il retire de son tabagisme • Aider le patient à identifier et exprimer ses inquiétudes et ses freins à l'idée d'arrêter le tabac. • Aider le patient à s'acheminer vers la décision du changement en l'amenant à exprimer les avantages qu'il pourrait tirer de l'arrêt du tabac. • Évaluer le sentiment d'efficacité personnelle du patient • Aider le patient à améliorer son sentiment de confiance en lui • Explorer l'intérêt pour ce patient d'une réduction de la consommation dans un premier temps. |
| <p>Le patient montre clairement sa volonté d'arrêter de fumer, mais il s'inquiète souvent en anticipant les difficultés à venir. Il prend sa décision et élabore la méthode pour y parvenir.</p> <p>Exemple : « Cette fois, c'est décidé, je vais arrêter de fumer ».</p> <p>Élaboration du sevrage = Stade de prise de décision</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Faire preuve d'écoute bienveillante et d'empathie. • Construire avec le patient un plan de changement en définissant des objectifs concrets, les meilleures stratégies pour arrêter de fumer. • Explorer le soutien de l'entourage (social, familial, professionnel, etc.). • Proposer au patient de fixer précisément la date de son choix pour la mise en œuvre. • L'éducation thérapeutique permettra au patient d'acquérir les compétences qui l'aideront à mener à bien sa démarche. |
| <p>Le patient a entrepris son sevrage. Il met en œuvre sa décision.</p> <p>Exemple : « Ça y est, je ne fume plus ! ».</p> <p>= Stade de l'action</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Faire preuve d'écoute bienveillante et d'empathie. • Si le patient le souhaite, l'accompagner et l'aider à mettre en œuvre les conditions optimales pour la réussite du projet (gestion de la dépendance comportementale et physique). • Encourager le patient en reconnaissant et en valorisant ses efforts réalisés. • Anticiper les difficultés telles que le faux pas et la rechute et élaborer avec le patient des solutions aux problèmes qu'il pense pouvoir rencontrer. |
| <p>Le patient est heureux d'avoir réussi le sevrage. Il s'efforce de prévenir ou d'éviter une rechute et ainsi de consolider les progrès effectués pendant la phase d'action.</p> <p>Exemple : « Vous savez, je suis très heureux d'avoir réussi à arrêter, et j'espère tenir... ».</p> <p>Le patient a retrouvé sa liberté face à l'addiction = Stade de maintien</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Faire preuve d'écoute bienveillante et d'empathie. • Conforter le patient en rappelant et en valorisant ses efforts réalisés. • Encourager le patient à renforcer son engagement et l'aider à ne pas rechuter. • Comprendre les nouvelles difficultés et élaborer avec le patient des solutions aux problèmes qu'il peut rencontrer. |
| <p>Le patient se sent souvent coupable et découragé.</p> <p>Exemple : « J'ai recommencé à fumer, je m'en veux tellement ! ».</p> <p>= Rechute</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Faire preuve d'écoute bienveillante et d'empathie. • Dédramatiser la situation sans la banaliser pour autant. • Chercher à comprendre les raisons de la rechute. • Aider le patient à tirer les enseignements de la rechute en identifiant les situations et comportements à risques et les pensées permissives associées. • Aider le patient à réengager le processus, en sachant que plusieurs cycles sont parfois nécessaires avant de parvenir à un sevrage définitif. |

Tableau 9 : Stade de changement du patient VS attitude et action du soignant recommandées (HAS, 2014a)

1.3. Mesurer le degré de dépendance à la nicotine

On peut réaliser au comptoir le **test de Fagerström** (*cf tableau 10*). Il s'agit, selon la HAS, d'un questionnaire permettant d'établir un score de dépendance à la nicotine. Les résultats obtenus permettent d'adapter les traitements qui seront proposés pour aider à arrêter de fumer.

| Questions | Cotation en fonction de la réponse | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Le matin, combien de temps après être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ? | Après plus de 60 minutes | Dans les 31 à 60 minutes | Dans les 6 à 30 minutes | Dans les 5 minutes |
| Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex. : cinémas, bibliothèques) | Non | Oui | - | - |
| À quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement ? | À une autre | À la première de la journée | - | - |
| Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ? | 10 ou moins | 11 à 20 | 21 à 30 | 31 ou plus |
| Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ? | Non | Oui | - | - |
| Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ? | Non | Oui | - | - |

Tableau 10: Test de Fagerstrom (HAS)

- Score de 0 à 2 : pas de dépendance à la nicotine
- Score de 3 à 4 : dépendance faible
- Score de 5 à 6 : dépendance moyenne
- Score de 7 à 8 : dépendance forte
- Score de 9 à 10 : dépendance très forte

Il existe également le même test mais simplifié (*cf tableau 11*), en deux questions (recommandé par la HAS car il est efficace et peu chronophage) :

Combien (n) de cigarettes fumez-vous par jour ?

→ n = 10 ou moins cote = 0

→ n = 11 à 20 cote = 1

→ n = 21 à 30 cote = 2

→ n = 31 ou plus cote = 3

Dans quel délai (t) après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

→ t = moins de 5 minutes cote = 3

→ t = 6 à 30 minutes cote = 2

→ t = 31 à 60 minutes cote = 1

→ t = après plus d'1 heure cote = 0

Interprétation :

→ cote = 0-1 ➤ pas de dépendance ;

→ cote = 2-3 ➤ dépendance modérée ;

→ cote = 4-5-6 ➤ dépendance forte.

Tableau 11 : Test de Fagerstrom simplifié (HAS)

1.4. Déterminer les facteurs qui poussent à fumer

Le test de Horn permet de déterminer les facteurs qui poussent le patient à fumer (cf **tableau 12**). Cela aide le pharmacien à trouver et proposer au patient des moyens pour diminuer sa consommation, et savoir où est ce qu'il faut agir en priorité pour stopper la consommation de tabac.

| Entourez le chiffre correspondant : | | | | | |
|---|-------------|-----------------|-------------|------------|---|
| 5 = toujours | 4 = Souvent | 3 = Moyennement | 2 = Parfois | 1 = Jamais | |
| a - Les cigarettes m'aident à rester éveillé(e), concentré(e), efficace | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| b - C'est agréable de tenir une cigarette entre les doigts | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| c - Fumer est pour moi une détente | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| d - J'allume une cigarette quand je suis soucieux(se), contrarié(e) | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| e - Quand je n'ai plus de cigarettes, je cours en acheter | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| f - Je ne remarque même plus quand je fume, c'est tout à fait automatique | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| g - Je fume pour me donner du courage, pour me mettre en forme | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| h - Le simple fait d'allumer une cigarette procure aussi du plaisir | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| i - Il y a une quantité de plaisirs dans l'acte de fumer | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| j - Je fume quand je suis mal à l'aise ou quand je suis énervé(e) | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| k - Je ne suis pas dans le coup quand je ne fume pas | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| l - J'allume une cigarette alors qu'une autre brûle dans le cendrier | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| m - Je fume pour retrouver mon entrain | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| n - J'ai du plaisir à regarder les volutes de la fumée | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| o - Je fume quand je me sens bien détendu(e) | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| p - Je fume pour oublier quand j'ai le cafard | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| q - Quand je n'ai pas pu fumer pendant un moment, le désir devient irrésistible | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| r - Je constate parfois avec étonnement que j'ai une cigarette dans la bouche | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| | | | | | |
| STIMULATION : | a + g + m = | | | | |
| PLAISIR DU GESTE : | b + h + n = | | | | |
| RELAXATION : | c + i + o = | | | | |
| ANXIÉTÉ - SOUTIEN : | d + j + p = | | | | |
| BESOIN ABSOLU : | e + k + q = | | | | |
| HABITUDE ACQUISE : | f + l + r = | | | | |

Tableau 12 : Test de Horn (HAS)

1.5. Entretien motivationnel

Selon la HAS, l'entretien motivationnel est un outil qui a pour but de « susciter ou renforcer la motivation au changement de comportement (arrêt du tabagisme) en explorant avec la personne fumeuse son ambivalence, ses craintes, les bénéfices d'un arrêt, ses motivations et sa confiance dans la réussite. Il est plus efficace que le conseil bref, notamment en cas de séances longues (≥ 20 minutes) ».

L'entretien motivationnel permet d'accompagner les patients dans le changement, pour :

- Soutenir un désir de changement ;
- Comprendre et gérer les processus de changement, l'ambivalence (indécisions qui accompagnent les doutes sur le caractère souhaitable ou faisable d'un changement), la résistance,
- Reconnaître, susciter, soutenir les désirs de changement ;
- Augmenter la motivation au changement ;

- Augmenter ses capacités d'écoute active, d'empathie ;
- Influencer favorablement le résultat de conseils ou de prescriptions ».

On peut proposer l'entretien motivationnel dès le stade de l'intention (Signarbieux, 2018) c'est-à-dire lorsque le patient montre son intention d'arrêter le tabac et est ouvert à la discussion, même s'il est ambivalent.

La méthode idéale pour motiver l'arrêt est d'offrir au patient une **écoute active** tout en faisant preuve **d'empathie** c'est-à-dire favoriser le dialogue, en se mettant à la place du patient et en veillant à n'apporter aucun jugement. Il faudra également éviter le ton moralisateur, persuasif (Signarbieux, 2018), afin de ne pas tomber dans la confrontation et la résistance, éviter les questions fermées, éviter de poser un diagnostic ou d'avoir une image d'expert.

En pratique, l'entretien motivationnel repose sur l'abréviation « **OUVER** » qui signifie Questions **OU**vertes – **V**alorisation – **É**coute réflexive – **R**ésumé :

- **Questions ouvertes** : les questions posées ne doivent pas amener le patient à répondre par « oui » ou par « non ». Elles peuvent commencer par « pourquoi, comment, ... ? ». Le patient doit prendre la plus grande part du temps de parole, pendant que le pharmacien l'écoute attentivement et l'encourage. Les questions ouvertes permettent de montrer au patient qu'on veut mieux le connaître et permettent ainsi d'établir une relation de proximité.
- **Valorisation** : le pharmacien peut complimenter le patient de façon sincère, afin de le valoriser. Cela peut permettre d'améliorer l'estime de soi du patient.
- **Écoute réflexive** : consiste à reformuler les réponses du patient afin de lui montrer que l'on est à l'écoute, que l'on s'intéresse à ce qu'il dit et qu'on le comprend ;
- **Résumé** : consiste à synthétiser ce que le patient a dit durant l'entretien, lier les idées, émotions, pensées, en mettant en avant les propos permettant le changement. Cela permet de clarifier le tout, tout en montrant que l'on a été attentif et qu'on a retenu ce qui a été dit.

Exemple de méthode d'entretien motivationnel (HAS ; Poumonquebec, 2020) :

- « Qu'est-ce vous apporte le fait de fumer ? »
- « Avez-vous peur d'arrêter de fumer ? Si oui, pour quelles raisons ? »
- « Pour quelles raisons souhaiteriez-vous cesser de fumer et quelle est votre principale motivation qui vous pousse à arrêter de fumer ? »
⇒ On peut proposer au patient d'écrire cette motivation sur des post-it qu'il affichera un peu partout (maison, voiture, bureau de travail ...) afin de l'encourager au quotidien.
- « Si vous décidez d'arrêter de fumer, quelle confiance auriez-vous dans votre capacité à y parvenir ? »
- « Si vous décidez d'arrêter de fumer, quelles stratégies comptez-vous élaborer ? »
⇒ Premier exercice qu'on peut suggérer : rédiger un journal (*cf tableau 13*) dont le but est de cibler les moments où le patient a fortement envie de fumer afin de mettre en place des actions pour pouvoir éviter ces moments.

Intensité du besoin 1 = faible 5 = élevé

Tableau 14 : Exemple de journal du fumeur (Poumonquebec, 2020)

- « Si vous décidez d'arrêter de fumer, quelles stratégies comptez-vous élaborer ?
 ⇒ Deuxième exercice qu'on peut suggérer : après avoir repéré les moments où l'envie de fumer est la plus forte, le patient peut mettre en place des stratégies qui le pousseront à ne pas fumer (*cf tableau 15*).

Écrivez le moment, l'endroit où vous étiez, et quelle était votre humeur lorsque vous avez fumé ces cigarettes importantes :

| | |
|---------------------------|--|
| Moment: | |
| Où: | |
| Humeur: | |
| Au lieu de fumer je peux: | |

| | |
|---------------------------|--|
| Moment: | |
| Où: | |
| Humeur: | |
| Au lieu de fumer je peux: | |

| | |
|---------------------------|--|
| Moment: | |
| Où: | |
| Humeur: | |
| Au lieu de fumer je peux: | |

| | |
|---------------------------|--|
| Moment: | |
| Où: | |
| Humeur: | |
| Au lieu de fumer je peux: | |

| | |
|---------------------------|--|
| Moment: | |
| Où: | |
| Humeur: | |
| Au lieu de fumer je peux: | |

Quand j'ai envie de fumer, je peux contacter :

| | |
|-------|---------------|
| Nom : | Coordonnées : |
| Nom : | Coordonnées : |
| Nom : | Coordonnées : |
| Nom : | Coordonnées : |
| Nom : | Coordonnées : |
| Nom : | Coordonnées : |
| Nom : | Coordonnées : |
| Nom : | Coordonnées : |

Tableau 15 : Plan d'action (Poumonquebec, 2020)

On peut également, durant l'entretien motivationnel, nourrir le sentiment d'efficacité personnelle, c'est-à-dire développer chez le patient, la confiance en ses compétences pour changer. On peut, pour cela, s'aider de l'évaluation du sentiment d'efficacité proposée par la HAS (cf figure 49) :

Évaluation du sentiment d'efficacité

- Avez-vous confiance dans votre capacité à arrêter de fumer ?
- Si vous arrêtiez de fumer dès aujourd'hui, à combien estimeriez-vous vos chances de réussite ?
- Placez-vous sur une échelle de 1 à 10

0 signifie : « Je suis tout à fait sûr(e) que je n'y arriverai pas ».
10 signifie : « Je suis tout à fait sûr(e) que je réussirai ».

Entourez le chiffre correspondant à votre réponse :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

—————→

- Si vous avez répondu moins de 10 à cette question, qu'est-ce qui, selon vous, permettrait d'accroître votre confiance ?

Figure 49 : Évaluation du sentiment d'efficacité (HAS, 2014c)

Une fois que le patient a pris la décision de cesser de fumer, il est important de **fixer une date** à laquelle il compte arrêter (Poumonquebec, 2020). L'idéal est également de **prévenir son entourage** de son envie d'arrêter de fumer afin d'obtenir leur soutien.

1.6. Les traitements à l'officine

1.6.1. Les traitements nicotiniques de substitution (TNS)

En complément de l'entretien motivationnel, la dépendance physique peut être traitée par des traitements nicotiniques de substitution ou TNS. Selon la HAS, quelle que soit leur forme, ils augmentent de 50 à 70% l'abstinence à 6 mois. Autrement dit, ils augmentent de 50 à 70% les chances de ne pas céder à la cigarette pendant au moins 6 mois.

Lorsque la fumée de cigarette est inhalée, l'absorption de nicotine est immédiate et son taux dans le sang s'élève rapidement. Cette succession de pics sanguins et les fortes variations du taux de nicotine font partie des mécanismes qui entretiennent la dépendance tabagique. Au contraire, les TNS vont permettre une diffusion lente et progressive de nicotine dans le sang. Ainsi, la nicotine est absorbée plus lentement et son taux sanguin est beaucoup plus stable. Cela permet de soulager les symptômes de manque, tout en évitant les « pics de nicotine » ou « shoot nicotinique » : cela facilite la désaccoutumance à la nicotine et le fumeur ne ressent pas les effets de la nicotine liés au tabagisme. Tout est contrôlé et adapté en quantité et au moment choisi par le patient. Le fumeur ne ressent pas les symptômes dus à l'arrêt du tabac. Les TNS permettent ainsi de soulager les symptômes de sevrage, réduisent l'envie de fumer et préviennent les rechutes (HAS, 2017b).

1.6.1.1. Choix de la forme de TNS

Les TNS sont disponibles sous de très nombreuses formes, à conseiller selon les besoins de chaque personne : patch, gommes, comprimés à sucer, comprimés sublinguaux, inhalateur, spray buccal. Sachant que la combinaison d'une forme transdermique (également appelé timbre ou patch) avec une autre forme de TNS (gomme, pastilles à sucer, inhalateur ...) est plus efficace qu'une forme unique de TNS. L'avantage est que si les TNS sont prescrits sur une ordonnance d'un professionnel de santé, ils sont remboursés par l'Assurance Maladie. Les professionnels de santé aptes à prescrire les TNS sont les suivants : médecin, infirmier, chirurgien-dentiste, sage-femme et masseur-kinésithérapeute.

1.6.1.1.1. Les dispositifs transdermiques

Le dispositif transdermique libère de la nicotine qui passe à travers la peau, gagne le sang et agit sur le système nerveux. La diffusion de la nicotine est lente et continue, ainsi le fumeur ne ressent pas les symptômes dus à l'arrêt du tabac. Il faut les garder toute la journée, pendant 16 heures ou 24 heures, selon les patchs.

Il existe deux sortes de dispositifs transdermiques ou patchs :

- **Nicopatchlib®**, **Nicotinell TTS®**, **Niquitin®** : patch contenant 7, 14 ou 21 mg de nicotine libérée sur 24h
- **Nicoretteskin®** : patch contenant 10, 15 ou 25 mg de nicotine libérée sur 16h

Conseils associés :

- Dès le lever, chaque matin, coller le patch sur une peau sèche, saine (dépourvue de lésions cutanées), non pileuse : en haut du bras, sur l'omoplate ou en bas du dos ;
- Retirer le patch de 16 heures au moment du coucher et celui de 24 heures le lendemain matin. Garder le patch la nuit permet de combattre les symptômes de manque au lever. Néanmoins, le port nocturne peut provoquer des troubles du sommeil : dans ce cas, il faut retirer le timbre au coucher ou utiliser la forme 16 heures ;
- Changer les sites d'application tous les jours pour diminuer le risque d'irritation cutanée ;
- En cas d'intolérance cutanée (démangeaisons importantes, plaques rouges ...), changer de marque ;
- Il est possible de couper le patch en deux si nécessaire ;
- Il est possible de se doucher avec le patch ;
- Ne pas laisser le timbre neuf ou usagé à la portée des enfants (une application intempestive peut être à l'origine d'accidents graves) : plier le timbre avant de le jeter.

On conseille en première intention les patchs qui délivrent de la nicotine pendant 16 heures. Néanmoins, si un syndrome de sevrage apparaît au réveil, il faudra passer sur un dispositif transdermique ayant une libération sur 24 heures. Une fois le sevrage obtenu, il convient de passer à un timbre moins dosé après une période de 3 à 4 semaines, puis à l'arrêt après l'utilisation du dosage le plus faible (Vidal, 2021).

Si de fortes envies en nicotine persistent, les patchs peuvent être associés aux formes orales (Signarbieux, 2018).

1.6.1.1.2. Les formes orales

Les formes orales doivent être utilisées à chaque fois qu'une forte envie de fumer apparaît. Elles ont toutes la même efficacité. Elles permettent d'apporter la nicotine, (responsable de l'accoutumance) dans le sang, par l'intermédiaire de la muqueuse buccale.

⇒ Les gommes à mâcher :

Nicorette®, Nicotinell®, Niquitin® : existent en dosage de 2 et 4 mg de nicotine

On choisit le dosage en fonction de la dépendance initiale à la nicotine : les gommes à 4 mg sont adaptées aux fumeurs fortement ou très fortement dépendants. Elles peuvent également être utilisées par les fumeurs peu dépendants qui préfèrent limiter le nombre de gommes mâchées quotidiennement.

- Il faut mâcher très lentement la gomme pour deux raisons : premièrement, pour permettre l'absorption lente et régulière de la nicotine par les vaisseaux sanguins de la langue, et deuxièmement, pour éviter des brûlures d'estomac, maux de gorge, et hoquets survenant à la suite d'une mastication rapide.
- Après une première mastication, garder la gomme contre la joue pendant 10 minutes pour la ramollir. Mâcher ensuite chaque minute (environ 20 fois en 20 minutes). Au bout de 30 minutes de mastication, jeter la gomme car elle n'est plus efficace.
- Ne pas laisser la gomme au même endroit ;
- Pas de boissons acides (café, jus d'orange) dans les 15 minutes qui précèdent ou suivent la prise (cela diminue l'absorption de la nicotine).

Dès que le patient surmonte le désir de fumer, il faudra réduire progressivement le nombre de gommes ou passer au dosage inférieur, jusqu'à désaccoutumance complète.

On note tout de même que le tabacologue déconseille les gommes et favorise plutôt les autres formes orales pour de nombreuses raisons : l'utilisation en bouche est assez délicate (il faut bien respecter la méthode de mastication au risque d'avoir des effets indésirables), il y a un risque de sous-dosage car une différence entre le dosage de la gomme et le dosage sanguin de nicotine a été observée.

⇒ Les comprimés à sucer :

Nicorette® : 2 mg de nicotine par comprimé
Nicopass® : existe en dosage de 1,5 et 2,5 mg
Niquitin® : existe en dosage de 2 et 4 mg
Nicotinell® : existe en dosage de 1 mg et 2 mg

Le dosage est choisi en fonction de la dépendance initiale à la nicotine. Les comprimés ayant le plus fort dosage de nicotine, sont adaptés aux fumeurs qui ont une dépendance forte ou très forte à la nicotine.

- Il faut sucer le comprimé très lentement, sans croquer ou mâcher, pour permettre une absorption lente et régulière de la nicotine par les vaisseaux sanguins de la langue. Le comprimé se dissout pendant environ 30 minutes et doit être régulièrement déplacé d'un côté à l'autre de la bouche pendant ce temps.

- Tant que le comprimé est dans la bouche, il ne faut pas boire ou manger. Pas de boissons acides (café, jus d'orange) dans les 15 min qui précèdent ou suivent la prise (car cela diminue l'absorption de la nicotine) ;
- Prévenir le patient que les comprimés à sucer provoquent au début une hypersalivation et une irritation de la gorge.

⇒ Les comprimés sublinguaux :

Nicorette microtab® : contient 2mg de nicotine

- Il faut placer le comprimé sous la langue pour que la nicotine soit absorbée de façon lente et régulière par les vaisseaux sanguins de la langue. Le comprimé se dissout pendant environ 30 minutes.

⇒ L'inhaleur :

Nicorette inhaleur : libère 10 mg de nicotine par cartouche

Le mode d'inhalation se rapproche de l'usage de la cigarette, cependant le mécanisme d'absorption de la nicotine est différent : la petite dose de nicotine, libérée à chaque inhalation, se dépose dans la bouche sans parvenir aux poumons. La nicotine est alors lentement absorbée par la muqueuse buccale. L'inhaleur ne procure donc pas des sensations identiques à celles du tabac : les taux sanguins de nicotine obtenus avec ce substitut sont de l'ordre du 1/3 de ceux obtenus avec une cigarette.

- S'utilise comme une cigarette et permet de garder la gestuelle ;
- A utiliser dans les 12 heures après ouverture.

⇒ Le spray buccal :

Nicorettespray : libère 1mg de nicotine par pulvérisation

- La solution doit être pulvérisée dans la bouche en évitant les lèvres. Il faut pulvériser sur la face interne de la joue puis faire circuler le produit avec la langue ;
- Ne pas pulvériser dans le fond de la gorge (sinon cela provoque des hoquets importants) et ne pas inhaler.
- Pour une meilleure efficacité, éviter d'avaler sa salive dans les secondes qui suivent la pulvérisation.

1.6.1.2. Choix du dosage des TNS

Les substituts nicotiniques ont des dosages en nicotine différents : ainsi, après avoir choisi la forme de substitut nicotinique qui convient au patient, il faut déterminer le bon dosage en nicotine, adapté au niveau de dépendance du fumeur. Pour cela, il faut demander au patient combien de cigarettes il fume par jour. On considère que :

- 1 cigarette manufacturée = 1 mg de nicotine
- 1 cigarette roulée = 2 cigarettes manufacturées
- 1 joint de cannabis = 3 cigarettes manufacturées
- 1 cigarillo = 5 cigarettes manufacturées
- 1 session de chicha = 40 cigarettes manufacturées

Par exemple : un patient fume 15 cigarettes par jour. Sachant qu'une cigarette équivaut à 1 mg de nicotine, alors on substitue avec un (ou plusieurs) TNS contenant au total 15 mg de nicotine. C'est le cas par exemple de Nicoretteskin® contenant 15 mg de nicotine libérée sur 16h. La durée totale de traitement ne doit pas dépasser 6 mois et l'arrêt doit être progressif pour ne pas être de nouveau en manque.

Comment savoir si le TNS est bien dosé ?

Il est utile de connaître les signes de sous ou surdosage à la nicotine pour adapter le choix du dosage après 1 ou 2 jours de traitement :

- Le surdosage (TNS fortement dosé) se traduit par des maux de tête, mauvais sommeil, bouche pâteuse, nausées +/- diarrhées, tachycardie. Dans ce cas, il faudra diminuer le dosage du TNS.
- Le sous-dosage, ou syndrome de sevrage/de manque (TNS pas assez dosé) apparaît lorsque la quantité de nicotine dans l'organisme passe en dessous du seuil auquel le fumeur est habitué (Muhumuza et al., 2021). Il provoque des symptômes de manque : pulsions à fumer, nervosité, anxiété, irritabilité, colère, tendance dépressive, augmentation de l'appétit (surtout pour le sucré), constipation, difficultés d'endormissement. Dans ce cas, il faudra augmenter le dosage du TNS.

1.6.2. Varénicline (Champix®) et Bupropion (Zyban®)

En deuxième intention, si les TNS n'ont pas conduit à un succès thérapeutique, la HAS recommande la **Varénicline (Champix®) et le Bupropion (Zyban®)** (HAS, 2015b) : ce sont des médicaments listés, nécessitant donc une prescription par un médecin.

Selon le Vidal, il n'y a pas de données cliniques sur l'effet de la Varénicline sur la fécondité. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de fécondité chez des rats mâles et femelles n'ont pas révélé de risque particulier. Il n'existe pas de données sur l'effet du Bupropion sur la fertilité humaine. Une étude chez les rats n'a pas montré d'effet sur la fertilité.

En pratique, une consultation médicale permettra de mettre en place une prise en charge adaptée. Selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), une substitution nicotinique sera tout de même préférable à la Varénicline ou au Bupropion, en cas d'échec d'une prise en charge non pharmacologique du sevrage tabagique.

| | Bupropion <i>Zyban® 150 mg</i> | Varénicline <i>Champix® 0,5mg et 1mg</i> |
|------------------------------|---|---|
| Indications | Aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine. | |
| Mécanisme d'action | ⇒ Inhibiteur sélectif de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. ⇒ Entraîne une indifférence progressive vis-à-vis de la cigarette. | ⇒ Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques. ⇒ Diminue la survenue des symptômes de sevrage et bloque les effets intenses de la nicotine. Diminue le plaisir ressenti et entraîne une indifférence progressive vis-à-vis de la cigarette. |
| Posologies | <ul style="list-style-type: none"> • 1 comprimé/jour pendant les six premiers jours • Puis 2 comprimés/jour en 2 prises quotidiennes espacées d'au moins 8 heures à partir du 7^{ème} jour. | <ul style="list-style-type: none"> • Jours 1-3 : 0,5mg une fois par jour • Jours 4-7 : 0,5 mg deux fois par jour • Jour 8-fin du traitement : 1 mg deux fois par jour. |
| | La durée du traitement est de 7 à 9 semaines. | Les patients doivent être traités durant 12 semaines. |
| | Débuter le traitement avant l'arrêt effectif du tabac et décider d'une date précise d'arrêt au cours des deux premières semaines de traitement (de préférence au cours de la deuxième semaine). | Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de la Varénicline doit habituellement débuter 1 à 2 semaines avant cette date. |
| | Arrêt progressif du traitement, bien que la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement paraisse improbable. | Arrêter progressivement le traitement pour éviter les rechutes. |
| Mode d'administration | Le comprimé doit être avalé entier. Il ne doit pas être coupé, écrasé ni mâché car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables y compris de convulsions. Il peut être pris au cours ou en dehors des repas. | |

1.7. Méthodes non pharmacologiques

Enfin, certaines méthodes non pharmacologiques peuvent aider le fumeur à l'arrêt du tabac tels que (Chevalier et al., 2015) :

- **L'homéopathie :**

Malgré l'absence de données scientifiques, on rapporte que l'homéopathie possède certains effets positifs dans le sevrage tabagique (Chevalier et al., 2015). Il est possible d'associer trois ou quatre souches en fonction des symptômes (*cf tableau 16*).

| Souches ¹ | Actions |
|---|--|
| <i>Caladium seguinum</i> 9 CH | Permet de lutter contre l'anxiété, l'irritabilité, l'envie impérieuse de fumer, les vertiges |
| <i>Lobelia inflata</i> 5 CH | Pour dégoûter de la cigarette 5 granules à chaque envie de fumer (en prise complémentaire) |
| <i>Nux vomica</i> 9 CH | Pour diminuer l'agressivité Rééquilibre les troubles psychiques |
| <i>Tabacum</i> 9 CH | Agit sur les difficultés de concentration, troubles du sommeil, troubles du transit, migraines |
| <i>Gelsemium</i> 9 CH | Aide à lutter contre les tremblements, l'humeur changeante |
| <i>Staphysagria</i> 9 CH | Atténue le sentiment de frustration |
| <i>Anacardium orientale</i> 5 CH <i>Antimonium crudum</i> 5 CH | Pour éviter le grignotage entre les repas |

¹ Modalités de prise : prendre 5 granules 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue, avant les repas, jusqu'à disparition des troubles.

Tableau 16 : Principales souches homéopathiques ayant une action sur le tabagisme (Chevalier et al, 2015)

- Les **thérapies comportementales et cognitives** (TCC) : cette thérapie a pour but de désapprendre des comportements acquis et les remplacer progressivement par de nouveaux, plus adaptés.
- La **relaxation, respiration, yoga...** permettant de gérer le stress.
- Les **médecines parallèles** comme la sophrologie par exemple.

En ce qui concerne les 3 dernières méthodes, le pharmacien pourra orienter le patient vers les spécialistes concernés.

1.7.1. Supplémentation en antioxydants

1.7.1.1. Chez l'homme

Le tabac est à l'origine d'une augmentation excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui surmontent le taux d'antioxydants du sperme, ce qui mène à un stress oxydatif qui impacte négativement la qualité du sperme. Entre 30 à 80% des cas d'hypofertilité masculine sont considérés comme étant dus aux effets néfastes du stress oxydatif sur le sperme (Showell et al., 2014).

Les antioxydants sont connus pour piéger et éliminer les ROS, supprimer leur formation et agir également pour s'opposer aux actions des ROS (Showell et al., 2014). Ainsi, en théorie, pour les hommes fumeurs, une thérapie antioxydante pourrait diminuer le taux de fragmentation de

l'ADN des spermatozoïdes dû au stress oxydatif (Sepaniak et al., 2004) et ainsi réduire les dommages oxydatifs et améliorer la fertilité masculine.

La revue Cochrane a évalué l'efficacité de la supplémentation orale en antioxydants pour les partenaires masculins hypofertiles chez les couples cherchant une assistance à la fertilité (Showell et al., 2014). Les chercheurs arrivent à la conclusion que la supplémentation en antioxydants chez les hommes hypofertiles peut améliorer les taux de naissances vivantes pour les couples fréquentant des cliniques de fertilité. Les taux de grossesses cliniques pourraient également augmenter. Cependant, ces preuves étant de faibles qualités, ces conclusions restent incertaines. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires afin de vérifier à grande échelle si les antioxydants améliorent la fertilité masculine dans la population générale. Actuellement, il existe peu de preuves que la supplémentation en antioxydants améliore la fertilité. Ils semblent être bénéfiques mais cela nécessite une évaluation approfondie.

La supplémentation peut se faire avec des antioxydants synthétiques ou naturels (López-Botella et al., 2021). Les antioxydants synthétiques sont des composés chimiquement synthétisés et isolés, tandis que les antioxydants naturels sont présents dans les aliments.

Une revue présente les bénéfices des antioxydants sur la fertilité ainsi que leurs principales sources (Faure et al., 2011) :

| | Sources et rôles | Avantages de la supplémentation |
|----------|--|---|
| Zinc | <p><u>Sources</u> :</p> <p>Huîtres, germe de blé, foie, viandes, crustacés, graines de sésames (Vidal).</p> <p><u>Rôles</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Essentiel pour le développement testiculaire ; effet positif sur la spermatogenèse et les paramètres spermatiques (densité, mobilité, vitalité des spermatozoïdes) (Chia et al., 2000). Impliqué dans le maintien de la stabilité de la chromatine des spermatozoïdes (Björndahl & Kvist, 2011). Propriétés antioxydantes : inhibiteur des anions superoxyde qui sont des radicaux libres (Gavella & Lipovac, 1998). Est vital pour la production et la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig (Fallah et al., 2018). | <ul style="list-style-type: none"> Augmente le volume de sperme, la motilité des spermatozoïdes et le pourcentage de morphologie normale des spermatozoïdes chez les hommes infertiles (Zhao et al., 2016). Amélioration de la qualité du sperme des hommes infertiles. |
| Sélénium | <p><u>Sources</u> :</p> <p>Viandes, poissons, ail, poivron, boissons lactées (Faure et al., 2011).</p> <p><u>Rôles</u> :</p> <p>Protection contre les effets néfastes des radicaux libres et métabolites toxiques, prévention de la peroxydation lipidique des membranes des spermatozoïdes (Alvarez & Storey, 1989).</p> | <p>Amélioration de la mobilité des spermatozoïdes (Scott et al., 1998).</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Vitamine A</p> | <p><u>Sources :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Le rétinol (forme active de la vitamine A) : graisses animales (beurre et œufs) et foie (Faure et al., 2011). Les précurseurs de la vitamine A (β-carotène, lutéine, lycopène) : carottes, abricots, persil, tomates. <p><u>Rôles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Induit la production de testostérone, est indispensable au maintien des jonctions serrées dans les cellules de Sertoli formant la barrière hémato-testiculaire (Morales & Cavicchia, 2002). Facteur important dans la spermatogenèse, intervient dans l'adhésion des cellules germinales aux cellules de Sertoli et le relargage des spermatides matures dans la lumière des tubes séminifères (Griswold et al., 1989). | <p>Peu de publications ont testé la supplémentation en vitamine A sur la qualité du sperme (Faure et al., 2011).</p> |
| <p>Vitamine C (Acide ascorbique)</p> | <p><u>Sources :</u></p> <p>Fruits, légumes, abats (Faure et al., 2011).</p> <p><u>Rôles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rôle d'antioxydant majeur pour les spermatozoïdes (Faure et al., 2011). Protège les spermatozoïdes des radicaux libres et prévient les dommages oxydatifs à l'ADN (Fraga et al., 1991). Rôle sur l'intégrité de la structure tubulaire et sur la fonctionnalité des spermatozoïdes (Faure et al., 2011). | <ul style="list-style-type: none"> Améliore la qualité du sperme, améliore la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes (Akmal et al., 2006). Augmente le nombre de spermatozoïdes (Akmal et al., 2006) : puisque la vitamine active la FSH et la LH qui à leur tour, stimulent la spermatogenèse. Augmente la concentration en testostérone dans le sang (Biswas et al., 1996). |
| <p>Vitamine E (tocophérol)</p> | <p><u>Sources :</u></p> <p>Huiles végétales, graines de plantes, margarines (Faure et al., 2011).</p> <p><u>Rôle :</u></p> <p>Capacité antioxydante en piégeant les radicaux libres (Faure et al., 2011).</p> | <p>Effet protecteur contre la peroxydation lipidique dans le plasma séminal, amélioration de la mobilité des spermatozoïdes, augmentation de leur concentration, diminution des spermatozoïdes anormaux (Brezezińska-Slebodzińska et al., 1995 ; Keskes-Ammar et al., 2003 ; Yousef et al., 2003 ; Hatamoto et al., 2006).</p> |
| <p>Carnitine</p> | <p><u>Sources :</u></p> <p>Viande rouge, produits laitiers, graines (citrouille, tournesol, sésame), légumes (artichaut, asperge, betterave, chou) (Faure et al., 2011).</p> | <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la mobilité des spermatozoïdes de manière quantitative et qualitative ; augmentation du nombre de spermatozoïdes (Costa et al., 1994 ; Vitali et al., 1995). |

| | | |
|--------------|--|---|
| | <p><u>Rôles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Impliqué dans la régulation des fonctions des cellules de Sertoli (Palmero et al., 2000). • Agit comme antioxydant, protège les spermatozoïdes contre les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène (De Rosa et al., 2005). Corrélation significative entre la concentration de carnitine séminale et le nombre total de spermatozoïdes, la mobilité, la progression rapide, la vitalité, la fonction membranaire, l'intégrité de l'ADN nucléaire et la capacité de pénétration de la glaire cervicale des spermatozoïdes. | <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la capacité antioxydante (Balercia et al., 2005). <p>Au contraire, Sigman et al n'observent, quant à eux, aucun effet significatif sur la motilité et le nombre de spermatozoïdes (Sigman et al., 2006).</p> |
| Coenzyme Q10 | <p><u>Sources :</u> La viande, le poisson, les noix et certaines huiles sont les sources nutritionnelles les plus riches en coenzyme Q10 (Pravst et al., 2010).</p> <p><u>Rôles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Composant de la chaîne respiratoire mitochondriale, jouant un rôle crucial dans le métabolisme énergétique (Balercia et al., 2009). • Rôle d'antioxydant (Balercia et al., 2009). Protection contre le stress oxydatif (Bentinger et al., 2010). | <ul style="list-style-type: none"> • Augmente la densité, la motilité et le pourcentage de formes normales des spermatozoïdes (Safarinejad, 2009). • Amélioration du taux de fertilité chez les couples dont l'homme a été supplémenté en coenzyme Q10 (Lewin & Lavon, 1997). |

Une attention particulière doit être accordée en cas de supplémentation dans le but d'améliorer la fertilité (Faure et al., 2011). En effet, les antioxydants peuvent être bénéfiques en cas de carence mais peuvent aussi s'avérer délétères en cas d'excès (Faure et al., 2011). Une récente revue, faisant le point sur le traitement antioxydant dans l'infertilité masculine, attire justement l'attention sur les limites de leur utilisation (Kopa et al., 2021). Une prise prolongée ou inappropriée en antioxydants, en l'absence de carence, entraînera un « stress réducteur » qui a des effets néfastes sur la fonction des spermatozoïdes. Le stress réducteur est aussi dangereux que le stress oxydatif et peut être à l'origine de différentes pathologies humaines en plus d'être nocif pour la fertilité.

Le risque de surdosage est possible étant donné que de nombreux aliments sont riches en antioxydants (Faure et al., 2011). Avant de délivrer une supplémentation aux patients infertiles, il est donc nécessaire de vérifier au préalable leur apport alimentaire en antioxydants mais aussi de leur demander de faire une prise de sang afin de mesurer les concentrations en antioxydants dans le sang. Un équilibre entre les systèmes oxydants et antioxydants est nécessaire au fonctionnement normal des spermatozoïdes (Kopa et al., 2021).

1.7.1.2. Chez la femme

Le stress oxydatif a été reconnu comme l'un des principaux médiateurs de l'infertilité féminine en provoquant diverses pathologies de la reproduction chez les femmes telles que l'endométriose, le SOPK, la prééclampsie, l'avortement spontané et l'infertilité inexpiquée (Bhardwaj et al., 2021). De nos jours, les femmes concernées préfèrent les compléments alimentaires ayant des propriétés antioxydantes aux médicaments synthétiques, comme moyen naturel de réduire le stress oxydatif et d'améliorer leur fertilité.

Les composés antioxydants naturels présents dans les fruits, les légumes et d'autres sources alimentaires, seuls ou en combinaison avec d'autres antioxydants, semblent être efficaces pour améliorer les problèmes d'infertilité liés au stress oxydatif dans les contextes de reproduction naturelle et assistée.

Actuellement, des preuves limitées suggèrent que les antioxydants améliorent la fertilité. L'effet d'une supplémentation en vitamine C (750 mg/jour) a été évalué chez des patientes présentant une anomalie de la phase lutéale (Henmi et al., 2003). Les taux de grossesses étaient significativement plus élevés dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. Dans une autre étude, l'impact du complément nutritionnel contenant de la vitamine E, du fer, du zinc, du sélénium et de la L-arginine a été examiné (Westphal et al., 2004). Les patientes ont eu une augmentation significative des taux d'ovulation et de grossesse.

Toutefois, bien que des niveaux optimaux d'antioxydants naturels aient montré des résultats favorables, leur consommation excessive peut avoir des effets néfastes sur la santé (Bhardwaj et al., 2021).

1.7.1.3. Exemples de compléments alimentaires antioxydants

1.7.1.3.1. Pour l'homme

Fertimax 2



Fertimax 2 est un complément alimentaire spécifiquement formulé pour couvrir les besoins nutritionnels des hommes désirant avoir un enfant (Vidal, 2022).

| COMPOSITION | Pour 1 gélule verte | VNR* Pour 1 gélule verte |
|----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| L-CARNITINE TARTRATE | 400 mg | - |
| COMPOSITION | Pour 1 gélule blanche | VNR* Pour 1 gélule blanche |
| VITAMINE C | 180 mg | 225 % |
| ZINC | 15 mg | 150 % |
| VITAMINE E | 30 mg EaT | 250 % |
| COENZYME Q10 | 40 mg | - |
| FOLATES | 200 µg | 100 % |
| SÉLÉNIUM | 50 µg | 90 % |

*VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence

Tableau 17 : Composition du Fertimax 2 (Vidal, 2022)

Il est recommandé de prendre **1 gélule blanche + 1 gélule verte par jour** avec un grand verre d'eau. La maturation des spermatozoïdes se déroule en moyenne en 74 jours auxquels s'ajoutent 25 jours pour qu'ils soient capables de féconder. Il est donc recommandé de prendre Fertimax pendant au **minimum 3 mois**.

1.7.1.3.2. Pour la femme

Ovocyplus

Ovocyplus convient à toutes les femmes désirant avoir un enfant et qui souhaitent couvrir leurs besoins nutritionnels.



Ce complément alimentaire est composé de :

- **Vitamine C** : 160 mg
- **Vitamine E** : 24 mg
- **Folates** : 200 µg. *Contribuent à la croissance des tissus maternels durant la grossesse.*
- **Vitamine B6** : 2 mg. *Régule l'activité hormonale.*
- **Vitamine B12** : 2,5 µg. *Joue un rôle dans le processus de division cellulaire.*
- **Vitamine D** : 5 µg. *Joue un rôle dans le processus de division cellulaire.*
- **Sélénium** : 50 µg.
- **Zinc** : 15 mg.
- **Fer** : 14 mg. *Joue un rôle dans le processus de division cellulaire.*
- **Magnésium** : 300 mg. *Joue un rôle dans le processus de division cellulaire.*
- **Manganèse** : 3,5 mg. *Protège les cellules contre le stress oxydatif.*
- **Cuivre** : 2 mg. *Contribue au transport normal du fer dans l'organisme, et contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.*

Une boîte d'Ovocyplus correspond à une 1 cure d'1 mois.

Il est recommandé de prendre **2 capsules par jour**. Pour être efficaces, les cures d'antioxydants doivent être réalisées sur une durée d'au moins 3 mois et idéalement de 6 mois.

1.8. Conseils à donner au patient pour l'aider à arrêter de fumer

- Boire un verre d'eau à chaque envie de fumer, afin de favoriser l'élimination rapide de la nicotine et les autres substances chimiques de l'organisme (Poumonquebec, 2020)
- Respirer fortement, fermer les yeux et se remémorer les motifs pour lesquels on souhaite arrêter de fumer.
- Éviter de se retrouver à une pause-café ou au restaurant avec des fumeurs : privilégier les amis et les collègues non-fumeurs, surtout au début, et passer plus de temps dans des endroits où fumer est interdit.
- Sortir de table dès que le repas est fini et aller se promener, s'aérer.
- Se changer les idées : écouter de la musique, lire ou passer un coup de fil dans les temps libres où l'on pourrait être tenté de fumer.
- Retirer de sa maison et de son bureau tout ce qui fait penser à la cigarette tels que les cendriers et les briquets. Rendre l'accès aux cigarettes difficile en les éliminant de l'environnement.

1.9. Informer et orienter le patient :

Au besoin, le pharmacien peut également orienter le patient vers les **CSAPA** (Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie) : ces derniers proposent une aide de façon gratuite et anonyme.

Il peut également proposer au patient le soutien téléphonique : ligne **Tabac Info Service au 3989**.

Enfin, il peut l'informer de l'existence d'un site internet dédié à l'aide à l'arrêt du tabac : www.tabac-info-service.fr.

2. Le cannabis

Il est nécessaire, pour le pharmacien, de sensibiliser les couples consommant du cannabis et désirant procréer, à la nécessité d'un sevrage du cannabis, en renseignant le patient sur les **impacts négatifs qu'exerce le cannabis sur la fertilité** :

| Chez l'homme | Chez la femme |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Altère la sécrétion des hormones impliquées dans la fertilité masculine ;▪ Exerce un impact négatif sur les testicules, la prostate et les vésicules séminales ;▪ Altère la qualité des spermatozoïdes. | <ul style="list-style-type: none">▪ Altère la sécrétion des hormones impliquées dans la fertilité féminine ;▪ Perturbe le cycle menstruel et la qualité d'ovulation ;▪ Ralentit la progression de l'œuf dans la trompe de Fallope. |

Si le patient envisage l'arrêt du cannabis, on commence par **évaluer sa consommation à l'aide du questionnaire CAST** :

Questionnaire CAST (Cannabis)

1. Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?
2. Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?
3. Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?
4. Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?
5. Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y parvenir ?
6. Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école, etc.) ?

→ Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation.

Figure 50 : Questionnaire CAST (HAS, 2014c)

On oriente le patient vers un médecin si le patient répond positivement à au moins 2 questions.

On renseigne ensuite le patient sur les **symptômes de sevrage** à l'arrêt du cannabis. Il est nécessaire, pour le patient, de les connaître et de les anticiper afin de réussir le sevrage et de limiter les rechutes. Les principaux symptômes du sevrage au cannabis sont les suivants (Clinique e-santé, 2022) :

- Colère, irritabilité ou agressivité ;
- Anxiété ou nervosité ;
- Troubles du sommeil (insomnies ou cauchemars) ;
- Perte d'appétit et de poids ;
- État fébrile (fatigue, faiblesse, ralentissements ...) ;
- Humeur dépressive ;
- Douleurs au ventre, sueurs, tremblements, frissons, fièvre, céphalées.

Ces symptômes ont lieu **dans les 24 à 72 heures suivant l'arrêt**.

Comment se sevrer ?

Malheureusement, contrairement au tabac, il n'existe **aucun traitement spécifique de la dépendance au cannabis, ni même de substitution spécifique** pour aider le patient à se sevrer du cannabis. L'addiction est surtout d'ordre psychologique. Des médicaments peuvent être prescrits par le médecin pour atténuer les symptômes de manque, tels que des anxiolytiques pour diminuer l'anxiété. Toutefois, ces médicaments doivent faire l'objet de surveillance pour éviter toute accoutumance.

On peut proposer au patient de se diriger vers des centres d'addiction comme le **CSAPA** : le patient bénéficiera d'une prise en charge psychologique, sociale, éducative et médicale.

Il existe également des lignes d'écoute telles que :

- **Drogues Info Service** : 0 800 23 13 13. *De 8h à 2h, 7 jours sur 7. Appel anonyme et gratuit.*
 - Sont présents : des professionnels formés aux problèmes d'usage et de dépendance aux drogues.
 - L'écoute est sans jugement et confidentielle.
 - Des informations précises et une aide personnalisée sont proposées.
 - Les orientations sont adaptées à la situation du patient.

- **Écoute Cannabis** : 0 980 980 940. *De 8h à 2h, 7 jours sur 7. Appel anonyme et gratuit.*

Enfin, il existe des sites internet destinés aux patients qui veulent réduire ou arrêter leur consommation de cannabis :

- **Drogues Info Service** : <https://www.drogues-info-service.fr>
- **Stop cannabis**: <https://www.stop-cannabis.ch>

IV. Conclusion

Les méfaits du tabac et du cannabis sur la fertilité sont peu connus voire méconnus du public. Il se peut que les couples, infertiles et désirant avoir un enfant, soient consommateurs de tabac et/ou cannabis et qu'ils ignorent que cela peut être la cause de leur infertilité. Cette thèse a pour objectif de permettre aux pharmaciens d'officine de **comprendre les effets du tabac et du cannabis sur la fertilité masculine et féminine** afin d'être apte à **informer, conseiller et proposer des solutions** aux patients concernés, dans le but de maximiser leurs chances de conception.

En ce qui concerne le tabac :

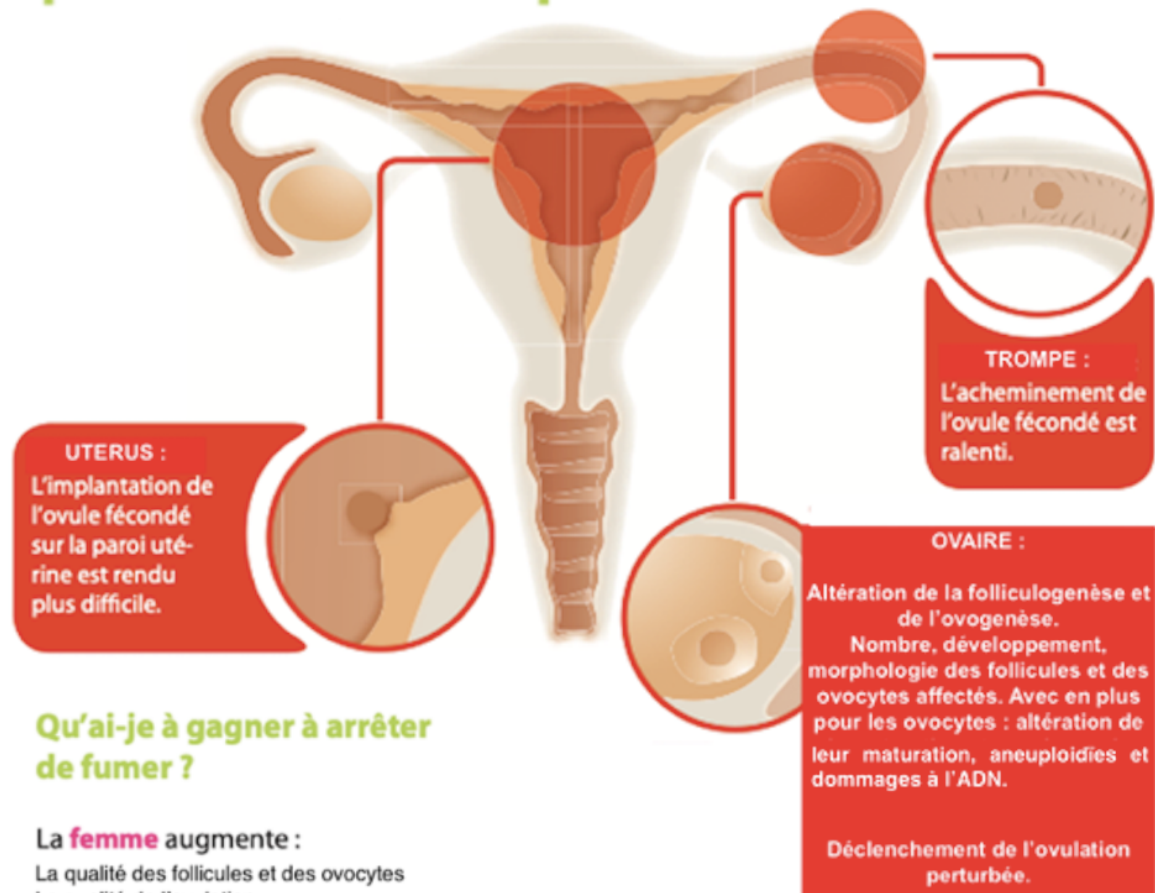
Le tabagisme diminue la fertilité chez la femme, semble diminuer la fertilité chez l'homme et diminue les chances de réussite en AMP. Heureusement, les effets du tabac sur la fertilité sont, pour la plupart réversibles en cas d'arrêt.

Chez l'homme, lorsque la fumée de cigarette est inhalée, les substances qui la composent sont absorbées dans l'ensemble du corps jusqu'à **se retrouver dans le plasma séminal** du fumeur. Ces substances sont également capables de traverser la barrière hémato-testiculaire (BHT) pour arriver au sein des **tubes séminifères**, siège de la production des spermatozoïdes dans les testicules. Elles causent, entre autres, des dommages structurels aux tubes séminifères, aux cellules de Leydig et cellules de Sertoli et attaquent la BHT. Ceci a pour conséquence une **diminution des taux sériques de testostérone** ainsi qu'une **perturbation ou arrêt complet de la spermatogenèse**. Enfin, le tabagisme **altère la qualité du sperme** : le volume de plasma séminal est plus faible ; les spermatozoïdes sont moins nombreux, ont une mobilité et vitalité réduites, une morphologie anormale, une qualité nucléaire (aneuploïdies, fragmentation de l'ADN) et un processus de maturation (capacitation et réaction acrosomique) altérés.

Chez la femme, le tabagisme **diminue le poids et le volume des ovaires**. De nombreux métabolites de la fumée de cigarette passent au sein du **tissu ovarien**, pour atteindre le **follicule ovarien** et passer au sein du **liquide folliculaire**. Certaines substances ont également été retrouvées dans les **cellules de la granulosa**. Les cellules de la thèque, de la granulosa et l'ovocyte évoluent, par conséquent, dans un environnement toxique. Le tabagisme **affecte le nombre, la croissance et la morphologie des follicules**. Certaines substances de la fumée de cigarette s'accumulent également dans les ovocytes et compromettent leur qualité : elles **affectent le développement, la morphologie (dont l'aspect nucléaire), la maturation et le nombre d'ovocytes** (réserve ovarienne diminuée). Le tabagisme a un **impact négatif sur l'ovulation** (diminution de la libération des ovocytes dans la trompe) mais aussi sur le **transport de l'œuf à travers la trompe de Fallope** (ceci s'explique par la diminution de la captation de l'ovocyte par la trompe, diminution du nombre et de la fréquence de battements des cils, diminution de la contraction des muscles de la trompe et augmentation de l'adhérence entre le complexe cumulo-ovocytaire et l'épithélium de la trompe au niveau de l'infundibulum). Enfin, la stéroïdogénèse a lieu au niveau des cellules de la thèque interne et des cellules de la granulosa. La thèque interne est fortement vascularisée et est donc directement exposée aux métabolites de la fumée de cigarette présents dans le sang des femmes qui fument. Ces métabolites **affectent les différentes étapes de la synthèse hormonale** et perturbent, par conséquent, la production et la libération de la LH et de la FSH ; diminuent la production de progestérone ; diminuent les taux d'œstrogènes et augmentent les taux de testostérone. La perturbation de la synthèse de ces hormones impliquées dans la fertilité peut affecter le

fonctionnement normal du cycle menstruel et plus précisément, le processus d'ovulation et d'implantation de l'œuf dans l'utérus.

Impact du tabac sur la procréation



Qu'ai-je à gagner à arrêter de fumer ?

La **femme** augmente :

- La qualité des follicules et des ovocytes
- La qualité de l'ovulation
- La qualité du transport tubaire et de la fonction ciliaire
- La qualité de l'implantation embryonnaire

Figure 51 : Résumé de l'impact du tabac sur la procréation chez la femme (Cliniques universitaires Saint-Luc, 2021)

En ce qui concerne le cannabis :

Chez l'homme, les preuves actuelles sont contradictoires en ce qui concerne l'**impact hormonal** du cannabis. Si le cannabis diminue les taux de GnRH et de LH, il ne semble pas modifier les taux de FSH (sauf peut-être en cas de forte consommation). En ce qui concerne l'impact sur les taux de testostérone, cela reste encore incertain. En plus **d'altérer le poids des testicules, de la prostate et des vésicules séminales**, la majorité des études associent la consommation de cannabis à une **qualité des spermatozoïdes endommagée** : diminution du nombre, de la motilité, de la morphologie, de la maturation/fonctionnalité (capacitation et réaction acrosomique) et de la viabilité des spermatozoïdes.

Chez la femme, les preuves suggèrent que le cannabis peut réduire la fertilité féminine en perturbant la libération hypothalamique de la GnRH, entraînant ainsi une diminution des taux de FSH et de LH, et par la suite, une diminution de la production d'œstrogènes et de progestérone. Le cannabis **inhibe la folliculogénèse ; retarde ou inhibe l'ovulation** (cycles menstruels anovulatoires) ; et est à l'origine de **durées de cycles anormales** (phase folliculaire prolongée, phase lutéale plus courte). Enfin, le **transport de l'œuf à travers la trompe est ralenti**.

Dans l'ensemble, le cannabis semble donc altérer la fertilité de l'homme et de la femme.

Même si plusieurs facteurs peuvent affecter la fertilité (tels que l'âge, les facteurs environnementaux, le mode de vie, les problèmes médicaux), consommer du tabac et/ou du cannabis pourrait empirer la situation. Plusieurs facteurs influencent la fertilité et la consommation de tabac/cannabis pourrait être un facteur contributif.

Il est donc indispensable d'arrêter toute consommation de tabac et de cannabis afin d'optimiser les chances de concevoir un enfant avec succès.

Le pharmacien accompagne les patients fumeurs et les aide au sevrage tabagique. Il prodigue des conseils, propose des entretiens motivationnels et délivre des substituts nicotiniques afin de soulager les symptômes de sevrage, de réduire l'envie de fumer et de prévenir les rechutes. Dans certains cas, il peut réorienter le patient vers les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou informer de l'existence de soutiens en ligne ou par téléphone.

En ce qui concerne le cannabis, il n'existe malheureusement aucun traitement spécifique de la dépendance au cannabis car l'addiction est surtout d'ordre psychologique. Toutefois, des médicaments peuvent être délivrés, sur ordonnance, pour atténuer les symptômes de manque, tels que les anxiolytiques pour diminuer l'angoisse par exemple. Le pharmacien orientera dans certains cas le patient vers les CSAPA, et informera de l'existence de lignes d'écoute et de sites internet ayant pour objectif d'aider les patients à réduire ou arrêter leur consommation de cannabis.

Perspectives et approfondissements :

Concernant le cannabis, il existe beaucoup de contradictions en ce qui a trait à son impact sur les taux de FSH et les taux de testostérone, ainsi que l'impact du cannabis sur la conception naturelle et la conception en AMP. Des études supplémentaires seraient nécessaires afin de clarifier ces contradictions.

De manière générale, contrairement au tabac, il existe peu d'études concernant l'impact du cannabis sur la fertilité. Pourtant, la France est le leader européen de la consommation de cannabis : sa prévalence d'usage du cannabis est la plus élevée chez les jeunes et les adultes en Europe. Par ailleurs, son usage à des fins thérapeutiques pourrait impliquer des hommes et des femmes en âge de procréer. Des études supplémentaires, approfondies et à grande échelle, sur le lien entre la consommation de cannabis et la diminution de la fertilité masculine et féminine, sont donc nécessaires.

Bibliographie

- Abdul-Ghani, R., Qazzaz, M., Dabdoub, N., Muhammad, R., & Abdul-Ghani, A.-S. (2014). Studies on cigarette smoke induced oxidative DNA damage and reduced spermatogenesis in rats. *Journal of environmental biology / Academy of Environmental Biology, India*, 35, 943-947.
- ACOG committee. (2019). Infertility Workup for the Women's Health Specialist : ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstetrics and Gynecology*, 133(6), e377-e384.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271>
- Adashi, E. Y., Jones, P. B., & Hsueh, A. J. (1983). Direct antigonadal activity of cannabinoids : Suppression of rat granulosa cell functions. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1983.244.2.E177>
- Adena, M. A., & Gallagher, H. G. (1982). Cigarette smoking and the age at menopause. *Annals of Human Biology*, 9(2), 121-130. <https://doi.org/10.1080/03014468200005591>
- Akmal, M., Qadri, J. Q., Al-Waili, N. S., Thangal, S., Haq, A., & Saloom, K. Y. (2006). Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *Journal of Medicinal Food*, 9(3), 440-442.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.440>
- Aktan, G., Doğru-Abbasoğlu, S., Küçükgergin, C., Kadioğlu, A., Özdemirler-Erata, G., & Koçak-Toker, N. (2013). Mystery of idiopathic male infertility : Is oxidative stress an actual risk? *Fertility and Sterility*, 99(5), 1211-1215. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.045>
- Alagbonsi, I. A., Olayaki, L. A., & Salman, T. M. (2016). Melatonin and vitamin C exacerbate Cannabis sativa-induced testicular damage when administered separately but ameliorate it when combined in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(3), 277-287. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0061>
- Alj, Y., Demonlis, M., Pavili, L., Dellis, X., Jogue, G., & Bangou, J. (2010). Cannabis et fertilité masculine. *Basic and Clinical Andrology*, 20(2), 123-130. <https://doi.org/10.1007/s12610-010-0075-2>
- Alloprof. (s. d.-a). *La spermatogenèse | Alloprof*. <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/la-spermatogenese-s1301>
- Alloprof. (s. d.-b). *Le cycle ovarien et le cycle menstruel*. Alloprof.
<https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/le-cycle-ovarien-et-le-cycle-menstruel-s1319>
- Almirez, R. G., Smith, C. G., & Asch, R. H. (1983). The effects of marijuana extract and delta 9-tetrahydrocannabinol on luteal function in the rhesus monkey. *Fertility and Sterility*, 39(2), 212-217.
- Alvarez, J. G., & Storey, B. T. (1989). Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused by spontaneous lipid peroxidation. *Gamete Research*, 23(1), 77-90.
<https://doi.org/10.1002/mrd.1120230108>
- Alvarez, S., & Fallet, C. (2010). [Role of toxic factors in the fecundity of the couple]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 39(1 Suppl), 39-40. [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(10\)70013-2](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(10)70013-2)
- Ameli. (2021a). *Baisse de la fertilité et de la fécondité : Pourquoi ?*
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/baisse-de-la-fertilite-et-de-la-fecondite-pourquoi>
- Ameli. (2021b, novembre 29). *Ménopause : À quel âge et quels symptômes ?* <https://www.ameli.fr/eure-et-loir/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
- Ameli. (2022a). *Baisse de la fertilité et de la fécondité : Pourquoi ?* <https://www.ameli.fr/eure-et-loir/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/baisse-de-la-fertilite-et-de-la-fecondite-pourquoi>
- Ameli. (2022b). *Comprendre l'infertilité*. <https://www.ameli.fr/eure-et-loir/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/comprendre-sterilite>
- Ameli. (2022c). *Suis-je enceinte ? Premiers symptômes et déroulement de la grossesse*.
<https://www.ameli.fr/eure-et-loir/assure/sante/themes/grossesse/premiers-symptomes-grossesse>
- American Society for Reproductive Medicine. (2014). *Smoking and Infertility*.
<https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/documents/fact-sheets-and-info-booklets/smoking-and-infertility/>
- Amin, M. R., & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1162, 151-165. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
- Aprioku, J. S., & Ugwu, T. C. (2016). Tobacco smoke exposure induces irreversible alteration of testicular function in prepubertal rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(6), 577-584.

<https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0153>

- Asch, R. H., Smith, C. G., Siler-Khodr, T. M., & Pauerstein, C. J. (1981). Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol during the follicular phase of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 52(1), 50-55. <https://doi.org/10.1210/jcem-52-1-50>
- Atakan, Z. (2012). Cannabis, a complex plant : Different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(6), 241-254. <https://doi.org/10.1177/2045125312457586>
- Augood, C., Duckitt, K., & Templeton, A. A. (1998). Smoking and female infertility : A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 13(6), 1532-1539. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1532>
- Baird, D. D., & Wilcox, A. J. (1985). Cigarette smoking associated with delayed conception. *JAMA*, 253(20), 2979-2983.
- Balercia, G., Buldregini, E., Vignini, A., Tiano, L., Paggi, F., Amoroso, S., Ricciardo-Lamonica, G., Boscaro, M., Lenzi, A., & Littarru, G. (2009). Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia : A placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertility and Sterility*, 91(5), 1785-1792. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.119>
- Balercia, G., Regoli, F., Armeni, T., Koverech, A., Mantero, F., & Boscaro, M. (2005). Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility*, 84(3), 662-671. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.064>
- Banerjee, A., Singh, A., Srivastava, P., Turner, H., & Krishna, A. (2011). Effects of chronic bhang (cannabis) administration on the reproductive system of male mice. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 92(3), 195-205. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20295>
- Barberet, J., Boucret, L., Fauque, P., & May-Panloup, P. (2018). Assistance médicale à la procréation : Techniques actuelles et nouveaux horizons. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(504), 43-51. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30212-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30212-0)
- Barbieri, R. L., McShane, P. M., & Ryan, K. J. (1986). Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertility and Sterility*, 46(2), 232-236.
- Barbieri, R. L., Sluss, P. M., Powers, R. D., McShane, P. M., Vitonis, A., Ginsburg, E., & Cramer, D. C. (2005). Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 83(2), 302-308. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.956>
- Baron, J. A., La Vecchia, C., & Levi, F. (1990). The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(2), 502-514. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90420-C](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90420-C)
- Barral, S., Morozumi, Y., Hoghoughi, N., Rousseaux, S., & Khochbin, S. (2017). Le mystère de la disparition des histones au cours de la spermatogenèse. *médecine/sciences*, 33(6-7), Art. 6-7. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173306010>
- Batra, N., Nehru, B., & Bansal, M. P. (2001). Influence of lead and zinc on rat male reproduction at « biochemical and histopathological levels ». *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 21(6), 507-512. <https://doi.org/10.1002/jat.796>
- Bechthold, J., Barranquero Gomez, M., Aura Masip, M., & Salvador, Z. (2021, mai 21). *Que sont les antioxydants et comment affectent-ils la qualité du sperme?* inviTRA. <https://www.invitra.fr/spermatozoides-et-antioxydants/>
- Belaisch-Allart, J., & Buxeraud, J. (2017). Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(570), 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.007>
- Belaish-Allart, J., El-Akoun, S., Mayenga, J. M., Chouraqui, A., Tesquier, L., Boujenah, A., Serkine, A. M., Abirached, F., & Plachot, M. (2001). Cigarette smoking and the outcome of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 76(3), S227. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02676-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02676-0)
- Belcheva, A., Ivanova-Kicheva, M., Tzvetkova, P., & Marinov, M. (2004). Effects of cigarette smoking on sperm plasma membrane integrity and DNA fragmentation. *International Journal of Andrology*, 27(5), 296-300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00486.x>
- Ben Amar, M. (2018). *Le cannabis : Pharmacologie et toxicologie*. Centre Québécois de lutte aux dépendances. <https://www.gallimardmontreal.com/catalogue/livre/cannabis-le-pharmacologie-et-toxicologie-ben-amar-mohamed-9781775079217>

- Benhaberou-Brun, D. (2019). Le cannabis et ses effets psychotropes. *Perspective infirmière: revue officielle de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec*, 16, 65-67.
- Bentinger, M., Tekle, M., & Dallner, G. (2010). Coenzyme Q--biosynthesis and functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(1), 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.147>
- Bhardwaj, J. K., Panchal, H., & Saraf, P. (2021). Ameliorating Effects of Natural Antioxidant Compounds on Female Infertility : A Review. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 28(5), 1227-1256. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00312-5>
- Biomnis. (2012). *Cotinine*. <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/COTININE.pdf>
- Biswas, N. M., Chaudhuri, A., Sarkar, M., & Biswas, R. (1996). Effect of ascorbic acid on in vitro synthesis of testosterone in rat testis. *Indian Journal of Experimental Biology*, 34(6), 612-613.
- Björndahl, L., & Kvist, U. (2011). A model for the importance of zinc in the dynamics of human sperm chromatin stabilization after ejaculation in relation to sperm DNA vulnerability. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 57(1-2), 86-92. <https://doi.org/10.3109/19396368.2010.516306>
- Blackburn, C. W., Peterson, C. A., Hales, H. A., Carrell, D. T., Jones, K. P., Urry, R. L., & Peterson, C. M. (1994). Nicotine, but not cotinine, has a direct toxic effect on ovarian function in the immature gonadotropin-stimulated rat. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 8(4), 325-331. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0890-6238(94)90048-5)
- Blanca Paraiso, Ortega Lopez, L., Durban Llenas, M., Rogel Cayetano, S., Gutiérrez, S. A., & Salvador, Z. (2021, novembre 11). *La fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes et son incidence sur la fertilité*. *inviTRA*. <https://www.invitra.fr/fragmentation-adn-spermatozoides/>
- Bódis, J., Hanf, V., Török, A., Tinneberg, H. R., Borsay, P., & Szabó, I. (1997). Influence of nicotine on progesterone and estradiol production of cultured human granulosa cells. *Early Pregnancy: Biology and Medicine: The Official Journal of the Society for the Investigation of Early Pregnancy*, 3(1), 34-37.
- Body, V. (2021). *Structures du système reproducteur masculin*. <https://www.visiblebody.com/fr/learn/reproductive/male-reproductive-structures>
- Bogan, R. L., Murphy, M. J., Stouffer, R. L., & Hennebold, J. D. (2008). Prostaglandin Synthesis, Metabolism, and Signaling Potential in the Rhesus Macaque Corpus Luteum throughout the Luteal Phase of the Menstrual Cycle. *Endocrinology*, 149(11), 5861-5871. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0500>
- Boinet, T., & Leroy-David, C. (2020). Prise en charge de la dépendance tabagique. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.06.017>
- Bolumar, F., Olsen, J., & Boldsen, J. (1996). Smoking reduces fecundity : A European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *American Journal of Epidemiology*, 143(6), 578-587. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008788>
- Bordel, R., Laschke, M. W., Menger, M. D., & Vollmar, B. (2006). Nicotine does not affect vascularization but inhibits growth of freely transplanted ovarian follicles by inducing granulosa cell apoptosis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 21(3), 610-617. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei393>
- Bourdillon, F., Andler, R., & Bonaldi, C. (2019). *Journée mondiale sans tabac 2019 / World No Tobacco Day 2019*. 16.
- Brents, L. K. (2016). Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(2), 175-191.
- Brezezińska-Slebodzińska, E., Sleboziński, A. B., Pietras, B., & Wiczorek, G. (1995). Antioxidant effect of vitamin E and glutathione on lipid peroxidation in boar semen plasma. *Biological Trace Element Research*, 47(1-3), 69-74. <https://doi.org/10.1007/BF02790102>
- British Medical Association. (2004). *Smoking and reproductive life*. <http://image.guardian.co.uk/sys-files/Society/documents/2004/02/11/BMA.pdf>
- Budin, S. B., Kho, J. H., Lee, J. H., Ramalingam, A., Jubaidi, F. F., Latif, E. S., Zainalabidin, S., Taib, I. S., & Mohamed, J. (2017). Low-dose Nicotine Exposure Induced the Oxidative Damage of Reproductive Organs and Altered the Sperm Characteristics of Adolescent Male Rats. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 24(6), 50-57. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.6.6>
- Bykova, M., Athayde, K., Sharma, R., Jha, R., Sabanagh, E., & Agarwal, A. (2007). Defining the reference value of seminal reactive oxygen species in a population of infertile men and normal healthy volunteers. *Fertility and Sterility*, 88, S305. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1025>
- Calogero, A., Polosa, R., Perdichizzi, A., Guarino, F., La Vignera, S., Scarfia, A., Fratantonio, E., Condorelli, R., Bonanno, O., Barone, N., Burrello, N., D'Agata, R., & Vicari, E. (2009). Cigarette smoke extract immobilizes human spermatozoa and induces sperm apoptosis. *Reproductive Biomedicine Online*, 19(4), 564-571.

<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.05.004>

- Castel, P., Simon, P., Barbier, M., Sunyach, C., Tassistro, V., Manzoni, O., Pelissier, A.-L., & Courbiere, B. (2020). Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l'heure du débat sur sa dépénalisation en France. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 48(4), 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.01.024>
- Chakravarty, I., Shah, P. G., Sheth, A. R., & Ghosh, J. J. (1979). Mode of action of delta-9-tetrahydrocannabinol on hypothalamo—Pituitary function in adult female rats. *Reproduction*, 57(1), 113-115. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0570113>
- Challis, J. R., Calder, A. A., Dilley, S., Forster, C. S., Hillier, K., Hunter, D. J., MacKenzie, I. Z., & Thorburn, G. D. (1976). Production of prostaglandins E and F α by corpora lutea, corpora albicantes and stroma from the human ovary. *The Journal of Endocrinology*, 68(3), 401-408. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0680401>
- Chang, M. C., Berkery, D., Schuel, R., Laychock, S. G., Zimmerman, A. M., Zimmerman, S., & Schuel, H. (1993). Evidence for a cannabinoid receptor in sea urchin sperm and its role in blockade of the acrosome reaction. *Molecular Reproduction and Development*, 36(4), 507-516. <https://doi.org/10.1002/mrd.1080360416>
- Chen, X., Xu, W., Miao, M., Zhu, Z., Dai, J., Chen, Z., Fang, P., Wu, J., Nie, D., Wang, L., Wang, Z., Qiao, Z., & Shi, H. (2015). Alteration of sperm protein profile induced by cigarette smoking. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 47(7), 504-515. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmv045>
- Chevalier, C., & Nguyen, A. (2016). Composition et nocivité du tabac. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(560), 22-25. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.005>
- Chevalier, C., Nguyen, A., Nougier, I., & Villéger, P. (2015). Accompagner l'arrêt du tabac. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(544, Supplement), 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.12.005>
- Chia, S. E., Ong, C. N., & Tsakok, F. M. (1994). Effects of cigarette smoking on human semen quality. *Archives of Andrology*, 33(3), 163-168. <https://doi.org/10.3109/01485019408987820>
- Church, D. F., & Pryor, W. A. (1985). Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environmental Health Perspectives*, 64, 111-126.
- Cinar, O., Dilbaz, S., Terzioglu, F., Karahalil, B., Yücel, C., Turk, R., Taskin, L., & Kose, S. K. (2014). Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 174, 106-110. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.026>
- Clinique e-santé. (2022, mars 7). *9 étapes pour réussir votre sevrage du cannabis*. <https://www.la-clinique-e-sante.com/blog/addictions/etapes-sevrage-cannabis>
- Cliniques universitaires Saint-Luc. (2021). *Arrêter de fumer augmente vos chances d'avoir un enfant*. <https://www.saintluc.be/sites/default/files/2020-09/brochure-fertilite-tabac.pdf>
- CNCT. (s. d.-a). La composition des produits et de la fumée de tabac. *CNCT*. <https://cnct.fr/tabac-sante/la-composition-des-produits-et-de-la-fumee-de-tabac/>
- CNCT. (s. d.-b). Nicotine. *CNCT*. <https://cnct.fr/lexiques/nicotine/>
- CNGOF. (2022a). *La consultation du 1er mois de grossesse*. <http://www.cngof.fr/grossesse/202-la-consultation-du-1er-mois-de-grossesse>
- CNGOF. (2022b). *Le cycle menstruel*. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
- Coline, C. (2015). *Méthodologie de gestion de projet et son application à un programme de sevrage tabagique à l'officine*. Université Angers.
- Condorelli, R. A., La Vignera, S., Giaccone, F., Iacoviello, L., Vicari, E., Mongioi', L., & Calogero, A. E. (2013). In vitro effects of nicotine on sperm motility and bio-functional flow cytometry sperm parameters. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 26(3), 739-746. <https://doi.org/10.1177/039463201302600317>
- Cone, E. J., Johnson, R. E., Moore, J. D., & Roache, J. D. (1986). Acute effects of smoking marijuana on hormones, subjective effects and performance in male human subjects. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 24(6), 1749-1754. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90515-0](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90515-0)
- Cooper, G. S., Baird, D. D., Hulka, B. S., Weinberg, C. R., Savitz, D. A., & Hughes, C. L. (1995). Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstetrics and Gynecology*, 85(3), 407-411. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(94\)00381-M](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00381-M)
- Costa, M., Canale, D., Filicori, M., D'Iddio, S., & Lenzi, A. (1994). L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia : A multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia*, 26(3), 155-159.
- Cui, Y. H., Zhao, R. L., Wang, Q., & Zhang, Z. Y. (2000). Determination of sperm acrosin activity for evaluation of male fertility. *Asian Journal of Andrology*, 2(3), 229-232.

- Cupertino, M. C., Novaes, R. D., Santos, E. C., Neves, A. C., Silva, E., Oliveira, J. A., & Matta, S. L. P. (2017). Differential Susceptibility of Germ and Leydig Cells to Cadmium-Mediated Toxicity : Impact on Testis Structure, Adiponectin Levels, and Steroidogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 3405089. <https://doi.org/10.1155/2017/3405089>
- Curtis, K. M., Savitz, D. A., & Arbuckle, T. E. (1997). Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *American Journal of Epidemiology*, 146(1), 32-41. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009189>
- Dai, J., Xu, W., Zhao, X., Zhang, M., Zhang, D., Nie, D., Bao, M., Wang, Z., Wang, L., & Qiao, Z. (2016). Protein profile screening : Reduced expression of Sord in the mouse epididymis induced by nicotine inhibits tyrosine phosphorylation level in capacitated spermatozoa. *Reproduction*, 151(3), 227-237. <https://doi.org/10.1530/REP-15-0370>
- Dai, J.-B., Wang, Z.-X., & Qiao, Z.-D. (2015a). The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian Journal of Andrology*, 17(6), 954-960. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.150847>
- Dai, Wang, Z.-X., & Qiao, Z.-D. (2015b). The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian Journal of Andrology*, 17(6), 954-960. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.150847>
- De Rosa, M., Boggia, B., Amalfi, B., Zarrilli, S., Vita, A., Colao, A., & Lombardi, G. (2005). Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins. *Drugs in R&D*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506010-00001>
- Dechanet, C., Brunet, C., Anahory, T., Hamamah, S., Hedon, B., & Dechaud, H. (2011). Effets du tabagisme sur la reproduction : De l'ovocyte à l'embryon (Partie I). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 39(10), 559-566. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.07.033>
- de Lamirande, E., & Gagnon, C. (1995). Impact of reactive oxygen species on spermatozoa : A balancing act between beneficial and detrimental effects. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 10 Suppl 1, 15-21. https://doi.org/10.1093/humrep/10.suppl_1.15
- Dellarco, V. L., Mavournin, K. H., & Waters, M. D. (1986). Aneuploidy Data Review Committee : Summary compilation of chemical data base and evaluation of test methodology. *Mutation Research*, 167(1-2), 149-169. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(86\)90015-1](https://doi.org/10.1016/0165-1110(86)90015-1)
- de Mouzon, J., & Belaisch-Allart, J. (2005). Conséquences sur la fertilité féminine et sur les procréations médicalement assistées. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 34, 112-118. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(05\)82977-1](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82977-1)
- DeVane, C. L. (2020). Critical Appraisals of Cannabis and Related Compounds in Pharmacotherapy. *Pharmacotherapy*, 40(2), 100-101. <https://doi.org/10.1002/phar.2365>
- Dixit, V. P., Gupta, C. L., & Agrawal, M. (1977). Testicular degeneration and necrosis induced by chronic administration of cannabis extract in dogs. *Endokrinologie*, 69(3), 299-305.
- Dixit, V. P., Sharma, V. N., & Lohiya, N. K. (1974). The effect of chronically administered cannabis extract on the testicular function of mice. *European Journal of Pharmacology*, 26(1), 111-114. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(74\)90081-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(74)90081-8)
- Dolz Arroyo, M., Salvador, Z., & Tusseau, M. (2019, avril 9). *Stérilité tubaire : Définition, causes et traitements possibles*. inviTRA. <https://www.invitra.fr/facteur-tubaire/>
- Dong, W., Wang, L., Thornton, C., Scheffler, B. E., & Willett, K. L. (2008). Benzo(a)pyrene decreases brain and ovarian aromatase mRNA expression in Fundulus heteroclitus. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 88(4), 289-300. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2008.05.006>
- Dorfman, S. F. (2008). Tobacco and fertility : Our responsibilities. *Fertility and Sterility*, 89(3), 502-504. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.011>
- Drummond, A. E. (2006). The role of steroids in follicular growth. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 4, 16. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-16>
- du Plessis, S. S., Agarwal, A., & Syriac, A. (2015). Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(11), 1575-1588. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0553-8>
- e-cancer. (s. d.). *Définition liquide séminal*. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/L/liquide-seminale>
- El-Nemr, A., Al-Shawaf, T., Sabatini, L., Wilson, C., Lower, A. M., & Grudzinski, J. G. (1998). Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 13(8), 2192-2198. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.8.2192>
- ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 103, 1-36. <https://doi.org/10.1007/978-3-319->

- El-Talatini, M. R., Taylor, A. H., Elson, J. C., Brown, L., Davidson, A. C., & Konje, J. C. (2009). Localisation and Function of the Endocannabinoid System in the Human Ovary. *PLOS ONE*, 4(2), e4579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004579>
- Embryology. (s. d.-a). *Le cycle ovarien*. <https://embryology.ch/fr/embryogenese/gametogenese/ovogenese/cycle-ovarien/?p=5#cycle-ovarien>
- Embryology. (s. d.-b). *Les stades folliculaires : Des follicules primordiaux aux follicules tertiaires* / *embryology.ch*. <https://embryology.ch/fr/embryogenese/gametogenese/ovogenese/stades-folliculaires/?p=3#stades-folliculaires>
- Embryology.ch. (s. d.-a). *Cellules de soutien de Sertoli : Fonction, mode d'action et sécrétion hormonale.*, <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/molec06.html>
- Embryology.ch. (s. d.-b). *Mise en place des spermatozoïdes*. <http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/bereitstell01.html>
- Erat, M., Ciftci, M., Gumustekin, K., & Gul, M. (2007). Effects of nicotine and vitamin E on glutathione reductase activity in some rat tissues in vivo and in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 554(2-3), 92-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.10.008>
- Evans, H. J., Fletcher, J., Torrance, M., & Hargreave, T. B. (1981). Sperm abnormalities and cigarette smoking. *Lancet (London, England)*, 1(8221), 627-629. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91550-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91550-6)
- Evenson, D. P., Jost, L. K., Marshall, D., Zinaman, M. J., Clegg, E., Purvis, K., de Angelis, P., & Claussen, O. P. (1999). Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 14(4), 1039-1049. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.4.1039>
- Fallah, A., Mohammad-Hasani, A., & Colagar, A. H. (2018). Zinc is an Essential Element for Male Fertility : A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. *Journal of Reproduction & Infertility*, 19(2), 69-81.
- Faure, C., Dupont, C., Sermondade, N., & Levy, R. (2011). Antioxidants and male infertility. *Medecine Therapeutique Medecine de la Reproduction, Gynecologie et Endocrinologie*, 13, 275-283. <https://doi.org/10.1684/mte.2012.0377>
- Fávoro, W. J., & Cagnon, V. H. A. (2006). Morphometric and morphological features of the ventral prostate in rats submitted to chronic nicotine and alcohol treatment. *Tissue & Cell*, 38(5), 311-323. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2006.08.002>
- Feichtinger, W., Papalambrou, K., Poehl, M., Krischker, U., & Neumann, K. (1997). Smoking and in vitro fertilization : A meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 14(10), 596-599. <https://doi.org/10.1023/a:1022584802711>
- Ferramosca, A., Pinto Provenzano, S., Montagna, D. D., Coppola, L., & Zara, V. (2013). Oxidative stress negatively affects human sperm mitochondrial respiration. *Urology*, 82(1), 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.058>
- Ferrera-Bibas, F., Honoré, S., Augier, T., Correard, F., Desruelles, T., Guidoni, C., Lance, P., Migone, C., Moisson, P., Ollier de Lecluse, V., Pasquali, F., Perrais, A.-G., Prevette, F., Taouqi, M., Rocchi, V., Roux, V., & Tramini, V. (2019). Accompagnement du patient fumeur à l'officine : Expérimentation pendant le mois sans tabac 2017. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 54(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2019.02.003>
- Fertimax. (s. d.). *Définition réaction acrosomique* / *Fertimax*. <https://www.fertimax.net/fr/blog/glossaire-de-la-fertilite/r/reaction-acrosomique>
- Fleming, T. P., Velazquez, M. A., & Eckert, J. J. (2015). Embryos, DOHaD and David Barker. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 6(5), 377-383. <https://doi.org/10.1017/S2040174415001105>
- Fraga, C. G., Motchnik, P. A., Shigenaga, M. K., Helbock, H. J., Jacob, R. A., & Ames, B. N. (1991). Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(24), 11003-11006.
- Freour, T. (2007). *Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve*. [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60561-5/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60561-5/pdf)
- Friedrich, G., Nepita, W., & André, T. (1990). [Serum testosterone concentrations in cannabis and opiate users]. *Beitrag Zur Gerichtlichen Medizin*, 48, 57-66.
- Fuentes, A., Muñoz, A., Barnhart, K., Argüello, B., Díaz, M., & Pommer, R. (2010). Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and Sterility*, 93(1), 89-95.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.073>

- Futura Santé. (s. d.). *Définition | Liquide séminal | Futura Santé*.
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-liquide-seminal-12743/>
- Gabrielsen, J. S., & Tanrikut, C. (2016). Chronic exposures and male fertility : The impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology*, 4(4), 648-661. <https://doi.org/10.1111/andr.12198>
- Gandini, L., Lombardo, F., Lenzi, A., Culasso, F., Pacifici, R., Zuccaro, P., & Dondero, F. (1997). The in-vitro effects of nicotine and cotinine on sperm motility. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 12(4), 727-733. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.4.727>
- García-Pascual, A., Labadía, A., Triguero, D., & Costa, G. (1996). Local regulation of oviductal blood flow. *General Pharmacology*, 27(8), 1303-1310. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(96\)00082-1](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(96)00082-1)
- Gaur, D. S., Talekar, M., & Pathak, V. P. (2007). Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men. *Singapore Medical Journal*, 48(2), 119-123.
- Gavella, M., & Lipovac, V. (1998). In vitro effect of zinc on oxidative changes in human semen. *Andrologia*, 30(6), 317-323. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1998.tb01177.x>
- Ghaffari, M. A., Abromand, M., & Motlagh, B. (2008). In Vitro Inhibition of Human Sperm Creatine Kinase by Nicotine, Cotinine and Cadmium, as a Mechanism in Smoker Men Infertility. *International Journal of Fertility and Sterility*, 2(3), 125-130. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2008.45724>
- Ghaffari, M. A., & Motlagh, B. (2011). In vitro Effect of Lead, Silver, Tin, Mercury, Indium and Bismuth on Human Sperm Creatine Kinase Activity : A Presumable Mechanism for Men Infertility. *Iranian Biomedical Journal*, 15(1-2), 38-43.
- Ghaffari, M. A., & Rostami, M. (2013). The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity : As an ATP buffering system in sperm. *International Journal of Fertility & Sterility*, 6(4), 258-265.
- Gieseke, C., & Talbot, P. (2005). Cigarette Smoke Inhibits Hamster Oocyte Pickup by Increasing Adhesion Between the Oocyte Cumulus Complex and Oviductal Cilia1. *Biology of Reproduction*, 73(3), 443-451. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.041152>
- Gocze, P. M., Szabo, I., & Freeman, D. A. (1999). Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 13(4), 266-272. <https://doi.org/10.3109/09513599909167565>
- Gomez Barranquero, M., Rogel Cayetano, S., Salvador, Z., & Packan, R. (2021, janvier 20). *Faible réserve ovarienne : Causes et possibilité de grossesse*. inviTRA. <https://www.invitra.fr/faible-reserve-ovarienne/>
- Gottfredsen, R. H., Larsen, U. G., Enghild, J. J., & Petersen, S. V. (2013). Hydrogen peroxide induce modifications of human extracellular superoxide dismutase that results in enzyme inhibition. *Redox Biology*, 1(1), 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2012.12.004>
- Griswold, M. D., Bishop, P. D., Kim, K. H., Ping, R., Siiteri, J. E., & Morales, C. (1989). Function of vitamin A in normal and synchronized seminiferous tubules. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 564, 154-172. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb25895.x>
- Griveau, J. F., & Le Lannou, D. (1997). Reactive oxygen species and human spermatozoa : Physiology and pathology. *International Journal of Andrology*, 20(2), 61-69. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.1997.00044.x>
- Grynberg, M. (2019). Fécondation et développement embryonnaire. *Prof. Grynberg*. <https://www.michaelgrynberg.com/medecine-de-la-reproduction/fecondation-et-developpement-embryonnaire/>
- Gu, Y., Xu, W., Nie, D., Zhang, D., Dai, J., Zhao, X., Zhang, M., Wang, Z., Chen, Z., & Qiao, Z. (2016). Nicotine induces Nme2-mediated apoptosis in mouse testes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 472(4), 573-579. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.044>
- Gundersen, T. D., Jørgensen, N., Andersson, A.-M., Bang, A. K., Nordkap, L., Skakkebaek, N. E., Priskorn, L., Juul, A., & Jensen, T. K. (2015). Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality : A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *American Journal of Epidemiology*, 182(6), 473-481. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv135>
- Gunnarsson, D., Svensson, M., Selstam, G., & Nordberg, G. (2004). Pronounced induction of testicular PGF(2 alpha) and suppression of testosterone by cadmium-prevention by zinc. *Toxicology*, 200(1), 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.03.003>
- Guo, X., Wang, H., Wu, X., Chen, X., Chen, Y., Guo, J., Li, X., Lian, Q., & Ge, R.-S. (2017). Nicotine affects rat Leydig cell function in vivo and vitro via down-regulating some key steroidogenic enzyme expressions. *Food*

and Chemical Toxicology, 110, 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.09.055>

- Gustafson, O., Nylund, L., & Carlström, K. (1996). Does hyperandrogenism explain lower in vitro fertilization (IVF) success rates in smokers? *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 75(2), 149-156. <https://doi.org/10.3109/00016349609033308>
- Güven, M. C., Can, B., Ergün, A., Saran, Y., & Aydos, K. (1999). Ultrastructural effects of cigarette smoke on rat testis. *European Urology*, 36(6), 645-649. <https://doi.org/10.1159/000020061>
- Hamad, M. F., Shelko, N., Kartarius, S., Montenarh, M., & Hammadeh, M. E. (2014). Impact of cigarette smoking on histone (H2B) to protamine ratio in human spermatozoa and its relation to sperm parameters. *Andrology*, 2(5), 666-677. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00245.x>
- Hamamah, S., & Berlioux, S. (2022). *Rapport sur les causes d'infertilité*. 137.
- Harclerode, J. (1984). Endocrine effects of marijuana in the male : Preclinical studies. *NIDA Research Monograph*, 44, 46-64.
- Har-Gil, E., Heled, A., Dixon, M., Ahamed, A. M. S., & Bentov, Y. (2021). The relationship between cannabis use and IVF outcome—A cohort study. *Journal of Cannabis Research*, 3(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00099-5>
- HAS. (2014a). *Attitudes et actions recommandées en fonction du stade de changement du patient*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_attitudes_stade_changement_patient.pdf
- HAS. (2014b). *Outil modèle prochaska et DiClemente*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_modele_prochaska_et_diclemente.pdf
- HAS. (2014c). *Questionnaire CAST (Cannabis)*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_questionnaire_cast.pdf
- HAS. (2015a). *Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel_tabac.pdf
- HAS. (2015b). *Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel_tabac.pdf
- HAS. (2017a). *Évaluation du dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne*. 147.
- HAS. (2017b). *Sevrage tabagique : Des outils pour repérer et accompagner les patients*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974738/fr/sevrage-tabagique-des-outils-pour-reperer-et-accompagner-les-patients
- Hassan, M. A. M., & Killick, S. R. (2004). Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and Sterility*, 81(2), 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.027>
- Hatamoto, L. K., Baptista Sobrinho, C. A., Nichi, M., Barnabe, V. H., Barnabe, R. C., & Cortada, C. N. M. (2006). Effects of dexamethasone treatment (to mimic stress) and Vitamin E oral supplementation on the spermogram and on seminal plasma spontaneous lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in dogs. *Theriogenology*, 66(6-7), 1610-1614. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.02.012>
- He, Y., Zou, Q., Chen, H., Weng, S., Luo, T., & Zeng, X. (2016). Lead Inhibits Human Sperm Functions by Reducing the Levels of Intracellular Calcium, cAMP, and Tyrosine Phosphorylation. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 238(4), 295-303. <https://doi.org/10.1620/tjem.238.295>
- Hembree, W. C., Nahas, G. G., Zeidenberg, P., & Huang, H. F. S. (1979). Changes in human spermatozoa associated with high dose marihuana smoking. In G. G. Nahas & W. D. M. Paton (Éds.), *Marihuana Biological Effects* (p. 429-439). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-023759-6.50038-X>
- Henmi, H., Endo, T., Kitajima, Y., Manase, K., Hata, H., & Kudo, R. (2003). Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. *Fertility and Sterility*, 80(2), 459-461. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00657-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00657-5)
- Hoff, C. M., Grau, C., & Overgaard, J. (2012). Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma—A prospective study. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 103(1), 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.011>
- Hornsby, P. P., Wilcox, A. J., & Weinberg, C. R. (1998). Cigarette smoking and disturbance of menstrual function. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 9(2), 193-198.
- Hosni, H., Selim, O., Abbas, M., & Fathy, A. (2013). Semen quality and reproductive endocrinal function related to blood lead levels in infertile painters. *Andrologia*, 45(2), 120-127. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01322.x>

- Howe, G., Westhoff, C., Vessey, M., & Yeates, D. (1985). Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility : Findings in a large prospective study. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 290(6483), 1697-1700.
- Huang, H. F., Nahas, G. G., & Hembree, W. C. (1978). Effects of marihuana inhalation on spermatogenesis of the rat. *Advances in the Biosciences*, 22-23, 419-427. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-023759-6.50037-8>
- HUG. (2020, avril 28). *Le cycle menstruel*. Pulsations. <https://pulsations.hug.ch/article/le-cycle-menstruel>
- Hughes, E. G., & Brennan, B. G. (1996). Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertility and Sterility*, 66(5), 679-689. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58618-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58618-x)
- Hughes, E. G., Lamont, D. A., Beecroft, M. L., Wilson, D. M., Brennan, B. G., & Rice, S. C. (2000). Randomized trial of a « stage-of-change » oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women. *Fertility and Sterility*, 74(3), 498-503. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00687-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00687-7)
- Hughes, E. G., Yeo, J., Claman, P., YoungLai, E. V., Sagle, M. A., Daya, S., & Collins, J. A. (1994). Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization : Measurement of effect size and levels of action. *Fertility and Sterility*, 62(4), 807-814. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57009-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57009-5)
- Hugues, J. N., & Cedrin-Durnerin, I. (2000). Le rôle de l'hormone lutéinisante dans la physiologie du follicule et du corps jaune. *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/4539/le-role-de-l-hormone-luteinisante-dans-la-physiolo>
- Hull, M. G. R., North, K., Taylor, H., Farrow, A., & Ford, W. C. L. (2000). Delayed conception and active and passive smoking. *Fertility and Sterility*, 74(4), 725-733. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01501-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01501-6)
- Hüttemann, M., Jaradat, S., & Grossman, L. I. (2003). Cytochrome c oxidase of mammals contains a testes-specific isoform of subunit VIb—The counterpart to testes-specific cytochrome c? *Molecular Reproduction and Development*, 66(1), 8-16. <https://doi.org/10.1002/mrd.10327>
- IARC. (2004). *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. International Agency for Research on Cancer.
- Inserm. (2019). *Infertilité, des difficultés à concevoir d'origines multiples*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
- INSPQ. (2019, novembre 28). *Cannabis : Effets psychoactifs*. Institut national de santé publique du Québec. <https://www.inspq.qc.ca/cannabis/cannabis-effets-psychoactifs>
- Institut national de santé publique du Québec. (2022, avril 7). *Effets sur la santé de la consommation du cannabis*. INSPQ. <https://www.inspq.qc.ca/cannabis/effets-potentiels-sur-la-sante>
- Jana, K., Samanta, P. K., & De, D. K. (2010). Nicotine diminishes testicular gametogenesis, steroidogenesis, and steroidogenic acute regulatory protein expression in adult albino rats : Possible influence on pituitary gonadotropins and alteration of testicular antioxidant status. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 116(2), 647-659. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq149>
- Jeng, H. A., Huang, Y.-L., Pan, C.-H., & Diawara, N. (2015). Role of low exposure to metals as male reproductive toxicants. *International Journal of Environmental Health Research*, 25(4), 405-417. <https://doi.org/10.1080/09603123.2014.958137>
- Jensen, T. K., Bonde, J. P., & Joffe, M. (2006). The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occupational Medicine (Oxford, England)*, 56(8), 544-553. <https://doi.org/10.1093/occmed/kql116>
- Joesbury, K. A., Edirisinghe, W. R., Phillips, M. R., & Yovich, J. L. (1998). Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment : Application of the modified cumulative embryo score. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 13(6), 1506-1513. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1506>
- Joesoef, M. R., Beral, V., Aral, S. O., Rolfs, R. T., & Cramer, D. W. (1993). Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana, and cocaine. *Annals of Epidemiology*, 3(6), 592-594. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(93\)90080-n](https://doi.org/10.1016/1047-2797(93)90080-n)
- Johnson, F., & Giulivi, C. (2005). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4), 340-352. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.006>
- Jolibois, L. S., Burow, M. E., Swan, K. F., George, W. J., Anderson, M. B., & Henson, M. C. (1999). Effects of cadmium cell viability, trophoblastic development, and expression of low density lipoprotein receptor transcripts in cultured human placental cells. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 13(6), 473-480. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(99\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(99)00041-6)
- Jolibois, L. S., Shi, W., George, W. J., Henson, M. C., & Anderson, M. B. (1999). Cadmium accumulation and effects on progesterone release by cultured human trophoblast cells. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 13(3), 215-221. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(99\)00009-x](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(99)00009-x)

- Jouannet, P., & Serres, C. (1995). Mouvement normal et pathologique du spermatozoïde humain. *médecine/sciences*, 11(4), 555. <https://doi.org/10.4267/10608/2245>
- Jukic, A. M. Z., Weinberg, C. R., Baird, D. D., & Wilcox, A. J. (2007). Lifestyle and reproductive factors associated with follicular phase length. *Journal of Women's Health* (2002), 16(9), 1340-1347. <https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0354>
- Kaiserman, M. J., & Rickert, W. S. (1992). Carcinogens in tobacco smoke : Benzo[a]pyrene from Canadian cigarettes and cigarette tobacco. *American Journal of Public Health*, 82(7), 1023-1026. <https://doi.org/10.2105/ajph.82.7.1023>
- Kaldis, P., Kamp, G., Piendl, T., & Wallimann, T. (1997). Functions of Creatine Kinase Isoenzymes in Spermatozoa. In P. M. Wassarman (Éd.), *Advances in Developmental Biology* (1992) (Vol. 5, p. 275-312). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1566-3116\(08\)60040-7](https://doi.org/10.1016/S1566-3116(08)60040-7)
- Kapawa, A., Giannakis, D., Tsoukanelis, K., Kanakas, N., Baltogiannis, D., Agapitos, E., Loutradis, D., Miyagawa, I., & Sofikitis, N. (2004). Effects of paternal cigarette smoking on testicular function, sperm fertilizing capacity, embryonic development, and blastocyst capacity for implantation in rats. *Andrologia*, 36(2), 57-68. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2004.00605.x>
- Kasman, A. M., Thoma, M. E., McLain, A. C., & Eisenberg, M. L. (2018). Association between use of marijuana and time to pregnancy in men and women : Findings from the National Survey of Family Growth. *Fertility and Sterility*, 109(5), 866-871. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.015>
- Keskes-Ammar, L., Feki-Chakroun, N., Rebai, T., Sahnoun, Z., Ghazzi, H., Hammami, S., Zghal, K., Fki, H., Damak, J., & Bahloul, A. (2003). Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of Andrology*, 49(2), 83-94. <https://doi.org/10.1080/01485010390129269>
- Khademi, F., Totonchi, H., Mohammadi, N., Zare, R., & Zal, F. (2019). Nicotine-Induced Oxidative Stress in Human Primary Endometrial Cells. *International Journal of Toxicology*, 38(3), 202-208. <https://doi.org/10.1177/1091581819848081>
- Kim, K.-H., Joo, K.-J., Park, H.-J., Kwon, C.-H., Jang, M.-H., & Kim, C.-J. (2005). Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells. *Fertility and Sterility*, 83 Suppl 1, 1093-1099. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.013>
- Kiziler, A. R., Aydemir, B., Onaran, I., Alici, B., Ozkara, H., Gulyasar, T., & Akyolcu, M. C. (2007). High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biological Trace Element Research*, 120(1-3), 82-91. <https://doi.org/10.1007/s12011-007-8020-8>
- Klaassen, C. D., & Lehman-McKeeman, L. D. (1989). Induction of Metallothionein. *Journal of the American College of Toxicology*, 8(7), 1315-1321. <https://doi.org/10.3109/10915818909009123>
- Klonoff-Cohen, H. (2001). Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Human Reproduction*, 16(7), 1382-1390. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.7.1382>
- Klonoff-Cohen, H. S., Natarajan, L., & Victoria Chen, R. (2006). A prospective study of the effects of female and male marijuana use on in vitro fertilization (IVF) and gamete intrafallopian transfer (GIFT) outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(2), 369-376. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.020>
- Knoll, M., Shaoulain, R., Magers, T., & Talbot, P. (1995). Ciliary beat frequency of hamster oviducts is decreased in vitro by exposure to solutions of mainstream and sidestream cigarette smoke. *Biology of Reproduction*, 53(1), 29-37. <https://doi.org/10.1095/biolreprod53.1.29>
- Knoll, M., & Talbot, P. (1998). Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 12(1), 57-68. [https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(97)00100-7)
- Kolodny, R. C., Masters, W. H., Kolodner, R. M., & Toro, G. (1974). Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *The New England Journal of Medicine*, 290(16), 872-874. <https://doi.org/10.1056/NEJM197404182901602>
- Kopa, Z., Keszthelyi, M., & Sofikitis, N. (2021). Administration of Antioxidants in the Infertile Male : When it may have a Beneficial Effect? *Current Pharmaceutical Design*, 27(23), 2665-2668. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200303115552>
- Koskinen, L. O., Collin, O., & Bergh, A. (2000). Cigarette smoke and hypoxia induce acute changes in the testicular and cerebral microcirculation. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 105(3), 215-226. <https://doi.org/10.3109/2000-1967-177>

- Kovac, J. R., Khanna, A., & Lipshultz, L. I. (2015). The Effects of Cigarette Smoking on Male Fertility. *Postgraduate medicine*, 127(3), 338-341. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1015928>
- Künzle, R., Mueller, M. D., Hänggi, W., Birkhäuser, M. H., Drescher, H., & Bersinger, N. A. (2003). Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertility and Sterility*, 79(2), 287-291. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04664-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04664-2)
- Lambert-Messerlian, G. M., & Harlow, B. L. (2006). The influence of depression, body mass index, and smoking on serum inhibin B levels in late reproductive-aged women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1496-1500. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2515>
- Lee, S. Y., Oh, S. M., Lee, S. K., & Chung, K. H. (2005). Antiestrogenic effects of marijuana smoke condensate and cannabinoid compounds. *Archives of Pharmacal Research*, 28(12), 1365-1375. <https://doi.org/10.1007/BF02977903>
- Lemaire-Hurtel, A.-S., Gaillard, E., Mernissi, T., Andre, C., Talandier, C., Benni, Y., Masmoudi, K., Bodeau, S., & Cabry, R. (2021). Dosages de la nicotine et de la cotinine dans le sérum et le liquide folliculaire chez 90 patientes prises en charge en aide médicale à la procréation : Corrélation avec les paramètres de FIV/ICSI. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 33(3, Supplement), S38. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2021.06.046>
- Lemkecher, T., DARTIGUES, S., VAYSSE, J., KULSKI, O., BARRAUD-LANGE, V., GATTEGNO, L., & WOLF, J.-P. (2005). Leucospermie, stress oxydatif et fertilité masculine : Certitudes et hypothèses. *Leucospermie, stress oxydatif et fertilité masculine: certitudes et hypothèses*, 33(1-2), 2-10.
- Lévy, D. P., Navarro, J. M., Schattman, G. L., Davis, O. K., & Rosenwaks, Z. (2000). The role of LH in ovarian stimulation : Exogenous LH: let's design the future. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 15(11), 2258-2265. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2258>
- Lewin, A., & Lavon, H. (1997). The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Molecular Aspects of Medicine*, 18 Suppl, S213-219. [https://doi.org/10.1016/s0098-2997\(97\)00036-8](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(97)00036-8)
- Li, Y., Wu, J., Zhou, W., & Gao, E. (2016). Association between environmental exposure to cadmium and human semen quality. *International Journal of Environmental Health Research*, 26(2), 175-186. <https://doi.org/10.1080/09603123.2015.1061115>
- Lienesch, L. A., Dumont, J. N., & Bantle, J. A. (2000). The effect of cadmium on oogenesis in *Xenopus laevis*. *Chemosphere*, 41(10), 1651-1658. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(00\)00046-1](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(00)00046-1)
- List, A., Nazar, B., Nyquist, S., & Harclerode, J. (1977). The effects of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the metabolism of gonadal steroids in the rat. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 5(3), 268-272.
- Liu, Y., Li, G.-P., Rickords, L. F., White, K. L., Sessions, B. R., Aston, K. I., & Bunch, T. D. (2008). Effect of nicotine on in vitro maturation of bovine oocytes. *Animal Reproduction Science*, 103(1-2), 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.11.013>
- Lombardo, F., Sansone, A., Romanelli, F., Paoli, D., Gandini, L., & Lenzi, A. (2011). The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility : An overview. *Asian Journal of Andrology*, 13(5), 690-697. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.183>
- López-Botella, A., Velasco, I., Acién, M., Sáez-Espinosa, P., Todolí-Torró, J.-L., Sánchez-Romero, R., & Gómez-Torres, M. J. (2021). Impact of Heavy Metals on Human Male Fertility-An Overview. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(9), 1473. <https://doi.org/10.3390/antiox10091473>
- MacMahon, B., Trichopoulos, D., Cole, P., & Brown, J. (1982). Cigarette smoking and urinary estrogens. *The New England Journal of Medicine*, 307(17), 1062-1065. <https://doi.org/10.1056/NEJM198210213071707>
- Magers, T., Talbot, P., DiCarantonio, G., Knoll, M., Demers, D., Tsai, I., & Hoodbhoy, T. (1995). Cigarette smoke inhalation affects the reproductive system of female hamsters. *Reproductive Toxicology*, 9(6), 513-525. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(95\)02002-0](https://doi.org/10.1016/0890-6238(95)02002-0)
- Mahfouz, R. Z., du Plessis, S. S., Aziz, N., Sharma, R., Sabanegh, E., & Agarwal, A. (2010). Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress. *Fertility and Sterility*, 93(3), 814-821. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.068>
- Mailhes, J. B., Young, D., Caldito, G., & London, S. N. (2000). Sensitivity of mouse oocytes to nicotine-induced perturbations during oocyte meiotic maturation and aneuploidy in vivo and in vitro. *Molecular Human Reproduction*, 6(3), 232-237. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.3.232>
- Mak, V., Jarvi, K., Buckspan, M., Freeman, M., Hechter, S., & Zini, A. (2000). Smoking is associated with the retention of cytoplasm by human spermatozoa. *Urology*, 56, 463-466. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00700-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00700-7)

- Mandal, T. K., & Das, N. S. (2010). Testicular toxicity in cannabis extract treated mice : Association with oxidative stress and role of antioxidant enzyme systems. *Toxicology and Industrial Health*, 26(1), 11-23. <https://doi.org/10.1177/0748233709354553>
- Marczylo, E. L., Amoako, A. A., Konje, J. C., Gant, T. W., & Marczylo, T. H. (2012). Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa : A potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics*, 7(5), 432-439. <https://doi.org/10.4161/epi.19794>
- Matsuda, L. A. (1997). Molecular aspects of cannabinoid receptors. *Critical Reviews in Neurobiology*, 11(2-3), 143-166. <https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v11.i2-3.30>
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564. <https://doi.org/10.1038/346561a0>
- Mattison, D. R., Singh, H., Takizawa, K., & Thomford, P. J. (1989). Ovarian toxicity of benzo(a)pyrene and metabolites in mice. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 3(2), 115-125. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(89\)90045-2](https://doi.org/10.1016/0890-6238(89)90045-2)
- Maxfield, F. R., & Wüstner, D. (2002). Intracellular cholesterol transport. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(7), 891-898. <https://doi.org/10.1172/JCI16500>
- Meikar, O., Da Ros, M., Korhonen, H., & Kotaja, N. (2011). Chromatoid body and small RNAs in male germ cells. *Reproduction (Cambridge, England)*, 142(2), 195-209. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0057>
- Mendelson, J. H., Kuehnle, J., Ellingboe, J., & Babor, T. F. (1974). Plasma Testosterone Levels before, during and after Chronic Marihuana Smoking. *New England Journal of Medicine*, 291(20), 1051-1055. <https://doi.org/10.1056/NEJM197411142912003>
- Mendelson, J. H., Mello, N. K., Ellingboe, J., Skupny, A. S., Lex, B. W., & Griffin, M. (1986). Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 237(3), 862-866.
- Mendiola, J., Moreno, J. M., Roca, M., Vergara-Juárez, N., Martínez-García, M. J., García-Sánchez, A., Elvira-Rendueles, B., Moreno-Grau, S., López-Espín, J. J., Ten, J., Bernabeu, R., & Torres-Cantero, A. M. (2011). Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters : A pilot study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 10(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-6>
- Merckmanuals. (2021). *Stades du développement du fœtus—Problèmes de santé de la femme*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-normale/stades-du-d%C3%A9veloppement-du-f%C5%93tus>
- Merckmanuals. (2022). *Combien d'ovules ?* Manuels MSD pour le grand public. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/multimedia/table/combien-dovules->
- Merck, Tal Anahory, Henri-Jean Aubin, Jean Parinaud (2016). Brochure : « Tabac et fertilité »
- Merck (Novembre 2019), Brochure « Toujours la même vie trépidante, 1 différence certaine ... »
- Miceli, F., Minici, F., Tropea, A., Catino, S., Orlando, M., Lamanna, G., Sagnella, F., Tiberi, F., Bompiani, A., Mancuso, S., Lanzone, A., & Apa, R. (2005). Effects of nicotine on human luteal cells in vitro : A possible role on reproductive outcome for smoking women. *Biology of Reproduction*, 72(3), 628-632. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.032318>
- Miller, M. M., Plowchalk, D. R., Weitzman, G. A., London, S. N., & Mattison, D. R. (1992). The effect of benzo(a)pyrene on murine ovarian and corpora lutea volumes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 166(5), 1535-1541. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91630-s](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91630-s)
- Miller, W. L. (2007). Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1771(6), 663-676. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2007.02.012>
- Miller, W. L., & Flück, C. E. (2014). CHAPTER 13—Adrenal cortex and its disorders. In M. A. Sperling (Éd.), *Pediatric Endocrinology (Fourth Edition)* (p. 471-532.e1). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00022-6>
- Miron, P. (2020a). *L'effet nocif du tabac sur la reproduction humaine FERTILYS Laval*. <https://www.fertilys.org/blogue/leffet-nocif-du-tabac-sur-la-reproduction-humaine>
- Miron, P. (2020b, décembre 2). *L'effet Négatif du Cannabis sur la Reproduction Humaine*. Fertilys. <https://www.fertilys.org/blogue/cannabis-effet-nefaste-sur-la-reproduction-humaine>
- Mitchell, J. A., & Hammer, R. E. (1985). Effects of nicotine on oviducal blood flow and embryo development in the rat. *Journal of Reproduction and Fertility*, 74(1), 71-76. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0740071>

- Morales, A., & Cavicchia, J. C. (2002). Spermatogenesis and blood-testis barrier in rats after long-term Vitamin A deprivation. *Tissue & Cell*, 34(5), 349-355. <https://doi.org/10.1016/s0040816602000356>
- Mouka, A. (2017). Analyse des variations du nombre de copies d'ADN dans une cohorte d'hommes infertiles et génération de modèles génétiques d'étude de la méiose à partir de cellules iPS de patients infertiles. *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Analyse-des-variations-du-nombre-de-copies-d%27ADN-et-Mouka/81c11eb6f239b4f085f496d531bf0c6ff1f48f49>
- Mueller, B. A., Daling, J. R., Weiss, N. S., & Moore, D. E. (1990). Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 1(3), 195-200. <https://doi.org/10.1097/00001648-199005000-00003>
- Muhumuza, D., Coiquaud, R., Lechaux-Clément, C., & Loubrieu, V. (2021). Le pharmacien en première ligne pour accompagner les fumeurs vers le sevrage tabagique. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(610), 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.08.014>
- Mukhopadhyay, D., Nandi, P., Varghese, A. C., Gutgutia, R., Banerjee, S., & Bhattacharyya, A. K. (2010). The in vitro effect of benzo[a]pyrene on human sperm hyperactivation and acrosome reaction. *Fertility and Sterility*, 94(2), 595-598. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.031>
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
- Murawski, M., Saczko, J., Marcinkowska, A., Chwiłkowska, A., Gryboś, M., & Banaś, T. (2007). Evaluation of superoxide dismutase activity and its impact on semen quality parameters of infertile men. *Folia Histochemica Et Cytobiologica*, 45 Suppl 1, S123-126.
- Naha, N., Bhar, R. B., Mukherjee, A., & Chowdhury, A. R. (2005). Structural alteration of spermatozoa in the persons employed in lead acid battery factory. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 49(2), 153-162.
- Nahas, G. G., Harvey, D. J., & Sutin, K. M. (2000). Psychoactive cannabinoids and membrane signaling. *Human Psychopharmacology*, 15(7), 535-549. [https://doi.org/10.1002/1099-1077\(200010\)15:7<535::AID-HUP229>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1099-1077(200010)15:7<535::AID-HUP229>3.0.CO;2-7)
- Nahed, R. A. (2015). *Les phospholipases A2 au cours de la fécondation et du développement embryonnaire préimplantatoire : Mécanismes moléculaires d'action et développement thérapeutique*. 226.
- Nassan, F. L., Arvizu, M., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Attaman, J., Petrozza, J., Hauser, R., Chavarro, J., & EARTH Study Team. (2019). Marijuana smoking and markers of testicular function among men from a fertility centre. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 34(4), 715-723. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez002>
- Neal, M. S., Zhu, J., & Foster, W. G. (2008). Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 25(1), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.10.012>
- Neal, M. S., Zhu, J., Holloway, A. C., & Foster, W. G. (2007). Follicle growth is inhibited by benzo-[a]-pyrene, at concentrations representative of human exposure, in an isolated rat follicle culture assay. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(4), 961-967. <https://doi.org/10.1093/humrep/del487>
- Neri, A., & Marcus, S. L. (1972). EFFECT OF NICOTINE ON THE MOTILITY OF THE OVIDUCTS IN THE RHESUS MONKEY : A PRELIMINARY REPORT. *Reproduction*, 31(1), 91-97. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0310091>
- Nicorette. (2019). *La nicotine et ses effets*. Nicorette FR. <https://www.nicorette.fr/comprendre-le-tabagisme/composants-cigarette/nicotine>
- Nicorette. (2021a). *Les goudrons*. Nicorette FR. <https://www.nicorette.fr/comprendre-le-tabagisme/composants-cigarette/goudrons>
- Nicorette. (2021b). *Les substances irritantes*. Nicorette FR. <https://www.nicorette.fr/comprendre-le-tabagisme/composants-cigarette/substances-irritantes>
- Nie, D., Zhang, D., Dai, J., Zhang, M., Zhao, X., Xu, W., Chen, Z., Wang, L., Wang, Z., & Qiao, Z. (2016). Nicotine Induced Murine Spermatozoa Apoptosis via Up-Regulation of Deubiquitinated RIP1 by Trim27 Promoter Hypomethylation1. *Biology of Reproduction*, 94(2). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.131656>
- O'Connell, M., McClure, N., Powell, L. A., Steele, E. K., & Lewis, S. E. M. (2003). Differences in mitochondrial and nuclear DNA status of high-density and low-density sperm fractions after density centrifugation preparation. *Fertility and Sterility*, 79 Suppl 1, 754-762. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04827-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04827-6)
- OFDT. (2019). *Drogues, chiffres clés ; Observatoire français des drogues et des toxicomanies*. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>

- Oliveira, H., Spanò, M., Santos, C., & Pereira, M. de L. (2009). Adverse effects of cadmium exposure on mouse sperm. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 28(4), 550-555. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.08.001>
- Olsen, J. (1991). Cigarette smoking, tea and coffee drinking, and subfecundity. *American Journal of Epidemiology*, 133(7), 734-739. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115948>
- OMS. (2020). *Infertilité*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- OMS. (2021). *Tabac*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Oyeyipo, I. P., Maartens, P. J., & du Plessis, S. S. (2014). In vitro effects of nicotine on human spermatozoa. *Andrologia*, 46(8), 887-892. <https://doi.org/10.1111/and.12169>
- Oyeyipo, I. P., Raji, Y., Emikpe, B. O., & Bolarinwa, A. F. (2010). Effects of oral administration of nicotine on organ weight, serum testosterone level and testicular histology in adult male rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences: Official Publication of the Physiological Society of Nigeria*, 25(1), 81-86.
- Oyeyipo, I. P., Raji, Y., Emikpe, B. O., & Bolarinwa, A. F. (2011). Effects of nicotine on sperm characteristics and fertility profile in adult male rats : A possible role of cessation. *Journal of Reproduction & Infertility*, 12(3), 201-207.
- Pacey, A. A., Povey, A. C., Clyma, J.-A., McNamee, R., Moore, H. D., Baillie, H., Cherry, N. M., & Participating Centres of Chaps-UK. (2014). Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 29(8), 1629-1636. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu116>
- Pacifici, R., Altieri, I., Gandini, L., Lenzi, A., Pichini, S., Rosa, M., Zuccaro, P., & Dondero, F. (1993). Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers : Effects on sperm parameters. *Therapeutic Drug Monitoring*, 15(5), 358-363. <https://doi.org/10.1097/00007691-199310000-00002>
- Paksy, K., Rajczy, K., Forgács, Z., Lázár, P., Bernard, A., Gáti, I., & Kaáli, G. S. (1997). Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 17(5), 321-327. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1263\(199709\)17:5<321::aid-jat443>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1263(199709)17:5<321::aid-jat443>3.0.co;2-e)
- Palmero, S., Bottazzi, C., Costa, M., Leone, M., & Fugassa, E. (2000). Metabolic effects of L-carnitine on prepubertal rat Sertoli cells. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 32(3), 87-90. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978596>
- Paltieli, Y., Eibschitz, I., Ziskind, G., Ohel, G., Silbermann, M., & Weichselbaum, A. (2000). High progesterone levels and ciliary dysfunction—A possible cause of ectopic pregnancy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 17(2), 103-106. <https://doi.org/10.1023/a:1009465900824>
- Pant, N., Kumar, G., Upadhyay, A. D., Gupta, Y. K., & Chaturvedi, P. K. (2015). Correlation between lead and cadmium concentration and semen quality. *Andrologia*, 47(8), 887-891. <https://doi.org/10.1111/and.12342>
- Park, B., McPartland, J. M., & Glass, M. (2004). Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(2), 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.04.007>
- Paszkowski, T., Clarke, R. N., & Hornstein, M. D. (2002). Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 17(4), 921-925. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.921>
- Patwardhan, V. V., & Lanthier, A. (1985). Luteal phase variations in endogenous concentrations of prostaglandins PGE and PGF and in the capacity for their in vitro formation in the human corpus luteum. *Prostaglandins*, 30(1), 91-98. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(85\)80012-5](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(85)80012-5)
- Payne, K. S., Mazur, D. J., Hotaling, J. M., & Pastuszak, A. W. (2019). Cannabis and Male Fertility : A Systematic Review. *Journal of Urology*, 202(4), 674-681. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000248>
- Peate, I. (2005). The effects of smoking on the reproductive health of men. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 14(7), 362-366. <https://doi.org/10.12968/bjon.2005.14.7.17939>
- Penzias, A., Azziz, R., Bendikson, K., Falcone, T., Hansen, K., Hill, M., Hurd, W., Jindal, S., Kalra, S., Mersereau, J., Racowsky, C., Rebar, R., Reindollar, R., Shannon, C. N., Steiner, A., Stovall, D., Tanrikut, C., Taylor, H., & Yaeger, B. (2020). Testing and interpreting measures of ovarian reserve : A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 114(6), 1151-1157. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>
- Penzias, A., Bendikson, K., Butts, S., Coutifaris, C., Falcone, T., Gitlin, S., Gracia, C., Hansen, K., Jindal, S., Kalra, S., Mersereau, J., Odem, R., Paulson, R., Pfeifer, S., Pisarska, M., Rebar, R., Reindollar, R., Rosen, M., Sandlow, J., ... Vernon, M. (2018). Smoking and infertility : A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 110(4), 611-618. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.016>
- Perez, L. E., Smith, C. G., & Asch, R. H. (1981). Delta 9-tetrahydrocannabinol inhibits fructose utilization and motility in human, rhesus monkey, and rabbit sperm in vitro. *Fertility and Sterility*, 35(6), 703-705. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)45569-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45569-x)

- Perrin, J., Tassistro, V., Mandon, M., Grillo, J.-M., Botta, A., & Sari-Minodier, I. (2011). Tobacco consumption and benzo(a)pyrene-diol-epoxide-DNA adducts in spermatozoa : In smokers, swim-up procedure selects spermatozoa with decreased DNA damage. *Fertility and Sterility*, 95(6), 2013-2017. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.021>
- Pertwee, R. G. (1999). Evidence for the presence of CB1 cannabinoid receptors on peripheral neurones and for the existence of neuronal non-CB1 cannabinoid receptors. *Life Sciences*, 65(6-7), 597-605. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00282-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00282-9)
- Pertwee, R. G. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, 63(5), 569-611. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00031-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00031-9)
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, 4(2), 89-96.
- Piomboni, P., Focarelli, R., Stendardi, A., Ferramosca, A., & Zara, V. (2012). The role of mitochondria in energy production for human sperm motility. *International Journal of Andrology*, 35(2), 109-124. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01218.x>
- Plante, B. J., Cooper, G. S., Baird, D. D., & Steiner, A. Z. (2010). The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause (New York, N.Y.)*, 17(3), 571-576. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c7deba>
- Poumonquebec. (2020). Cessation tabagique. *Association pulmonaire du Québec*. <https://poumonquebec.ca/sante-pulmonaire/informations/cessation-tabagique/>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Diagnostic evaluation of the infertile female : A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(6), e44-50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019>
- Pravst, I., Zmitek, K., & Zmitek, J. (2010). Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50(4), 269-280. <https://doi.org/10.1080/10408390902773037>
- Preslocsk, J. P. (1980). Steroidogenesis in the mammalian testis. *Endocrine Reviews*, 1(2), 132-139. <https://doi.org/10.1210/edrv-1-2-132>
- Pugieux, C., & Nédélec, F. (2010). La chromatine façonne le fuseau mitotique. *médecine/sciences*, 26(2), Art. 2. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010262139>
- Quebecsanstabac. (s. d.). *Santé sexuelle et grossesse à risque*. Quebec sans tabac. <https://quebecsanstabac.ca/je-minforme/dangers-sante/sexualite-grossesse>
- Racowsky, C., Hendricks, R. C., & Baldwin, K. V. (1989). Direct effects of nicotine on the meiotic maturation of hamster oocytes. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 3(1), 13-21. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(89\)90033-6](https://doi.org/10.1016/0890-6238(89)90033-6)
- Rajpurkar, A., Dhabuwala, C. B., Jiang, Y., & Li, H. (2000). Chronic cigarette smoking induces an oxidantantioxidant imbalance in the testis. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, 19(4), 369-373.
- Ramlau-Hansen, C. H., Thulstrup, A. M., Aggerholm, A. S., Jensen, M. S., Toft, G., & Bonde, J. P. (2007). Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(1), 188-196. <https://doi.org/10.1093/humrep/del364>
- Randolph, J. F., Sowers, M., Gold, E. B., Mohr, B. A., Luborsky, J., Santoro, N., McConnell, D. S., Finkelstein, J. S., Korenman, S. G., Matthews, K. A., Sternfeld, B., & Lasley, B. L. (2003). Reproductive hormones in the early menopausal transition : Relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(4), 1516-1522. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020777>
- Reddy, S., Londonkar, R., Ravindra, null, Reddy, S., & Patil, S. B. (1998). Testicular changes due to graded doses of nicotine in albino mice. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 42(2), 276-280.
- Revel, A., Raanani, H., Younglai, E., Xu, J., Han, R., Savouret, J. F., & Casper, R. F. (2001). Resveratrol, a natural aryl hydrocarbon receptor antagonist, protects sperm from DNA damage and apoptosis caused by benzo(a)pyrene. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 15(5), 479-486. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(01\)00149-6](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(01)00149-6)
- Riveles, K., Iv, M., Arey, J., & Talbot, P. (2003). Pyridines in cigarette smoke inhibit hamster oviductal functioning in picomolar doses. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 17(2), 191-202. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(02\)00150-8](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(02)00150-8)
- Riveles, K., Roza, R., Arey, J., & Talbot, P. (2004). Pyrazine derivatives in cigarette smoke inhibit hamster oviductal functioning. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 2, 23. <https://doi.org/10.1186/1477->

- Riveles, K., Roza, R., & Talbot, P. (2005). Phenols, quinolines, indoles, benzene, and 2-cyclopenten-1-ones are oviductal toxicants in cigarette smoke. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 86(1), 141-151. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi112>
- Riveles, K., Tran, V., Roza, R., Kwan, D., & Talbot, P. (2007). Smoke from traditional commercial, harm reduction and research brand cigarettes impairs oviductal functioning in hamsters (*Mesocricetus auratus*) in vitro. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(2), 346-355. <https://doi.org/10.1093/humrep/del380>
- Rock, E. M., & Parker, L. A. (2021). Constituents of Cannabis Sativa. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1264, 1-13. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_1
- Rodrigo, A. (2017, juillet 18). *Bilan hormonal de fertilité chez la femme : Quel est le taux normal?* inviTRA. <https://www.invitra.fr/bilan-hormonal-de-la-femme/>
- Rodrigo, A., Leal Carineña, C., Arqué, M., Dolz Arroyo, M., & Tusseau, M. (2019, février 27). *La réserve ovarienne : Quelle est son influence sur la fertilité?* inviTRA. <https://www.invitra.fr/la-reserve-ovarienne/>
- Romero, Y., Calvel, P., & Nef, S. (2012). Petits ARN non codants et spermatogenèse. *médecine/sciences*, 28(5), Art. 5. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012285013>
- Rossato, M., Ion Popa, F., Ferigo, M., Clari, G., & Foresta, C. (2005). Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(2), 984-991. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1287>
- Roth, L. K., & Taylor, H. S. (2001). Risks of smoking to reproductive health : Assessment of women's knowledge. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 184(5), 934-939. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.112103>
- Roux, C., Tripogney, C., Joanne, C., & Bresson, J. L. (2010). *Qualité nucléaire du spermatozoïde : Tests d'exploration de la chromatine des spermatozoïdes humains (protéines nucléaires)*. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/260906/qualite-nucleaire-du-spermatozoide-tests-d-explora>
- Rubes, J., Lowe, X., Moore, D., Perreault, S., Slott, V., Evenson, D., Selevan, S. G., & Wyrobek, A. J. (1998). Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertility and Sterility*, 70(4), 715-723. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00261-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00261-1)
- Saaranen, M., Suonio, S., Kauhanen, O., & Saarikoski, S. (1987). Cigarette smoking and semen quality in men of reproductive age. *Andrologia*, 19(6), 670-676. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1987.tb01926.x>
- Saez, J. M. (1994). Leydig cells : Endocrine, paracrine, and autocrine regulation. *Endocrine Reviews*, 15(5), 574-626. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-5-574>
- Safarinejad, M. R. (2009). Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *The Journal of Urology*, 182(1), 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.121>
- Saleh, R. A., Agarwal, A., Sharma, R. K., Nelson, D. R., & Thomas, A. J. (2002). Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men : A prospective study. *Fertility and Sterility*, 78(3), 491-499. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03294-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03294-6)
- Sanders, S. R., Cuneo, S. P., & Turzillo, A. M. (2002). Effects of nicotine and cotinine on bovine theca interna and granulosa cells. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 16(6), 795-800. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(02\)00049-7](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(02)00049-7)
- Sansone, A., Di Dato, C., de Angelis, C., Menafrà, D., Pozza, C., Pivonello, R., Isidori, A., & Gianfrilli, D. (2018). Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0320-7>
- Santé Publique France. (2021). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 26 mai 2021, n°8 Journée mondiale sans tabac 2021*. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-26-mai-2021-n-8-journee-mondiale-sans-tabac-2021>
- Santé publique France. (2021, décembre 2). *Usages du cannabis en France : Premiers résultats du Baromètre santé de Santé publique France 2020*. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/usages-du-cannabis-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-de-sante-publique-france-2020>
- Santiago Romero, E., Argué, M., Gomez de Segura, R., Salvador, Z., & Gutton, I. (2020, septembre 15). *Hormone anti-müllérienne (AMH) : Valeurs de référence et fertilité*. inviTRA. <https://www.invitra.fr/hormone-antimullerienne-amh/>
- Sarafian, T. A., Kouyoumjian, S., Khoshaghideh, F., Tashkin, D. P., & Roth, M. D. (2003). Delta 9-tetrahydrocannabinol disrupts mitochondrial function and cell energetics. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 284(2), L298-306. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00157.2002>

- Sarafian, T. A., Magallanes, J. A., Shau, H., Tashkin, D., & Roth, M. D. (1999). Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 20(6), 1286-1293. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.20.6.3424>
- Sauer, M. A., Rifka, S. M., Hawks, R. L., Cutler, G. B., & Loriaux, D. L. (1983). Marijuana : Interaction with the estrogen receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 224(2), 404-407.
- Sauvart-Rochat, M.-P. (2017). *Le pharmacien d'officine et la prise en charge du fumeur*. 5.
- Scarlata, E., & O'Flaherty, C. (2020). Antioxidant Enzymes and Male Fertility : Lessons from Knockout Models. *Antioxidants & Redox Signaling*, 32(8), 569-580. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7985>
- Schilling, S., Melzer, R., & McCabe, P. F. (2020). Cannabis sativa. *Current Biology: CB*, 30(1), R8-R9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.039>
- Schmid, P. C., Paria, B. C., Krebsbach, R. J., Schmid, H. H. O., & Dey, S. K. (1997). Changes in anandamide levels in mouse uterus are associated with uterine receptivity for embryoimplantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8), 4188-4192. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4188>
- SchoolMouv. (s. d.). *Le fonctionnement du testicule et son contrôle - Les rétrocontrôles : Fiche de cours - SVT / SchoolMouv*. <https://www.schoolmouv.fr/cours/le-fonctionnement-du-testicule-et-son-contrôle-les-retrocontrôles/fiche-de-cours>
- Scott, R., MacPherson, A., Yates, R. W., Hussain, B., & Dixon, J. (1998). The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *British Journal of Urology*, 82(1), 76-80. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00683.x>
- Sepaniak, S., Forges, T., Fontaine, B., Gerard, H., Foliguet, B., Guillet-May, F., Zaccabri, A., & Monnier-Barbarino, P. (2004). Impact négatif du tabac sur la fertilité masculine : Des spermatozoïdes à la descendance. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 33(5), 384-390. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(04\)96545-3](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(04)96545-3)
- Sepaniak, S., Forges, T., Gerard, H., Foliguet, B., Bene, M.-C., & Monnier-Barbarino, P. (2006). The influence of cigarette smoking on human sperm quality and DNA fragmentation. *Toxicology*, 223(1-2), 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.03.001>
- Sepaniak, S., Forges, T., & Monnier-Barbarino, P. (2005). Conséquences du tabac sur la fertilité masculine. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 34, 102-111. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(05\)82976-X](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82976-X)
- Sharma, R., Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health : Taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11(1), 66. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>
- Sharpe, R. M., Maddocks, S., Millar, M., Kerr, J. B., Saunders, P. T., & McKinnell, C. (1992). Testosterone and spermatogenesis. Identification of stage-specific, androgen-regulated proteins secreted by adult rat seminiferous tubules. *Journal of Andrology*, 13(2), 172-184.
- Shelton, P. (2017, mai 17). *Does marijuana affect fertility? – Reproductive Health Center – infertility clinic Phoenix*. Reproductive Health Center - Tucson, Arizona. <https://ivftucson.com/health/marijuana-affect-fertility/>
- Shi, Q., Ko, E., Barclay, L., Hoang, T., Rademaker, A., & Martin, R. (2001). Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. *Molecular Reproduction and Development*, 59(4), 417-421. <https://doi.org/10.1002/mrd.1048>
- Shiloh, H., Lahav-Baratz, S., Koifman, M., Ishai, D., Bidder, D., Weiner-Meganz, Z., & Dirnfeld, M. (2004). The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 19(1), 157-159. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh029>
- Showell, M. G., Mackenzie-Proctor, R., Brown, J., Yazdani, A., Stankiewicz, M. T., & Hart, R. J. (2014). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub3>
- Shrivastava, V., Marmor, H., Chernyak, S., Goldstein, M., Feliciano, M., & Vigodner, M. (2014). Cigarette smoke affects posttranslational modifications and inhibits capacitation-induced changes in human sperm proteins. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 43, 125-129. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.12.001>
- Sigman, M., Glass, S., Campagnone, J., & Pryor, J. L. (2006). Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*, 85(5), 1409-1414. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.055>

- Signarbieux, C. (2018). *Tabac et grossesse : Rôle du pharmacien d'officine dans l'aide au sevrage tabagique*. 152.
- Sims, P., Grover, P. L., Swaisland, A., Pal, K., & Hewer, A. (1974). Metabolic activation of benzo(a)pyrene proceeds by a diol-epoxide. *Nature*, 252(5481), 326-328. <https://doi.org/10.1038/252326a0>
- Sinkó, I., Mórocz, M., Zádori, J., Kokavszky, K., & Raskó, I. (2005). Effect of cigarette smoking on DNA damage of human cumulus cells analyzed by comet assay. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 20(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.12.007>
- Siu, E. R., Wong, E. W. P., Mruk, D. D., Porto, C. S., & Cheng, C. Y. (2009). Focal adhesion kinase is a blood-testis barrier regulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(23), 9298-9303. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813113106>
- Smida, A. D., Valderrama, X. P., Agostini, M. C., Furlan, M. A., & Chedrese, J. (2004). Cadmium stimulates transcription of the cytochrome p450 side chain cleavage gene in genetically modified stable porcine granulosa cells. *Biology of Reproduction*, 70(1), 25-31. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.019000>
- Smith, C. G., Almirez, R. G., Berenberg, J., & Asch, R. H. (1983). Tolerance develops to the disruptive effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on primate menstrual cycle. *Science (New York, N.Y.)*, 219(4591), 1453-1455. <https://doi.org/10.1126/science.6298938>
- Smith, C. G., Besch, N. F., Smith, R. G., & Besch, P. K. (1979). Effect of tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary axis in the ovariectomized rhesus monkey. *Fertility and Sterility*, 31(3), 335-339. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)43885-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)43885-9)
- Smits, R. M., Mackenzie-Proctor, R., Fleischer, K., & Showell, M. G. (2018). Antioxidants in fertility : Impact on male and female reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*, 110(4), 578-580. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.028>
- Sofikitis, N., Takenaka, M., Kanakas, N., Papadopoulos, H., Yamamoto, Y., Drakakis, P., & Miyagawa, I. (2000). Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. *Urological Research*, 28(6), 370-375. <https://doi.org/10.1007/s002400000138>
- Song, R., Hennig, G. W., Wu, Q., Jose, C., Zheng, H., & Yan, W. (2011). Male germ cells express abundant endogenous siRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13159-13164. <https://doi.org/10.1073/pnas.1108567108>
- Sowers, M. F., Beebe, J. L., McConnell, D., Randolph, J., & Jannausch, M. (2001). Testosterone concentrations in women aged 25-50 years : Associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *American Journal of Epidemiology*, 153(3), 256-264. <https://doi.org/10.1093/aje/153.3.256>
- Stillman, R. J., Rosenberg, M. J., & Sachs, B. P. (1986). Smoking and reproduction. *Fertility and Sterility*, 46(4), 545-566. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)49628-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)49628-7)
- Streel, E. (2009). *Le cannabis en questions : Santé mentale, dépendance, fertilité et autres domaines reconsidérés*. De Boeck Supérieur.
- Sun, J. G., Jurisicova, A., & Casper, R. F. (1997). Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm : Correlation with fertilization in vitro. *Biology of Reproduction*, 56(3), 602-607. <https://doi.org/10.1095/biolreprod56.3.602>
- Swiss Medical Cannabis. (2018, janvier 10). *Les différentes molécules liées au Cannabis*. <https://swissmedicalcannabis.ch/les-produits-derives-et-leurs-utilites/>
- Taha, E. A., Ez-Aldin, A. M., Sayed, S. K., Ghandour, N. M., & Mostafa, T. (2012). Effect of smoking on sperm vitality, DNA integrity, seminal oxidative stress, zinc in fertile men. *Urology*, 80(4), 822-825. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.002>
- Taha, E. A., Ezz-Aldin, A. M., Sayed, S. K., Ghandour, N. M., & Mostafa, T. (2014). Smoking influence on sperm vitality, DNA fragmentation, reactive oxygen species and zinc in oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele. *Andrologia*, 46(6), 687-691. <https://doi.org/10.1111/and.12136>
- Takiguchi, M., & Yoshihara, S. (2006). New aspects of cadmium as endocrine disruptor. *Environmental Sciences: An International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, 13(2), 107-116.
- Talbot, P., DiCarantonio, G., Knoll, M., & Gomez, C. (1998). Identification of cigarette smoke components that alter functioning of hamster (*Mesocricetus auratus*) oviducts in vitro. *Biology of Reproduction*, 58(4), 1047-1053. <https://doi.org/10.1095/biolreprod58.4.1047>
- Tarín, J. J. (1995). Aetiology of age-associated aneuploidy : A mechanism based on the « free radical theory of ageing ». *Human Reproduction (Oxford, England)*, 10(6), 1563-1565. <https://doi.org/10.1093/humrep/10.6.1563>

- Telisman, S., Colak, B., Pizent, A., Jurasović, J., & Cvitković, P. (2007). Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environmental Research*, 105(2), 256-266. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.05.011>
- Thompson, J., & Bannigan, J. (2008). Cadmium : Toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 25(3), 304-315. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.02.001>
- Toure, A., Martinez, G., Kherraf, Z.-E., Cazin, C., Beurois, J., Arnoult, C., Ray, P., & Coutton, C. (2021). The genetic architecture of morphological abnormalities of the sperm tail. *Human Genetics*, 140. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02113-x>
- Traver, C., Carreau, S., & Galeraud-Denis, I. (2009). La capacitation in vitro. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 37(6), 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.04.004>
- Turner, T. T., Tung, K. S., Tomomasa, H., & Wilson, L. W. (1997). Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biology of Reproduction*, 57(6), 1267-1274. <https://doi.org/10.1095/biolreprod57.6.1267>
- Tuttle, A. M., Stämpfli, M., & Foster, W. G. (2009). Cigarette smoke causes follicle loss in mice ovaries at concentrations representative of human exposure. *Human Reproduction*, 24(6), 1452-1459. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep023>
- Twigg, J. P., Irvine, D. S., & Aitken, R. J. (1998). Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 13(7), 1864-1871. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.7.1864>
- Väänänen, J. E., Väänänen, C. C., Lee, S., Yuen, B. H., & Leung, P. C. (1998). Regulation of prostaglandin F2alpha-receptor mRNA in human granulosa-luteal cells by human chorionic gonadotrophin and prostaglandin F2alpha. *Endocrine*, 8(3), 261-267. <https://doi.org/10.1385/ENDO:8:3:261>
- Van Voorhis, B. J., Dawson, J. D., Stovall, D. W., Sparks, A. E., & Syrop, C. H. (1996). The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstetrics and Gynecology*, 88(5), 785-791. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00286-4](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00286-4)
- Van Voorhis, B. J., Syrop, C. H., Hammitt, D. G., Dunn, M. S., & Snyder, G. D. (1992). Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. *Fertility and Sterility*, 58(5), 981-985.
- Vandenbossche, G. (2018, février 22). *La réserve ovarienne, c'est quoi ?* Gyn&co. <https://www.gynandco.be/fr/la-reserve-ovarienne-cest-quoi/>
- Vescovi, P. P., Pedrazzoni, M., Michelini, M., Maninetti, L., Bernardelli, F., & Passeri, M. (1992). Chronic effects of marijuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. *Drug and Alcohol Dependence*, 30(1), 59-63. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(92\)90036-c](https://doi.org/10.1016/0376-8716(92)90036-c)
- Vidal. (2021). *NICOPATCHLIB*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/nicopatchlib-86267.html>
- Vidal. (2022, août 23). *Fertimax 2*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/fertimax-2-gel-119096.html>
- Vidal, J. D., VandeVoort, C. A., Marcus, C. B., Lazarewicz, N. R., & Conley, A. J. (2006). In vitro exposure to environmental tobacco smoke induces CYP1B1 expression in human luteinized granulosa cells. *Reproductive Toxicology*, 22(4), 731-737. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.06.001>
- Vie publique. (2022, mars 7). *Hausse de l'infertilité : À quoi est-elle due et comment la combattre ?* vie-publique.fr. <https://www.vie-publique.fr/en-bref/284231-hausse-de-linfertilite-quoi-est-elle-due-et-comment-la-combattre>
- Vine, M. F. (1996). Smoking and male reproduction : A review. *International Journal of Andrology*, 19(6), 323-337. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1996.tb00523.x>
- Vine, M. F., Hulka, B. S., Margolin, B. H., Truong, Y. K., Hu, P. C., Schramm, M. M., Griffith, J. D., McCann, M., & Everson, R. B. (1993). Cotinine concentrations in semen, urine, and blood of smokers and nonsmokers. *American Journal of Public Health*, 83(9), 1335-1338. <https://doi.org/10.2105/ajph.83.9.1335>
- Vine, M. F., Margolin, B. H., Morrison, H. I., & Hulka, B. S. (1994). Cigarette smoking and sperm density : A meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 61(1), 35-43.
- Visser, A. J., & Heyns, C. F. (2003). Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU International*, 92(3), 200-203. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04307.x>
- Vitali, G., Parente, R., & Melotti, C. (1995). Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia : Clinical results. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 21(4), 157-159.
- Vrsanská, S., Nagyová, E., Mlynáříková, A., Ficková, M., & Kolena, J. (2003). Components of cigarette smoke inhibit expansion of oocyte-cumulus complexes from porcine follicles. *Physiological Research*, 52(3), 383-387.
- W. Rebar, R. (2020). *Diminution de la réserve ovarienne—Gynécologie et obstétrique*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/gyn%C3%A9cologie-et->

obst%C3%A9trique/infertilit%C3%A9/diminution-de-la-r%C3%A9serve-ovarienne

- Walker, O. S., Holloway, A. C., & Raha, S. (2019). The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *Journal of Ovarian Research*, 12(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0478-9>
- Wan, H.-T., Mruk, D. D., Wong, C. K. C., & Cheng, C. Y. (2013). The apical ES-BTB-BM functional axis is an emerging target for toxicant-induced infertility. *Trends in Molecular Medicine*, 19(7), 396-405. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.03.006>
- Weigert, M., Hofstetter, G., Kaipl, D., Gottlich, H., Kriskcher, U., Bichler, K., Poehl, M., & Feichtinger, W. (1999). The Effect of Smoking on Oocyte Quality and Hormonal Parameters of Patients Undergoing In Vitro Fertilization—Embryo Transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 16(6), 287-293. <https://doi.org/10.1023/A:1020496330424>
- Westhoff, C., Gentile, G., Lee, J., Zacur, H., & Helbig, D. (1996). Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women. *American Journal of Epidemiology*, 144(4), 381-388. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008939>
- Westhoff, C., Murphy, P., & Heller, D. (2000). Predictors of ovarian follicle number. *Fertility and Sterility*, 74(4), 624-628. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01527-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01527-2)
- Westphal, L. M., Polan, M. L., Trant, A. S., & Mooney, S. B. (2004). A nutritional supplement for improving fertility in women : A pilot study. *The Journal of Reproductive Medicine*, 49(4), 289-293.
- Whan, L. B., West, M. C. L., McClure, N., & Lewis, S. E. M. (2006). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertility and Sterility*, 85(3), 653-660. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.027>
- Whitcomb, B. W., Bodach, S. D., Mumford, S. L., Perkins, N. J., Trevisan, M., Wactawski-Wende, J., Liu, A., & Schisterman, E. F. (2010). Ovarian function and cigarette smoking in the BioCycle Study. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 24(5), 433-440. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01131.x>
- Windham, G. C., Mitchell, P., Anderson, M., & Lasley, B. L. (2005). Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives*, 113(10), 1285-1290. <https://doi.org/10.1289/ehp.7899>
- Wong, W. Y., Thomas, C. M., Merkus, H. M., Zielhuis, G. A., Doesburg, W. H., & Steegers-Theunissen, R. P. (2000). Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility : Minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertility and Sterility*, 74(5), 930-935. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01567-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01567-3)
- Wu, J., Xu, W., Zhang, D., Dai, J., Cao, Y., Xie, Y., Wang, L., Qiao, Z., & Qiao, Z. (2019). Nicotine inhibits murine Leydig cell differentiation and maturation via regulating Hedgehog signal pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 510(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.11.107>
- Wu, S., Yan, M., Ge, R., & Cheng, C. Y. (2020). Crosstalk between Sertoli and Germ Cells in Male Fertility. *Trends in Molecular Medicine*, 26(2), 215-231. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.09.006>
- X Zhao, Zhang, D., Wu, J., & Qiao, Z. (2018). *Nicotine Decreases Serum Testosterone via Autophagy in Leydig Cells*. 1.
- Xu, W., Fang, P., Zhu, Z., Dai, J., Nie, D., Chen, Z., Qin, Q., Wang, L., Wang, Z., & Qiao, Z. (2013). Cigarette smoking exposure alters pebp1 DNA methylation and protein profile involved in MAPK signaling pathway in mice testis. *Biology of Reproduction*, 89(6), 142. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.111245>
- Yeung, C. H., Tüttelmann, F., Bergmann, M., Nordhoff, V., Vorona, E., & Cooper, T. G. (2009). Coiled sperm from infertile patients : Characteristics, associated factors and biological implication. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 24(6), 1288-1295. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep017>
- Young, J., & Schaison, G. (1997). Conduite diagnostique devant une aménorrhée. *Médecine thérapeutique*, 3(8), 659-672.
- Yousef, M. I., Abdallah, G. A., & Kamel, K. I. (2003). Effect of ascorbic acid and Vitamin E supplementation on semen quality and biochemical parameters of male rabbits. *Animal Reproduction Science*, 76(1-2), 99-111. [https://doi.org/10.1016/s0378-4320\(02\)00226-9](https://doi.org/10.1016/s0378-4320(02)00226-9)
- Zalata, A. A., Ahmed, A. H., Allamaneni, S. S. R., Comhaire, F. H., & Agarwal, A. (2004a). Relationship between acrosin activity of human spermatozoa and oxidative stress. *Asian Journal of Andrology*, 6(4), 313-318.
- Zalata, A. A., Ahmed, A. H., Allamaneni, S. S. R., Comhaire, F. H., & Agarwal, A. (2004b). Relationship between acrosin activity of human spermatozoa and oxidative stress. *Asian Journal of Andrology*, 6(4), 313-318.

- Zalata, A., Hafez, T., & Comhaire, F. (1995). Evaluation of the role of reactive oxygen species in male infertility. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 10(6), 1444-1451. <https://doi.org/10.1093/humrep/10.6.1444>
- Zavos, P. M., Correa, J. R., Antypas, S., Zarmakoupis-Zavos, P. N., & Zarmakoupis, C. N. (1998). Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertility and Sterility*, 69(3), 425-429. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00540-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00540-2)
- Zavos, P. M., Correa, J. R., Karagounis, C. S., Ahparaki, A., Phoroglou, C., Hicks, C. L., & Zarmakoupis-Zavos, P. N. (1998). An electron microscope study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Fertility and Sterility*, 69(3), 430-434. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00563-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00563-3)
- Zenzes, M. T. (2000). Smoking and reproduction : Gene damage to human gametes and embryos. *Human Reproduction Update*, 6(2), 122-131. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.2.122>
- Zenzes, M. T., & Bielecki, R. (2004). Nicotine-induced Disturbances of Meiotic Maturation in Cultured Mouse Oocytes : Alterations of Spindle Integrity and Chromosome Alignment. *Tobacco Induced Diseases*, 2(3), 151-161. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-2-3-151>
- Zenzes, M. T., Bielecki, R., & Reed, T. E. (1999). Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertility and Sterility*, 72(2), 330-335. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00230-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00230-7)
- Zenzes, M. T., Krishnan, S., Krishnan, B., Zhang, H., & Casper, R. F. (1995). Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers**Supported by a grant of the Medical Research Council of Canada (MA-10428) (R.F.C.) and the Royal Bank of Canada. *Fertility and Sterility*, 64(3), 599-603. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57799-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57799-1)
- Zenzes, M. T., Puy, L. A., & Bielecki, R. (1997). Immunodetection of cotinine protein in granulosa-lutein cells of women exposed to cigarette smoke. *Fertility and Sterility*, 68(1), 76-82. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81479-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81479-3)
- Zenzes, M. T., Puy, L. A., & Bielecki, R. (1998). *Immunodetection of benzo[a]pyrene adducts in ovarian cells of women exposed to cigarette smoke.*
- Zenzes, M. T., Reed, T. E., & Casper, R. F. (1997). Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 12(8), 1736-1741. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.8.1736>
- Zenzes, M. T., Reed, T. E., Wang, P., & Klein, J. (1996). Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy. *Fertility and Sterility*, 66(4), 614-619. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58577-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58577-x)
- Zenzes, M. T., Wang, P., & Casper, R. F. (1995). Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 10(12), 3213-3217. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135891>
- Zhang, J. P., Meng, Q. Y., Wang, Q., Zhang, L. J., Mao, Y. L., & Sun, Z. X. (2000). Effect of smoking on semen quality of infertile men in Shandong, China. *Asian Journal of Andrology*, 2(2), 143-146.
- Zhang, W., & Jia, H. (2007). Effect and mechanism of cadmium on the progesterone synthesis of ovaries. *Toxicology*, 239(3), 204-212. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.07.007>
- Zhao, J., Dong, X., Hu, X., Long, Z., Wang, L., Liu, Q., Sun, B., Wang, Q., Wu, Q., & Li, L. (2016). Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility : A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 6(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/srep22386>
- Zhu, Q., Li, X., & Ge, R.-S. (2020). Toxicological Effects of Cadmium on Mammalian Testis. *Frontiers in Genetics*, 11, 527. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00527>
- Zimmerman, A. M., Zimmerman, S., & Raj, A. Y. (1978). Effects of cannabinoids on spermatogenesis in mice. *Advances in the Biosciences*, 22-23, 407-418. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-023759-6.50036-6>
- Zitzmann, M., Rolf, C., Nordhoff, V., Schröder, G., Rickert-Föhring, M., Gassner, P., Behre, H. M., Greb, R. R., Kiesel, L., & Nieschlag, E. (2003). Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 79, 1550-1554. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00339-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00339-X)
- Zumoff, B., Miller, L., Levit, C. D., Miller, E. H., Heinz, U., Kalin, M., Denman, H., Jandorek, R., & Rosenfeld, R. S. (1990). The effect of smoking on serum progesterone, estradiol, and luteinizing hormone levels over a menstrual cycle in normal women. *Steroids*, 55(11), 507-511. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(90\)90089-t](https://doi.org/10.1016/0039-128x(90)90089-t)

Annexe : Brochure à remettre au patient



... Optimiser ses chances de grossesse

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| Les questions que vous vous posez sur... | 4 |
| La répercussion du tabac sur la fertilité féminine | 4 |
| La répercussion du tabac sur la fertilité masculine | 8 |
| Le point de vue de l'expert : désir d'enfant et tabac | 10 |
| Quelques pistes pour arrêter de fumer... | 12 |
| Pour aller plus loin... | 14 |

Mot de remerciements :

Nous tenons à remercier l'ensemble des rédacteurs ayant contribué à l'élaboration de cette brochure :

Dr Tal Anahory, généticienne et médecin biologiste en médecine de la reproduction, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier

Pr Henri-Jean Aubin, médecin psychiatre, Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions. Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Site Paul Brousse, Villejuif

Pr Jean Parinaud, médecin biologiste en médecine de la reproduction, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse



Introduction

Tabac et fertilité

« La première fois que j'ai essayé, c'était juste une bouffée pour voir, avec une cigarette de ma mère. J'ai trouvé ça écoeurant. J'ai vraiment fumé ma première cigarette avec les copines, quand j'avais 14 ans. Je n'ai pas trouvé ça particulièrement bon. Mais, j'en ai repris une le mois suivant, puis la semaine d'après... Aujourd'hui, je fume une quinzaine de cigarettes par jour. C'est un plaisir, une détente, en tout cas parfois. Je me suis souvent dit qu'il fallait que je réduise, ou même que j'arrête, mais ça n'a rien donné. Une chose est certaine : j'arrêterai quand je serai enceinte. »

« Je fume depuis quelques années déjà et je peux dire que je ne suis pas une grosse fumeuse. Je suis en couple depuis maintenant 6 ans et depuis quelques mois, nous essayons d'avoir un bébé. Tout mon entourage me culpabilise en permanence alors que pour l'heure, je ne suis toujours pas enceinte ! Ma sœur me dit que je n'aurai qu'à m'arrêter quand je débiterai vraiment ma grossesse et mon médecin me dit qu'il vaut mieux arrêter avant car j'aurai ainsi plus de chances de débiter une grossesse. J'avoue que j'ai du mal à faire la part des choses. »

Comprendre permet souvent de mieux agir. Ces questions sont celles que les patientes nous posent souvent en consultation. Nous essayons d'y répondre le plus simplement possible.

Le tabac a des conséquences sur la fertilité et concerne tous les couples qui débutent un projet de grossesse. Les couples souhaitant recourir à des techniques de Procréation Médicalement Assistée sont donc également concernés. Il apparaît indispensable de réduire ou d'arrêter toute consommation de tabac afin d'optimiser les chances de succès de pouvoir débiter une grossesse.

La diminution de la fécondité dépend bien sûr du degré de tabagisme, c'est-à-dire du nombre de cigarettes fumées par jour mais aussi de l'âge auquel vous avez débuté. Mais, les effets du tabac sur la fertilité sont, pour la plupart, réversibles. Ainsi, en arrêtant de fumer, vos chances de tomber enceinte deviennent égales à celles des non fumeuses. Cela vaut donc vraiment le coup de mener ce combat !

3

... Optimiser ses chances de grossesse

Les questions que vous vous posez sur...

La répercussion du tabac sur la fertilité féminine

- J'aimerais être enceinte. Je fume depuis quelques années, alors je me pose de nombreuses questions car voilà 2 ans que nous faisons tout pour avoir un enfant. Et je me demande si le tabac peut allonger le délai de conception ?

De nombreuses études ont effectivement montré que le tabagisme actif était associé à un allongement du délai de conception et à une augmentation du risque d'infertilité. Une fumeuse a également moins de chance d'obtenir une grossesse en FIV (Fécondation In Vitro). Le nombre de cycles à réaliser pour obtenir une grossesse par FIV est significativement plus élevé chez une fumeuse. La fumée du tabac contient un certain nombre de constituants qui ont des propriétés toxiques sur les fonctions de la reproduction.

| | Délai de conception en mois |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Non fumeuses | 9,1 |
| Fumeuses de moins de 15 cigarettes | 11,1 |
| Fumeuses de plus de 15 cigarettes | 18,7 |

En moyenne, la plupart des études mettent en évidence chez la fumeuse un retard à la conception compris entre 6 mois et 1 an comparativement à une non fumeuse.

- Est-ce que le tabac peut altérer le fonctionnement de mes ovaires ?

L'intoxication tabagique augmente le risque d'insuffisance ovarienne prématurée et les femmes tabagiques sont ménopausées en moyenne 1 à 2 ans plus tôt que les femmes non fumeuses. D'ailleurs, lors d'une tentative de FIV, si les 2 membres du couple fument, il est observé une réduction significative du nombre d'ovocytes ponctionnés par rapport à un couple non fumeur. Il y a une sensibilité ovarienne à certains composants du tabac conduisant à une déperdition folliculaire. Le tabac peut ainsi s'infiltrer dans les ovocytes et provoquer des dysfonctionnements lors du déroulement de la méiose. Il peut par exemple provoquer des anomalies du nombre des chromosomes.

4



- Est-ce que le tabac a aussi un impact lors des différentes étapes du développement embryonnaire ?

La plupart des étapes du développement embryonnaire vont être affectées par l'impact du tabac. Par exemple, on observe que la zone pellucide qui entoure l'embryon est plus épaisse pour les embryons de patientes tabagiques.

Cette zone pellucide est une enveloppe qui protège l'embryon durant les premières étapes de développement. Cette augmentation d'épaisseur de la zone pellucide est une des explications au fait qu'il a été noté des taux de fécondation plus faibles chez les patientes fumeuses.

De plus, lors de sa croissance, il va y avoir multiplication du nombre des cellules de l'embryon d'où une augmentation de son volume, ce qui provoque la rupture de la zone pellucide nécessaire à sa nidation dans l'endomètre. Cette étape est appelée éclosion, et elle est donc plus difficile à se réaliser chez la fumeuse qui, de ce fait, présente des taux de nidation embryonnaire inférieurs à ceux de la femme non fumeuse.

Enfin, plusieurs équipes ont montré in vitro, qu'il y avait une augmentation du nombre d'embryons en arrêt de développement lors d'expositions aux métabolites du tabac, ainsi qu'un nombre plus élevé de cellules de l'embryon possédant plusieurs noyaux.



Embryon à J3
d'une patiente **non fumeuse**



Embryon à J3
d'une patiente **fumeuse**

Cellules de l'embryon
avec plusieurs noyaux
par cellule
Zone pellucide
épaissie

- Si je fume, peut-on dire que j'ai vraiment moins de chance que mes embryons s'implantent ?

Les taux d'implantation embryonnaires sont significativement diminués chez les femmes fumeuses. Ceci s'explique par un double impact du tabac qui agit non seulement sur l'embryon (cf. ci-dessus) mais également sur la maturation de l'endomètre. La réussite de l'implantation nécessite une synchronisation précise entre l'état de réceptivité endométriale et le degré de développement embryonnaire. Lorsque l'endomètre se prépare à accueillir l'embryon, il se développe de nombreux nouveaux vaisseaux nécessaires à l'implantation puis au développement du futur embryon. Ces nouveaux vaisseaux constituent une cible directe de certains métabolites du tabac.

5

... Optimiser ses chances de grossesse

De plus, certains composants du tabac vont provoquer un épaississement de l'endomètre et un œdème d'un certain nombre de cellules endométriales. Il en résulte un asynchronisme entre la phase de réceptivité endométriale et l'arrivée de l'embryon. Cet asynchronisme participe à expliquer les échecs d'implantation chez les patientes tabagiques.

| Consommation tabagique | Taux d'implantation |
|--|---------------------|
| Non fumeuses | 33,2 % |
| Fumeuses de plus de 10 cigarettes par jour | 25,8 % |

- J'ai fait une fausse couche le mois dernier et mon médecin m'a dit que si j'arrêtais de fumer, cela diminuerait mon risque de refaire une fausse couche. J'ai du mal à comprendre pourquoi ?

Il a été démontré que le tabac est associé à une légère augmentation du risque de fausse couche spontanée, que ce soit suite à une grossesse spontanée ou à une grossesse obtenue lors d'une FIV. Ce risque augmente parallèlement à l'intensité de la consommation tabagique. En effet, le tabac provoque des anomalies de la maturation endométriale, de la vascularisation de l'endomètre, de l'invasion trophoblastique (futur placenta) et ce sont l'ensemble de ces anomalies qui peuvent expliquer le risque plus élevé de faire des fausses couches chez les fumeuses. D'où la nécessité d'un sevrage tabagique le plus tôt possible avant d'entamer tout projet de grossesse.

L'erreur consiste à se dire que l'on va cesser de fumer dès lors que la grossesse aura débuté afin de limiter les conséquences du tabac sur le fœtus. Mais, c'est justement en raisonnant comme cela que le projet à du mal à se mettre en route ! Le sevrage est un vrai bénéfice en terme de succès pour obtenir une grossesse, que ce soit spontanément ou dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation.



6



- Mais si je diminue ma consommation de cigarettes, voire si j'arrête de fumer, est-ce que mes chances d'obtenir une grossesse augmentent ?

La réponse est clairement OUI ! Car la plupart de ces altérations sont réversibles. Notamment, les processus impliqués lors de la nidation se rétablissent particulièrement bien. La maturation de l'endomètre se rétablit progressivement et les perturbations de la vascularisation endométriale et utérine disparaissent.

La synchronisation entre l'état de réceptivité endométriale et le degré de développement embryonnaire s'établit bien plus harmonieusement. Cependant, certains effets délétères du tabac comme l'altération du stock des follicules sont irréversibles.

- Il a été dit à ma meilleure amie que sa grossesse extra-utérine pouvait être due au tabac. Comment peut-on expliquer cela ?

Lors de l'ovulation, le pavillon tubaire aspire l'ovocyte qui migre ensuite dans l'ampoule tubaire située au 1/3 externe de la trompe et dans laquelle aura lieu la fécondation de l'ovocyte par les spermatozoïdes. Puis, l'ovocyte fécondé va migrer vers la cavité utérine grâce aux battements des cils situés à la surface des cellules de la trompe et à la contraction des muscles de la paroi utérine. Des études ont permis de montrer que le tabac était responsable d'une diminution de la captation de l'ovocyte par le pavillon de la trompe, d'une altération des battements ciliaires des cellules de la trompe, ainsi qu'une diminution des contractions utérines. Du fait de ce retard de transport, l'embryon se développe ainsi en position ectopique, comme dans la trompe. Voilà pourquoi plus de grossesses extra-utérines sont observées chez les femmes fumeuses. Toutes ces anomalies sont majorées par l'intensité de l'intoxication tabagique.



... Optimiser ses chances de grossesse

La répercussion du tabac sur la fertilité masculine

- Le tabac a-t-il une influence sur la fertilité masculine ?

OUI, le tabac diminue la qualité du sperme en particulier le nombre de spermatozoïdes mobiles est significativement plus faible chez les fumeurs (-17 %) et, par voie de conséquence, les hommes fumeurs mettent plus de temps à concevoir un enfant que les non fumeurs.

Ces anomalies sont dues en particulier à la présence d'agents toxiques dans le tabac comme le cadmium que l'on retrouve dans le sperme des fumeurs à fortes concentrations. Si la consommation de tabac à elle seule ne rend pas stérile, elle aggrave considérablement les autres problèmes. C'est ainsi que, par exemple, chez un homme ayant un nombre de spermatozoïdes inférieur à la normale mais compatible avec une fertilité naturelle, le tabac peut entraîner une infertilité nécessitant le recours à l'Assistance Médicale à la Procréation.

- J'ai un sperme normal, que peut donc m'apporter d'arrêter de fumer ?

Les dégâts dus au tabac ne se voient pas tous lors d'un spermogramme et il a été montré un effet sur les gènes des spermatozoïdes qui altère le développement embryonnaire.

- Est-il nécessaire que j'arrête de fumer dans la mesure où de toute façon nous devons faire une ICSI ?

OUI car même en FIV et en ICSI, les taux de grossesses sont plus bas lorsque l'homme fume au moins 5 cigarettes par jour. Cette diminution s'explique d'une part par des anomalies de l'ADN des spermatozoïdes (fragmentation) induites par le tabac, qui altèrent le développement embryonnaire et sont responsables d'échecs d'implantation, et d'autre part par le tabagisme passif des conjointes. En effet, lorsque l'homme est fumeur, le nombre d'ovocytes recueillis chez sa partenaire est nettement plus faible (-46 %) que lorsqu'il ne fume pas.

- Le tabac a-t-il une influence sur le devenir des grossesses ?

OUI le tabac altère le contenu génétique des spermatozoïdes (fragmentation de l'ADN, anomalies chromosomiques).

Ces anomalies du génome paternel semblent être transmissibles au fœtus et à l'enfant, ce qui peut entraîner une augmentation des anomalies de l'embryon et donc des fausses couches mais également des pathologies à plus long terme chez le petit enfant, même si l'homme arrête de fumer après la naissance de son enfant.



L'arrêt du tabac permet-il d'améliorer la fertilité de l'homme ?

Probablement !

En effet, même si les études sur le sperme d'hommes après sevrage tabagique sont peu importantes, elles montrent une augmentation du nombre de spermatozoïdes mobiles dès 3 mois après l'arrêt du tabac. Si cela ne suffit certainement pas pour normaliser les paramètres spermatiques dans les cas d'atteinte importante de la fonction des spermatozoïdes, cela peut améliorer la qualité du sperme et permettre d'utiliser des techniques plus simples (insémination artificielle au lieu de FIV ou ICSI) et d'augmenter les chances de succès, voire de permettre une fertilité spontanée.



... Optimiser ses chances de grossesse

Le point de vue de l'expert : désir d'enfant et tabac

Fumer, un plaisir ?

Fumer est un plaisir.

Certaines cigarettes, il est vrai, procurent du plaisir : par exemple après le repas. Après un effort, fumer est une récompense. Mais fumer, c'est aussi une habitude, un geste machinal. Idéalement, la plupart des fumeurs aimeraient pouvoir ne s'accorder qu'une cigarette de temps en temps. Mais ça leur est devenu impossible. Ils sont devenus dépendants du tabac. S'ils ne font rien, les fumeurs vont poursuivre leur consommation de tabac pendant des années, jusqu'à ce qu'apparaissent les conséquences négatives, parfois progressivement, mais parfois aussi brutalement et tragiquement.

Est-ce que le tabac peut m'aider à gérer le stress ?

Beaucoup de fumeuses ont le sentiment que le tabac est un bon allié pour gérer les moments de stress.

Elles ont peur d'avoir des difficultés à gérer le stress si elles devaient arrêter de fumer. Qu'en est-il ? Les recherches les plus récentes ont montré que, contrairement à ce qu'on imagine habituellement, le tabagisme chronique augmente le niveau de stress.

Le niveau de stress est particulièrement élevé en cas de manque de tabac, même après une brève période sans fumer, de l'ordre d'une heure. Ainsi, chaque cigarette interrompant une période d'au moins une heure sans tabac va réduire le stress engendré par le manque. Mais même alors, le niveau de stress reste plus élevé que chez un non fumeur. A distance de l'arrêt du tabac, après une période de 1 à 6 mois, le niveau de stress diminue à un niveau inférieur à celui que connaissait le fumeur avant l'arrêt du tabac. L'effet anti-stress du tabac est donc une illusion.

A partir de combien de cigarettes par jour mon tabagisme est-il un problème ?

Il n'y a pas de seuil au-dessous duquel fumer présenterait peu de risque. Même une cigarette par jour présente un danger pour la santé. Comble d'injustice, il est bien établi que la simple exposition répétée à la fumée des autres est toxique, même si on ne fume pas soi-même. C'est ce qu'on appelle le tabagisme passif.



Le cannabis ?

Bien que ce soit moins fréquent que pour le tabac, le cannabis peut induire une dépendance, avec ses composantes psychiques (désir de consommer, pour le plaisir, ou pour apaiser un mal-être). Dans les formes les plus sévères, il peut y avoir des manifestations de manque, marquées essentiellement par une irritabilité (mauvais caractère), une anxiété, et des troubles du sommeil.

La toxicité du cannabis est moins bien documentée, mais semble aussi forte que celle du tabac, d'autant plus que le tabac est presque toujours utilisé comme « véhicule ». C'est pourquoi, il est difficile de s'engager dans l'arrêt du tabac, tout en gardant une consommation de cannabis, même occasionnelle, puisque c'est autant d'occasions de fumer du tabac au passage.

Vous n'arrivez pas à envisager d'abandonner la consommation de cannabis à l'occasion de l'arrêt du tabac ? C'est l'opportunité de vous interroger sur votre relation au cannabis. Etes-vous certaine de ne pas être devenue dépendante ? La dépendance au cannabis n'est pas synonyme de consommation quotidienne.

La bonne nouvelle ?

Les effets de l'arrêt du tabac sur la santé sont spectaculaires.

Les effets de l'arrêt du tabac sont spectaculaires.

Par exemple, un an après l'arrêt, le risque d'infarctus du myocarde diminue de moitié.

Au bout de 5 ans, le risque de cancer du poumon diminue de près de la moitié.

Au bout de 10 à 15 ans, l'espérance de vie est devenue identique à celle des personnes n'ayant jamais fumé.



11

... Optimiser ses chances de grossesse

quelques pistes pour arrêter de fumer...

Renforcez votre motivation

C'est une des meilleures clés du succès. La motivation, ce n'est pas quelque chose qu'on a ou qu'on n'a pas. La motivation peut changer rapidement, dans un sens comme dans l'autre.

Quelques trucs à savoir sur la motivation

- La motivation est plus forte quand on envisage d'arrêter de fumer pour soi, plutôt que pour les autres. Pensez aux bénéfices immédiats (aspect physique, sensations retrouvées, amélioration de l'image de soi, amélioration de la fertilité), mais également aux bénéfices à plus long terme (économies, exemple donné aux enfants, réduction des risques de maladies cardiovasculaires, de cancers...).
- La motivation dépend également de votre confiance en vous. Pensez aux défis que vous avez relevés dans votre vie. Aux difficultés que vous avez surmontées. Aux succès que vous avez connus, grands ou petits.
- Le succès entraîne le succès. Si arrêter de fumer d'un coup vous paraît une entreprise trop ambitieuse, fixez-vous un objectif plus modeste dans un premier temps. Par exemple, ne plus fumer dans la cuisine, dans la voiture, dans la maison... Ou réduire la consommation de moitié.
- Parlez autour de vous de votre désir d'arrêter de fumer. Plus vous en parlez à des personnes différentes, plus vous renforcez votre engagement.
- Parlez-en à votre médecin. Evidemment.

Finis d'hésiter, lancez-vous !

Arrêter de fumer, c'est un apprentissage. Connaître les pièges, résister à la tentation « d'en griller une », ça s'apprend. C'est pourquoi, une tentative apporte toujours un bénéfice, même si elle se solde par une reprise de la cigarette.

Choisissez une date d'arrêt : « Allez, le 1^{er} janvier, j'arrête ! »

12



Et pourquoi pas le premier du mois prochain ? Ou samedi, au début du prochain week-end ?

Attention à ne pas toujours repousser la décision qui pourrait ne pas venir, ou venir trop tard. Et puis, que risquez-vous ? De ne pas y arriver ? Est-ce si grave ? Ne vaut-il pas mieux avoir essayé que n'avoir rien tenté ?

Faites-vous aider

Il existe une large palette de traitements pour aider à l'arrêt du tabac. Faites-vous aider par votre médecin et votre pharmacien, qui pourront vous guider dans le choix de celui qui sera le plus adapté pour vous. Profitez de ne pas être encore enceinte pour bénéficier librement de ces traitements, qui sont des aides potentiellement efficaces, dont il serait dommage de vous priver. Pour un conseil personnalisé, vous pouvez aussi téléphoner à Tabac-Info-Service, et bénéficier du support de tabacologues compétents. Il suffit de composer le 39 89 (0,15 €/min). Ce n'est pas compliqué.

Votre compagnon fume ? Encouragez-le à s'arrêter avec vous

Plusieurs raisons pour cela :

- Vous l'aimez, vous voulez le conserver longtemps en bonne santé.
- Il est beaucoup plus facile d'arrêter de fumer s'il n'y a plus d'autres fumeurs à la maison.
- Son tabagisme est, autant que le vôtre, un obstacle à votre projet d'enfant.



13

... Optimiser ses chances de grossesse

pour aller plus loin...

Le point sur ma situation

Date de remise du livret :

Moi

Nombre de cigarettes/jour

Nombre d'années de tabagisme

Mon engagement :

14



Le point sur la situation de mon conjoint

Mon conjoint

Nombre de cigarettes/jour

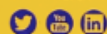
Nombre d'années de tabagisme

L'engagement de mon conjoint :

| |
|--|
| |
|--|

15

Merck
www.merck.fr



Information médicale/Pharmacovigilance :
0 800 888 024 (Service & appel gratuits)
E-mail : infoqualit@merckgroup.com
Merck Serono s.a.s.
37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon

2054 - 3348200001 - Octobre 2016

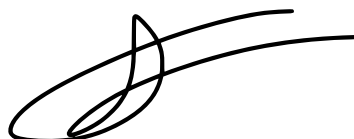
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **ET TALII Mariam**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU OU DES DIRECTEUR(S) DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21402139


N° Thèse : 88

Nom et Prénom : ET TALII Mariam

Sujet : Impact du tabac et du cannabis sur la fertilité du couple, place du conseil officinal.

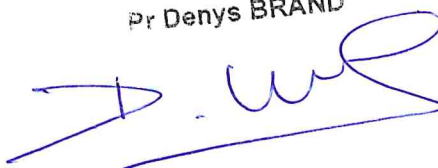
Tours, le : 25/11/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :


Pr Fabrice GUERIN
Médecine et Biologie de la Reproduction
Centre Oligospermie-Infertilité
C.H.U. de Tours
Président du Comité de Bioéthique

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND


Vu et Transmis :
Le Doyen

| | |
|--|-------------|
| NOM, PRÉNOM de l'étudiant : ET TALII Mariam | N°88 |
| <p style="text-align: center;">TITRE DE LA THÈSE</p> <p>Impact du tabac et du cannabis sur la fertilité du couple, place du conseil officinal.</p> | |
| <p style="text-align: center;">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>L'infertilité est un problème majeur de santé publique : peu de moyens sont mis en place pour prévenir cette maladie, pourtant, elle touche 3,3 millions de personnes en France. Selon l'Inserm, 15 à 25% des couples ne parviennent pas à concevoir après 12 mois de rapports sexuels complets, réguliers et sans contraception. Après 2 ans d'essais, ces chiffres tombent à 8-11%. Selon Ameli, un couple sur sept consulte pour une baisse de fertilité au cours de sa vie et un couple sur dix est traité pour infertilité.</p> <p>En France, alors que la nocivité du tabac et du cannabis sur la santé de l'homme et de la femme et les bénéfices de leur arrêt sont bien établis, leurs méfaits sur la fertilité demeurent malheureusement peu connus ou méconnus.</p> <p>De plus en plus d'hommes et surtout de femmes, souffrant d'infertilité, se dirigent vers le pharmacien d'officine, en quête de conseils et de solutions pour augmenter leurs chances de concevoir un enfant. Il est possible que ces patients soient consommateurs de tabac et/ou de cannabis, et qu'ils ignorent que cela peut être la cause de leur infertilité. Le pharmacien d'officine occupe ainsi une place très importante dans le parcours de soins puisqu'il s'agit d'un acteur de santé de première ligne.</p> <p>Ce travail a pour but de renforcer l'intervention du pharmacien auprès des couples infertiles, consommateurs de tabac et/ou de cannabis. En ayant des connaissances solides sur l'impact du tabac et du cannabis sur la fertilité de l'homme et de la femme, le pharmacien pourra mieux renseigner ces couples, les conseiller et les aider à mettre en place des plans d'action dans le but de maximiser leur chance de conception. Lorsque cela est nécessaire, il saura également vers quel(s) professionnel(s) de la santé les référer.</p> | |
| <p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Pharmacien d'officine, tabac, cannabis, infertilité masculine, infertilité féminine, couple infertile, conseils officinaux, assistance médicale à la procréation.</p> | |
| <p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Pr Karine MAHEO</p> <p>MEMBRES : Pr Fabrice GUERIF, M. Omar ALWAN</p> | |
| <p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 25 novembre 2022, à la Faculté de Pharmacie de Tours.</p> | |