

La contraception masculine

La contraception masculine doit inhiber la spermatogenèse, ou rendre les spermatozoïdes incapables de féconder tout en laissant intacts la libido et les caractères sexuels secondaires. Son mécanisme d'action au niveau hypothalamo-hypophysaire est d'inhiber la sécrétion de FSH (*follicle stimulating hormone*) et de LH (*luteinizing hormone*), hormones nécessaires à l'accomplissement de la spermatogenèse. Cet objectif est atteint dans un nombre limité de cas (60 %), par l'utilisation d'androgènes. L'association à ce traitement d'agonistes de la GnRH est peu efficace ; en revanche, l'association d'antagonistes de la GnRH semble efficace. Les inconvénients majeurs des traitements étudiés sont la longueur du délai entre le début du traitement et son efficacité, la longue latence de la réversibilité à l'arrêt du traitement et la nécessaire prise d'androgènes. La recherche des produits actifs au niveau testiculaire, permettant l'arrêt de la maturation spermatique ou la destruction des spermatozoïdes n'a pas abouti à l'identification de composés dépourvus d'une toxicité inacceptable. La contraception masculine est encore loin de satisfaire aux qualités requises pour une bonne contraception : l'efficacité, la réversibilité, l'absence d'effets secondaires et le faible coût.

Sophie Christin-Maitre
Jean-François Guérin
Philippe Bouchard

Depuis trois décennies, de nombreux groupes de recherche s'intéressent à la contraception masculine. Cependant, il n'existe toujours pas à l'heure actuelle de contraception masculine efficace (*figure 1*), facile à utiliser, peu coûteuse et dépourvue d'effets secondaires. En effet, la vasectomie, largement utilisée aux États-Unis, n'est que médiocrement réversible et le préservatif, même s'il protège des maladies sexuellement transmissibles possède un indice de Pearl* inférieur à celui de la pilule. De plus, malgré la protection pour les maladies sexuellement transmissibles qu'il procure, le préservatif est encore mal accepté par beaucoup d'hommes. Après les

mythes de l'inhibine et du gossypol, l'efficacité inconstante des stéroïdes et l'espoir déçu suscité par les agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH semblent actuellement les molécules les plus proches du succès. Cependant, la physiologie de la spermatogenèse n'est que partiellement élucidée, ce qui explique, en grande partie, la lenteur de l'essor de la contraception masculine. Par ailleurs, le degré de suppression de la spermatogenèse suffisant pour une contraception efficace ne fait toujours pas l'objet d'un consensus international. Enfin, l'évaluation de la confiance des femmes envers une contraception masculine reste à préciser, dès lors qu'un procédé efficace aura été mis au point. Cette revue tente d'exposer l'état des connaissances sur la contraception masculine en dehors de l'utilisation du

ADRESSE

S. Christin-Maitre : *chef de clinique-assistante des hôpitaux*. P. Bouchard : *professeur des universités, chef du service d'endocrinologie*. Hôpital Saint-Antoine, 184, faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France. J.F. Guérin : *professeur des universités*. Laboratoire de biologie de la reproduction, université Claude-Bernard, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France.

* *Indice de Pearl* : nombre de grossesses par 100 années.femmes.

RÉFÉRENCES

- Heller CG, Clermont Y. Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent Prog Horm Res* 1964; 20: 545-52.
- Sprengel R, Braun T, Nikolics K, Segaloff DL, Seeburg PH. The testicular receptor for FSH: structure and functional expression of cloned cDNA. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 525-30.
- Mc Farland KC, Sprengel R, Pgilips HS, Köhler M, Rosembliit N, Nikolics, Segaloff DJ, Seeburg PH. LH/CG receptor: an unusual member of the G protein-coupled receptor family *Science* 1989; 245: 494-9.
- Weinbauer GF, Nieschlag E. Hormonal control of spermatogenesis. In: de Kretser D, ed. *Molecular biology of the male reproductive system*. San Diego: Academic Press Inc, 1993: 99-142.
- Chemes HE, Pasqualini T, Rivarola MA, Bergada C. Is testosterone involved in the initiation of spermatogenesis in humans? A clinicopathological presentation and physiological considerations in four patients with Leydig cell tumors of the testis or secondary Leydig cell hyperplasia. *Int J Androl* 1982; 5: 229-45.
- MacLeod J. The effect of urinary gonadotropin following hypophysectomy and in hypogonadotropic eunuchoidism. In: Rosenberg E, Paulsen CA, eds. *The human testis*. New York: Plenum Press, 1970: 577-90.
- Schaison G, Young J, Pholsena M, Nahoul K, Couzinet B. Failure of combined FSH-testosterone administration to initiate and/or maintain spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1545-9.
- Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherrins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1144-51.
- Matsumoto AM, Paulsen A, Bremner WJ. Stimulation of sperm production by human LH in gonadotropin-suppressed normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 55: 882-7.
- Matsumoto AM, Karpas AE, Paulsen CA, Bremner WJ. Reinitiation of sperm production in gonadotropin-suppressed normal men by administration of FSH. *J Clin Invest* 1983; 72: 1005-13.
- Pescovitz OH, Srivastava CH, Breyer PR, Monts BA. Paracrine control of spermatogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 126-31.

condom. Il reste établi que le préservatif masculin, utilisé depuis le XVI^e siècle, demeure le moyen de contraception masculine le plus utilisé, et même la méthode contraceptive dominante dans certains pays comme le Japon.

Physiologie de la spermatogenèse

La spermatogenèse implique la maturation de cellules souches ou spermatogonies de type A en spermatozoïdes. Ce processus dure environ 74 jours [1]. Il se déroule schématiquement en quatre phases: la phase de multiplication des spermatogonies, la phase méiotique concernant les spermatocytes, la spermiogenèse où les

spermatides se différencient en spermatozoïdes, et enfin la spermiation où les spermatozoïdes sont libérés dans la lumière des tubes séminifères.

FSH et LH

La FSH (*follicle stimulating hormone*) et la testostérone intratesticulaire, soumise elle-même à l'influence de la LH (*luteinizing hormone*), sont les principaux régulateurs de la spermatogenèse. Leur action peut être schématiquement divisée en deux axes: l'axe «FSH-cellules de Sertoli» et l'axe «LH-cellules de Leydig». La FSH se lie à ses récepteurs membranaires sur les cellules de Sertoli [2], stimule des synthèses protéiques dont les ef-

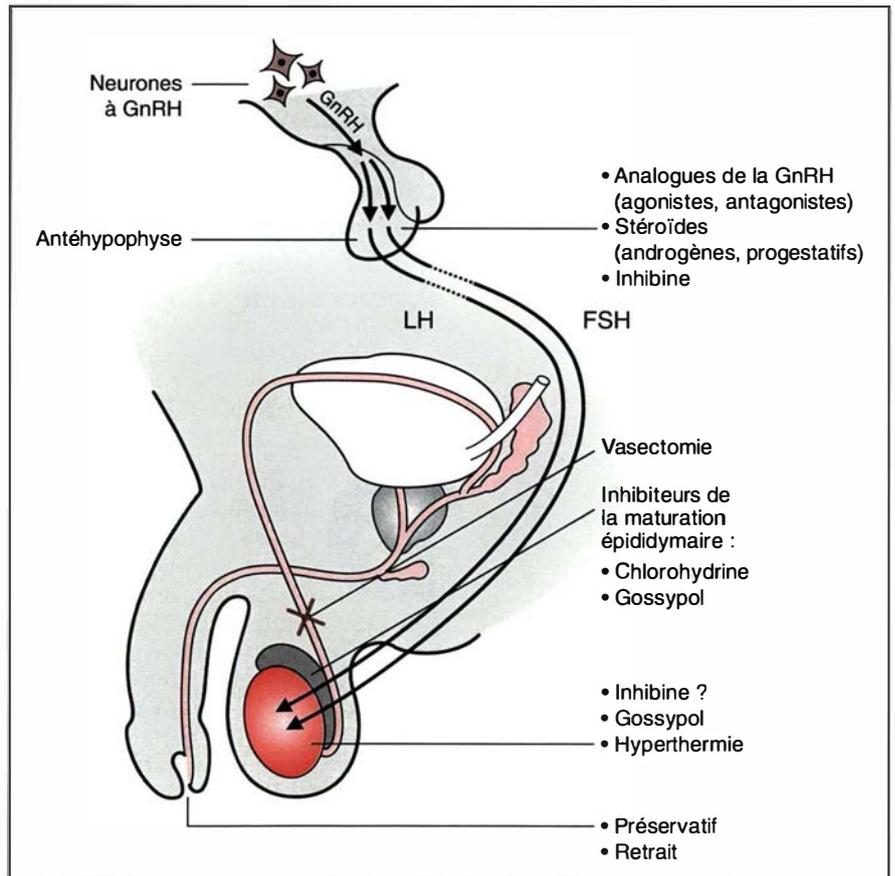


Figure 1. Cibles potentielles d'un contraceptif masculin. La contraception hormonale repose sur l'inhibition gonadotrope (agonistes et antagonistes de la GnRH, androgènes et progestatifs). La contraception au niveau testiculaire nécessite l'usage de molécules ayant un site d'action spécifique tout en respectant les cellules de Leydig: seule l'hyperthermie modérée semble sans effet secondaire. La recherche d'inhibiteurs de la fonction épидидymaire est encore balbutiante. Enfin, la vasectomie, interrompant la continuité des canaux déférents est plus une méthode de stérilisation que de contraception.

fets vont s'exercer sur la différenciation de la lignée germinale. Il n'est pas exclu que la FSH puisse agir directement sur les spermatogonies. La LH se lie à la membrane des cellules de Leydig [3] dans le compartiment interstitiel et stimule la sécrétion de la testostérone par ces cellules. Ces deux axes ont des parties communes : d'une part, la GnRH hypothalamique qui contrôle LH et FSH, d'autre part, la testostérone intratesticulaire qui sert de communication entre le secteur endocrine et les tubes séminifères (pour une revue générale, voir [4]). Les cellules de Sertoli ainsi que les cellules myoïdes possèdent des récepteurs des androgènes. L'action des androgènes sur le génome sertolien serait donc à la fois directe et indirecte, relayée par les cellules myoïdes. Il est, en outre, vraisemblable que les deux hormones règlent leurs récepteurs ainsi que les récepteurs de l'autre hormone [4].

La cellule de Sertoli contrôle totalement la spermatogenèse. Il faut en effet faire intervenir la notion de barrière sertolienne, qui constitue un élément essentiel des barrières hémotesticulaires. Cette barrière sertolienne permet de distinguer deux compartiments : le compartiment basal, qui intéresse les spermatogonies et les spermatocytes I jusqu'au stade préleptotène (phase préméiotique), et dans lequel les dispositifs de jonction entre cellules de Sertoli sont perméables ; le compartiment juxtaluminal, qui concerne les spermatocytes I depuis le stade leptotène, les spermatocytes II et les spermatides (phases de méiose et de spermiogenèse). Des dispositifs de jonctions particuliers permettent à la barrière sertolienne de contrôler sélectivement les échanges entre les cellules germinales et le sang (voir les articles de B. Jégou *et al.* et R.M. Pelletier, p. 519 et 605 de ce numéro).

Chez le rat, la physiologie de la spermatogenèse est assez bien élucidée : elle implique l'action synergique de la testostérone intratesticulaire (dépendante de LH) et de la FSH. Il a été ainsi démontré que l'administration isolée de testostérone pouvait initier la spermatogenèse chez des rats immatures hypophysectomisés. Pendant longtemps il a été suggéré que la testostérone et la FSH avaient

des rôles spécifiques. Les travaux les plus récents suggèrent, au contraire, que la testostérone et la FSH, administrés isolément, peuvent stimuler la totalité du processus de la spermatogenèse [4]. En outre, la sensibilité à ces deux hormones varie avec les phases de la spermatogenèse, expliquant les résultats contradictoires obtenus dans la littérature, où l'administration isolée de testostérone ou de FSH ne peut induire une spermatogenèse normale.

Chez le singe, les études de Nieschlag ont montré que la testostérone initie la spermatogenèse, qu'elle est capable de la maintenir et même de la restaurer [4] après hypophysectomie ou suppression gonadotrope. Comme chez le rat, la testostérone et la FSH stimulent, en fait, la totalité du processus spermatogénétique ; toutefois, ces deux hormones sont beaucoup moins efficaces sur la remise en route de la spermatogenèse que sur son maintien. Cela est à la base de l'administration retardée de la substitution androgénique au cours de la suppression gonadotrope par analogues de la GnRH.

Dans l'espèce humaine, les rôles respectifs de la testostérone, de la LH et de la FSH sur la spermatogenèse sont peu clairs. Les enfants prépubères qui présentent un syndrome de testotoxicose [5] ou des tumeurs de cellules de Leydig développent une certaine spermatogenèse. Ces exemples confirment le rôle important de la concentration de testostérone intratesticulaire dans le développement des spermatozoïdes. Cependant, chez l'homme présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique, un traitement par de la testostérone seule n'induit pas de spermatogenèse [6]. Cet échec pourrait être dû à une concentration de testostérone intratesticulaire trop faible aux doses thérapeutiques de testostérone utilisées. De plus, Schaison *et al.* ont démontré récemment qu'un traitement de 24 mois associant de l'éthandate de testostérone par injections intramusculaires hebdomadaires (250 mg) et de la FSH n'induit pas de spermatogenèse chez des patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope [7]. Ce traitement ne parvient pas, par ailleurs, à maintenir une spermatogenèse chez les patients prétraités par hMG (*human menopausal*

gonadotropin). Ces résultats suggèrent que la testostérone exogène est incapable, pour induire une spermatogenèse chez les patients porteurs d'un hypogonadisme hypogonadotrophique, de remplacer la LH et la testostérone intratesticulaire. Encore une fois, il est vraisemblable que le redémarrage de la spermatogenèse est un processus plus complexe que son maintien, notamment parce que la déplétion en cellules germinales modifie considérablement le fonctionnement des cellules de Sertoli.

Un traitement par la gonadotrophine chorionique humaine (hGC) seule, qui lie le même récepteur membranaire que la LH, peut induire une spermatogenèse chez des hommes présentant une forme partielle d'hypogonadisme hypogonadotrophique [8]. Cette efficacité du traitement par l'hGC peut probablement s'expliquer par la persistance de faibles concentrations de FSH chez ces patients porteurs de déficits partiels. De plus, un traitement par l'hGC ou la LH purifiée est capable de restaurer partiellement une spermatogenèse chez des hommes normaux [9] chez qui les gonadotrophines et la production de spermatozoïdes sont inhibées par un traitement androgénique à forte dose (200 mg/semaine). Dans cette étude, la dose d'hGC utilisée engendre des concentrations de LH active six fois supérieures aux concentrations des sujets témoins. La spermatogenèse peut donc être remise en route par la LH, malgré les concentrations basses de FSH. Paradoxalement, le même groupe a démontré que l'administration de FSH seule pouvait stimuler la spermatogenèse chez des hommes ayant des concentrations de LH effondrées par un traitement androgénique à fortes doses [10]. Cependant, dans toutes ces études, l'administration isolée de LH ou de FSH ne peut restaurer entièrement une spermatogenèse qualitativement et quantitativement normale.

En conclusion, le rôle de la testostérone exogène est donc différent de celui de la LH ou de l'hGC sur la spermatogenèse dans l'espèce humaine. En outre, l'association des deux gonadotrophines, FSH et LH, semble nécessaire à l'obtention d'une spermatogenèse quantitativement et qualitativement normale.

Autres facteurs

Trois molécules, hormis la FSH et la testostérone, ont été désignées comme acteurs dans la régulation de la spermatogenèse (voir [11] pour revue). Ce sont : la vitamine A, le proto-oncogène nucléaire *c-Fos* et le facteur de croissance appelé SCF (*stem cell factor*). En effet, des rats soumis à un régime dépourvu de vitamine A présentent des altérations de la maturation des spermatozoïdes avec un arrêt au stade préleptotène. Par ailleurs, les souris transgéniques qui présentent une délétion homozygote du gène *c-fos* survivent et grandissent normalement jusqu'à 11 jours de vie mais leurs testicules sont petits et leur gamétogenèse anormale. Les spermatogonies de ces souris ne franchissent pas le stade de la méiose. *c-Fos* se lie à Jun et cet hétérodimère se lie à l'ADN au niveau des sites AP-1 et règle ainsi l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes [12]. Ce modèle de souris transgéniques délétées du gène *c-fos* démontre que la spermatogenèse est dépendante de l'expression normale de *c-fos*. SCF a été d'abord décrit comme un facteur de croissance des cellules hématopoïétiques. Il est le ligand du récepteur *c-Kit*, récepteur transmembranaire de la famille des tyrosine kinases. Les souris transgéniques délétées du *locus* codant pour le SCF sont déficitaires en mélanocytes, en cellules hématopoïétiques et en cellules germinales. Des mutations du facteur de croissance SCF ou de son récepteur *c-Kit* engendrent des altérations de la migration des cellules germinales et de la spermatogenèse. De plus, l'administration d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur *c-Kit* induit une déplétion du testicule en spermatogonies de type A chez l'adulte et bloque la différenciation des spermatogonies des souris prépubères. SCF et son récepteur jouent donc un rôle dans la spermatogenèse. D'autres systèmes de régulation paracrine et autocrine interviennent, comme cela est décrit dans l'article de B. Jégou *et al.* (p. 519 de ce numéro). C'est, en particulier, le cas des opiacés endogènes, de la vasopressine et de l'ocytocine, du TGF α , du TGF β , de l'IGF1 et des protéines de liaison de l'IGF1. Leurs rôles respectifs sont encore très mal élucidés. Il faut insis-

ter sur une protéine produite et sécrétée par les cellules péricubulaires appelées P-Mod-S (*peritubular factors that modulate Sertoli cell function*) (voir l'article de G. Verhoeven et E. Hoenen, p. 601 de ce numéro). Ces protéines sont androgénodépendantes et seraient impliquées dans la sécrétion de la transferrine, de l'inhibine et de l'ABP (*androgen binding protein*). Enfin, la vasopressine, l'EGF et l'interleukine 1 auraient un rôle régulateur sur la sécrétion de testostérone par la cellule de Leydig. Au total, de nombreux systèmes endocrines, paracrines et autocrines interviennent dans la spermatogenèse. Cependant, les relations entre les cellules de Sertoli, les cellules germinales et les cellules myoïdes péricubulaires sont encore mal connues. L'inhibine est un facteur gonadique non stéroïdien dont le rôle en physiologie de la reproduction masculine soulève encore de nombreuses questions (voir [13] pour revue générale et l'article de N. Josso et R. Rey, p. 537 de ce numéro). Cette glycoprotéine de 32 kDa est un hétérodimère de deux sous-unités : α et β A (inhibine A) ou α et β B (inhibine B). L'inhibine est sécrétée par les cellules de Sertoli et circule dans le plasma. Sa découverte remonte à 1932 lorsque McCullagh a isolé un facteur gonadique, différent des stéroïdes, susceptible d'inhiber la FSH hypophysaire chez le rat. Ce n'est qu'en 1984 que la molécule fut purifiée puis les gènes des sous-unités clonés. Parallèlement, un facteur stimulant la sécrétion de la FSH était identifié. Il est formé de l'association de deux sous-unités β et se nomme activine (β A- β A ou β A- β B). Dans l'espèce humaine, les effets de l'inhibine sont controversés. Chez l'homme âgé, les concentrations d'inhibine, mesurées par le dosage radio-immunologique mis au point par le groupe de De Kretser en Australie, sont bas, avec des concentrations de FSH élevées. Chez les hommes atteints du syndrome de Klinefelter, les concentrations d'inhibine sont soit basses, soit normales, soit élevées, malgré d'importantes perturbations du spermogramme. Il ne semble donc pas exister de corrélation entre les concentrations d'inhibine et les concentrations de FSH ni entre les concentrations d'inhibine

RÉFÉRENCES

12. Kerppola TK, Curran T. Fos-Jun heterodimers and Jun homodimers bend DNA in opposite orientations; implications for transcription factor cooperativity. *Cell* 1991; 66: 317-26.
13. Robertson DM, Risbridger GP, De Kretser DM. The physiology of testicular inhibin and related proteins. In: De Kretser DM, ed. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*, vol. 6. *The testes*. London: Baillière-Tindall, 1992: 355-72.
14. Groome N, O'Brien M. Immunoassays for inhibin and its subunits: further applications of the synthetic peptide approach. *J Immunol Methods* 1993; 165:167-76.
15. Lambert-Messalian GM, Hall JE, Sluss PM, Taylor AE, Martin KA, Groome NP, Crowley WF, Schneyer AL. Relatively low dimeric inhibin circulate in men and women with polycystic ovarian syndrome using a specific two-site enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 45-50.
16. Barfield A, Melo J, Coutinho E. Pregnancies associated with sperm concentrations below 10 million/ml in clinical studies of a potential male contraceptive method, depot medroxy progesterone acetate and testosterone esters. *Contraception* 1979; 20: 121-7.
17. WHO task force on methods for the regulation of male fertility. Contraceptive efficacy of testosterone induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990; 336: 955-9.
18. Matsumoto AM. Is high-dosage testosterone an effective male contraceptive? *Fertil Steril* 1988; 50: 324.
19. Friedl KE, Hannan CJ, Jones RE, Plymate SR. High density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism* 1990; 39: 69-74.
20. Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ. Metabolic and behavioral effects of high-dose exogenous testosterone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 561-7.
21. Anderson RA, Bancroft J, Wu FCW. The effects of exogenous testosterone on sexual safety and mood in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1503-7.
22. Swerdloff RS, Wang C, Kandeel FR. Male contraception: 1988 and beyond. In: Burger H, De Kretser D, eds. *The testis*. New York: Raven Press, 1989: 547-68.
23. Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of LH, FSH and sperm production. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 282.

et la spermatogenèse. De plus, une étude récente utilisant un nouveau dosage dimérique par technique ELISA [14] a mis en évidence des concentrations d'inhibine dimérique très basses, d'une part, chez les hommes normaux et, d'autre part, chez les patients présentant un syndrome de Klinefelter ou un hypogonadisme hypogonadotrophique [15]. Si l'inhibine paraissait une molécule prometteuse par son pouvoir d'inhibition de la FSH, elle ne semble pas posséder d'activité anti-FSH chez l'homme. Son rôle en physiologie semble être plutôt de moduler la prolifération des cellules gonadiques. L'inhibine ne possède donc plus d'avenir en contraception masculine à moins qu'un rôle intratesticulaire important de l'inhibine ne soit mis en évidence.

La contraception hormonale

Le principe de la contraception hormonale est fondé sur le fait que les patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope sont azoospermiques et donc stériles. Le principal objectif de la contraception hormonale masculine est donc l'inhibition gonadotrope associée à une supplémentation androgénique, cette dernière étant évidemment indispensable pour le maintien de la libido, de la vie sexuelle, et des caractères sexuels secondaires. L'inhibition gonadotrope peut être réalisée, soit par des androgènes seuls à fortes doses, soit par l'association d'un androgène à des molécules antigonadotropes. Ces schémas thérapeutiques devraient ainsi permettre l'obtention d'une azoospermie avec une fonction sexuelle normale. Cependant, une azoospermie totale n'est peut-être pas nécessaire pour assurer une contraception efficace. Si Barfield *et al.* préconisent une azoospermie totale [16], l'étude de contraception masculine par de fortes doses d'androgènes réalisée par le groupe spécialisé de l'OMS, HRP (*Special programme of research, development and research training in human reproduction*, OMS, Genève) [17] suggère qu'une oligospermie inférieure à 3 millions de spermatozoïdes par millilitre est suffisante pour assurer une contraception efficace. En effet, une seule grossesse est survenue dans cette étude

de lors des 1486 mois d'exposition chez les couples traités par de l'énanthate de testostérone. Le nombre de spermatozoïdes chez les hommes traités était inférieur ou égal à 3 millions de spermatozoïdes par millilitre. La concentration maximale de spermatozoïdes tolérée pour une contraception efficace n'est donc pas encore définie selon un consensus international. L'azoospermie doit pour l'instant être l'objectif thérapeutique à atteindre.

L'inconvénient majeur de la contraception hormonale chez l'homme est la longueur de son délai d'action. En effet, il est d'environ 3 mois puisque la durée de la spermatogenèse est de 74 jours.

Historiquement, plusieurs molécules à visée antigonadotrope ont été utilisées. L'essai de l'inhibine qui paraissait très prometteuse pour inhiber la FSH et donc la spermatogenèse a rapidement été un échec. Les anticorps anti-GnRH ou anti-FSH ont été totalement inefficaces à ce jour dans l'induction d'une azoospermie.

Le premier type de contraception hormonale utilisée avec efficacité a été le traitement androgénique, puis sont venus les progestatifs seuls ou en association avec les androgènes, les agonistes de la GnRH et enfin les antagonistes de la GnRH en association avec différents traitements androgéniques.

Androgènes seuls

En théorie, le traitement par les androgènes (*figure 2*) possède l'avantage de supprimer les gonadotrophines et donc la spermatogenèse, et de servir d'androgénothérapie substitutive.

Bien que, comme nous l'avons vu précédemment, le rôle de la testostérone dans la spermatogenèse soit encore mal défini chez l'homme, et que le degré d'inhibition des gonadotrophines obtenu soit variable, les androgènes sont incontestablement efficaces sur la suppression de la spermatogenèse.

- L'énanthate de testostérone (ET) a été administré à la dose de 200 mg par semaine, pendant 6 mois [18]. Quatre-vingt-cinq pour cent des patients traités présentent une concentration de spermatozoïdes inférieure à 10 millions par millilitre, mais l'azoospermie n'est acquise que chez 35 % à 60 % des patients. Ces résultats

sont obtenus après 7 à 20 semaines de traitement. Une autre étude, financée par HRP dans dix centres répartis dans sept pays, a évalué l'effet de l'administration de 200 mg d'ET par semaine, non seulement sur le spermogramme mais aussi sur la fécondité des couples traités. Comme nous l'avons cité précédemment, une seule grossesse est survenue pendant la durée de l'étude. Ce pourcentage de grossesse est inférieur à celui obtenu lors d'une contraception orale féminine [17]. Cette étude a révélé, par ailleurs, une grande disparité ethnique dans l'efficacité de ce mode de contraception. En effet, les Asiatiques, et surtout les Chinois ou les Indonésiens, ont présenté un pourcentage d'azoospermie beaucoup plus élevé que les Caucasiens (90 % contre 25 % à 70 % respectivement).

Les effets secondaires de ce traitement androgénique sont: une prise de poids transitoire, l'apparition d'acné, une légère polyglobulie, l'apparition d'une gynécomastie. La réduction de volume des testicules est, quant à elle, une conséquence inévitable d'une contraception efficace. Ce traitement pourrait entraîner, en outre, une augmentation de la taille de la prostate, encore que ce point n'ait pas été documenté dans la littérature. Ainsi, la crainte qu'il constitue un facteur aggravant pour la symptomatologie prostatique est-elle, dans l'état actuel des connaissances, infondée. L'ET par voie intramusculaire n'engendre pas de perturbations du bilan hépatique ni de la glycémie [19]. Une étude du groupe de W.J. Bremner a cependant récemment mis en évidence une diminution de la concentration d'HDL-cholestérol et une diminution significative de la calcémie avec élévation de l'hormone parathyroïdienne, lors d'un traitement par 200 mg d'énanthate de testostérone par semaine pendant 20 semaines [20]. Il n'existe pas de modification de l'humeur ni de l'agressivité des hommes normaux traités par des injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone malgré les concentrations de testostérone plasmatique supraphysiologiques [21]. Si la libido est légèrement accrue chez ces hommes, le nombre de rapports sexuels n'est cependant pas modifié.

RÉFÉRENCES

24. Nieschlag E, Hoogen H, Bök M, Schuster H, Wickings EJ. Clinical trial with testosterone undecanoate for male infertility control. *Contraception* 1978; 18: 607-14.

25. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 175: 1326-32.

26. Knuth UA, Behre H, Belkien L, Bents H, Nieschlag E. Clinical trial of 19-nortestosterone hexyloxyphenylpropionate Anadur for male fertility regulation. *Fertil Steril* 1985; 44: 814-21.

27. Wu FCW, Aitken RJ. Suppression of sperm function by medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate in steroid male contraception. *Fertil Steril* 1989; 51: 691-8.

28. Christensen RB, Paulsen CA, Matsumoto AM. Levonorgestrel plus testosterone as a potential male contraceptive. *Clin Res* 1994; 42: 1 (abstr).

29. Soufir JC, Jouannet P, Marson J, Soumah A. Reversible inhibition of sperm production and gonadotropin secretion in men following combined oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone treatment. *Acta Endocrinol (Stockh)* 1983; 102: 625-32.

30. Guérin JF, Rollet J. Inhibition of spermatogenesis in men using various combinations of oral progestagens and percutaneous or oral androgens. *Int J Androl* 1988; 11: 187-9.

31. Nieschlag E, Behre HM, Weinbauer GF. Hormonal male contraception: a real chance? In: *Spermatogenesis-fertilization-contraception. Molecular, cellular and endocrine events in male reproduction*. Berlin: Springer-Verlag, 1992: 477-501.

32. Behre HM, Nashan D, Hubert W, Nieschlag E. Depot gonadotropin-releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 84-90.

33. Pavlou SN, Dahl KD, Wakefield G, Rivier J, Vale W, Hsueh AJW, Lindner J. Maintenance of the ratio of bioactive to immunoreactive follicle-stimulating hormone in normal men during chronic LHRH agonist administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1005-9.

34. Bremner WJ, Bagatell CJ, Steiner RA. Gonadotropin-releasing hormone antagonist plus testosterone: a potential male contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 465-9.

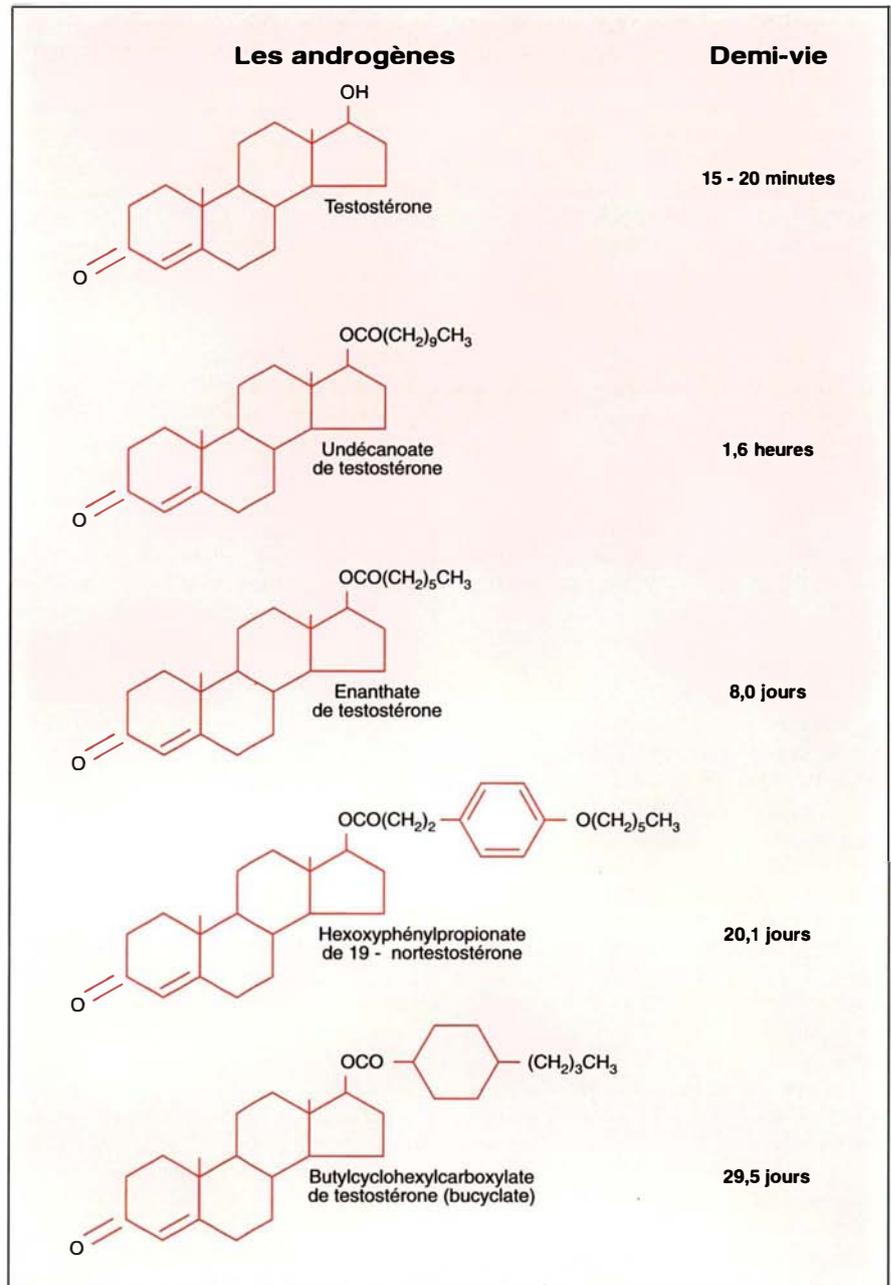


Figure 2. **Les androgènes.** Le traitement par les androgènes supprime les gonadotrophines et donc la spermatogenèse et sert d'androgénothérapie substitutive. L'androgène idéal devrait être plus efficace que la testostérone, ne pas subir de réduction en 5 α dans la prostate et avoir une durée de vie plus longue. (D'après Nieschlag et al. [31]).

A l'arrêt du traitement androgénique, les concentrations de gonadotrophines et les caractéristiques du sperme retrouvent, chez tous les patients, les valeurs antérieures au traitement par les stéroïdes. La durée moyennée de la phase de récupération du spermogramme est de 3,7 mois [17].

- Pour alléger le traitement, les injections d'ET ont été pratiquées toutes les deux semaines. Ce schéma n'est pas efficace car il est susceptible d'entraîner une élévation secondaire du nombre de spermatozoïdes. De même, des injections hebdomadaires suivies d'injections mensuelles lors d'une deuxième phase sont inefficaces [22]. En effet, lors de l'espace-ment des injections, le nombre de spermatozoïdes augmente.

- Dans une étude plus récente, de fortes doses d'ET (300 mg par semaine pendant 6 mois) ont été utilisées [23]. Cependant, le pourcentage d'azoospermie obtenu (60 %) n'est pas supérieur au pourcentage obtenu avec des doses plus faibles d'ET, bien que les concentrations plasmatiques de testostérone soient supraphysiologiques.

- Les androgènes par voie orale ont été utilisés à but contraceptif. Le plus intéressant est représenté actuellement par l'undécanoate de testostérone (UT), dont l'absorption s'effectue principalement par voie lymphatique. Cependant, l'administration à la dose de 240 mg en trois prises pendant 10 à 12 semaines n'induit pas d'azoospermie [24]. Cet échec est probablement dû à la courte demi-vie de la molécule et à son faible effet suppresseur des gonadotrophines.

- Des implants intra-abdominaux de testostérone induisent une azoospermie chez seulement 55 % des hommes traités [25]. Bien que la cinétique des implants semble meilleure que celle des injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone, le pourcentage d'azoospermie reste faible. Ce paradoxe pourrait s'expliquer par une persistance de l'activité biologique des gonadotrophines bien que les concentrations de LH et de FSH, dosées par des méthodes fluorométriques très sensibles, soient effondrées.

- La 19-nortestostérone hexylophénylpropionate (19 NT) est un ester de testostérone d'action longue. Il a

été montré que cette molécule est plus antigonadotrope que la testostérone. Le traitement par 19NT seule dans l'étude de Knuth *et al.* a induit une azoospermie chez 8 des 12 sujets étudiés [26] sans perte de libido ni impuissance.

La contraception masculine induite par les androgènes seuls est donc réversible mais inconstamment efficace. Seuls deux tiers des patients dans l'étude de l'OMS (HRP) sont devenus azoospermes lors de spermogrammes réalisés deux fois par semaine [17]. Ce pourcentage d'azoospermie n'est pas suffisant pour obtenir une contraception masculine efficace. De nouvelles formes moléculaires et de nouvelles voies d'administration des androgènes sont actuellement à l'étude. L'androgène idéal devrait être plus antigonadotrope que la testostérone, de durée d'action plus longue et ne pas subir de réduction en 5 α dans la prostate pour éviter les éventuels effets proli-fératifs sur le tissu prostatique.

Progestatifs

Les progestatifs ont été utilisés pour leur propriété antigonadotrope. Ils inhibent la sécrétion des gonadotrophines et donc de la testostérone chez l'homme. En théorie, ils devraient permettre de réduire la dose de testostérone exogène associée qui nécessite d'être substitutive et non antigonadotrope. Les progestatifs ont été utilisés seuls ou en association avec des esters de testostérone.

L'association de 200 à 400 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP, un dérivé de la 17 OH progestérone) avec de l'énanthate de testostérone (ET, 200 ou 400 mg par mois) a été la plus étudiée. Elle induit une azoospermie chez 50 % des sujets. Cependant, 15 % à 20 % des hommes caucasiens ne présentent aucune modification de leur spermogramme. De plus, la forme retard de l'acétate de médroxyprogestérone s'accumule dans le tissu graisseux et prolonge la phase de récupération qui peut durer jusqu'à 1 an [27].

De nouveaux progestatifs sont à l'étude comme contraceptif masculin. Le Lévonorgestrel à la dose de 500 μ g *per os*, en une prise quotidienne, associé à de la testostérone (ET 100 mg/semaine) entraîne une azoospermie

chez 9 des 14 hommes étudiés (64 %) et une oligospermie chez 100 % des sujets [28] (figure 3). De plus, cette association induit une azoospermie plus rapidement que le traitement par testostérone seule (9,3 \pm 1,1 / 15,2 \pm 2 semaines).

L'association d'androgènes et de progestatifs est pour l'instant inconstamment efficace pour obtenir une azoospermie. De plus, ce type de traitement n'est pas dénué de risques, en particulier sur le plan métabolique et cardiovasculaire, surtout si de fortes doses injectables sont utilisées. La diversité des nombreux protocoles testés (variables quant à la dose d'attaque initiale, les doses d'entretien et la fréquence des injections), rend malaisée toute étude comparative. Deux équipes françaises ont tenté d'éviter le recours aux injections pour améliorer la cinétique d'administration des stéroïdes. Le progestatif était fourni par voie orale (AMP (20 mg/j) en 2 prises [29, 30], ou acétate de noréthistérone (5 ou 10 mg/j en 2 prises [30]); l'androgène était administré, soit en application percutanée (gel hydro-alcoolique : 250 mg/j), soit par voie orale : undécanoate de testostérone (160 mg/j en 3 prises). La Noréthistérone (en association avec la testostérone percutanée) a confirmé son pouvoir freinateur gonadotrope supérieur à celui de l'AMP, puisque tous les sujets ont rapidement atteint l'azoospermie, avec des concentrations de gonadotrophines circulantes en dessous du seuil de sensibilité des dosages. Le remplacement de la testostérone par son dérivé réduit, la 5 α DHT, n'a cependant jamais permis d'obtenir une azoospermie. C'est l'association de l'acétate de noréthistérone avec de la testostérone qui s'est révélée la plus efficace sur la spermatogenèse, quelques sujets ayant prolongé le traitement pendant plusieurs années en restant azoospermiques, sans effet secondaire notable. Cette observation suggère que la testostérone, même fournie à doses physiologiques, est nécessaire pour renforcer la freination hypophysaire exercée par le progestatif.

Agonistes et antagonistes de la GnRH

La GnRH est un décapeptide, sécrété de manière pulsatile dans l'hypotha-

RÉFÉRENCES

35. Tom L, Salameh W, Bhasin S, Steiner B, Peterson M, Swerdloff RS. Male contraception: achievement of reversible azoospermia by combined gonadotropin releasing hormone antagonist and testosterone treatment. 73rd Ann Meeting Endocr Soc, 1991; Washington, Abstr 1154.

36. Pavlou SN, Brewer K, Farley MG, Lindner J, Bastias MC, Rogers BJ, Swift LL, Rivier JE, Vale WW, Conn M, Herbert CM. Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1360-9.

37. Pavlou SN, Herodotou D, Curtain M, Minaretzis D. Complete suppression of spermatogenesis by co-administration of a GnRH antagonist plus a physiologic dose of testosterone. 76th annual Meeting of the Endocrine Society, 1994, Anaheim, Abstr 1324.

38. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone Buciclate 20 Aet-1 in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1204-10.

39. Aitken RJ, Hulme MJ, Henderson CJ, Hargreave TB, Ross A. Analysis of the surface labelling characteristics of human spermatozoa and the interaction with anti-sperm antibodies. *J Reprod Fertil* 1987; 80: 473-85.

40. Yang J, Serres C, Philibert D, Robel P, Baulieu EE, Jouannet P. Progesterone and RU486: opposing effects on human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 529-33.

41. Liu GZ, Lyke KC. Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. Part II. Hypokalemia study. *Fertil Steril* 1987; 48: 462-5.

42. Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Grandjean H, Pontonnier F. Heat induced inhibition of spermatogenesis in man. In: Zorngiotti AW, ed. *Temperature and environmental effects on the testis*. New York: Plenum Press, 1991: 233-7.

43. Mieusset R, Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe effective and reversible contraceptive method for men. *Int J Androl* 1994; 17: 186-91

44. Shafik A. Testicular suspension as a method of male contraception: technique and results. *Advances in contraceptive delivery systems*. 1991; VII: 269-79.

45. Farley TMM, Meirik O, Mehta S, Waites GMH. The safety of vasectomy. *Bull WHO* 1993; 71: 413-9.

Tableau I

RÉSULTATS DES ÉTUDES UTILISANT UN AGONISTE DE LA GnRH EN ASSOCIATION AVEC DES ANDROGÈNES EN CONTRACEPTION MASCULINE [31]

Références* (auteurs)	Agoniste	Dose µg/jour	Androgènes	Effet sur la spermatogenèse (million/ml)
Berquist	buséreléline	5 sc	0	pas d'effet
Linde	D-Trp6	50 sc	0	azoospermie chez 1/8
Doelle	D-Trp6	50 sc	ET 100 mg	12 ± 4
Rabin	D-Trp6	100 sc	ET 100 mg	5,5
Bhasin	nafaréline	200 sc	ET 200 mg	17 ± 6
Schürmeyer	buséreléline	118 sc	UT	18 ± 5
	buséreléline	230 sc	UT	10 ± 3
Michel	buséreléline	440 sc	UT	44 ± 14
Pavlou	D-Trp6	500 sc	ET 100 mg 2 fois/semaine	4,5 ± 11 chez 5/8
Frick	buséreléline	3 x 50 n	0	pas d'effet
		3 x 100 n	0	pas d'effet
Bouchard	microsphères de D-Trp6	100 IM	ET 125 mg 2 fois/semaine	pas d'effet
	microsphères de D-Trp6	100 IM	UT	pas d'effet
Bhasin	nafaréline	400 sc	ET 200 mg 2 fois/semaine	4,5 ± 1,1 chez 5/8
Behre	buséreléline	6,6 mg implant	19 NT 200 mg/3s	azoospermie chez 2/8

Abréviations: sc: par voie sous-cutanée; IM: par voie intramusculaire; n: par voie nasale; ET: énanthate de testostérone, UT: undécanoate de testostérone; 19-NT: 19-nortestostérone hexylophénylpropionate.

* Les détails et les références des études rapportées dans ce tableau seront trouvés dans [31].

lamus, qui stimule la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

Les agonistes de la GnRH sont des molécules peptidiques obtenues à partir de la GnRH par substitution d'acides aminés. Ces modifications augmentent la durée de vie de la molécule ainsi que son affinité pour le récepteur. Il se produit ainsi un phénomène de désensibilisation identique à la désensibilisation survenant lors d'une perfusion continue de GnRH. En effet, après une phase initiale obligatoire de stimulation des gonadotrophines pendant une ou deux semaines, il existe, dans un deuxième temps, une suppression de la LH et une moindre suppression de la FSH.

Douze études principales ont été réa-

lisées avec les agonistes de la GnRH à but contraceptif sur un total de 140 hommes (*Tableau I*, [31] pour revue générale). Malgré l'utilisation de différents agonistes, à diverses doses, par différentes voies d'administration, et malgré l'association à des androgènes, les résultats de ces études sont très décevants. En effet, seuls 30 % des hommes en moyenne présentent un nombre de spermatozoïdes inférieur à 5×10^6 /ml avec un nombre de cas d'azoospermie très faible (*figure 3*). Une étude récente du groupe de Nieschlag a mesuré l'effet d'un traitement par agoniste de la GnRH donné chez des hommes déjà traités par des injections d'androgènes (19 NT). Les agonistes administrés dans un deuxième temps, non seulement n'abaissent pas le

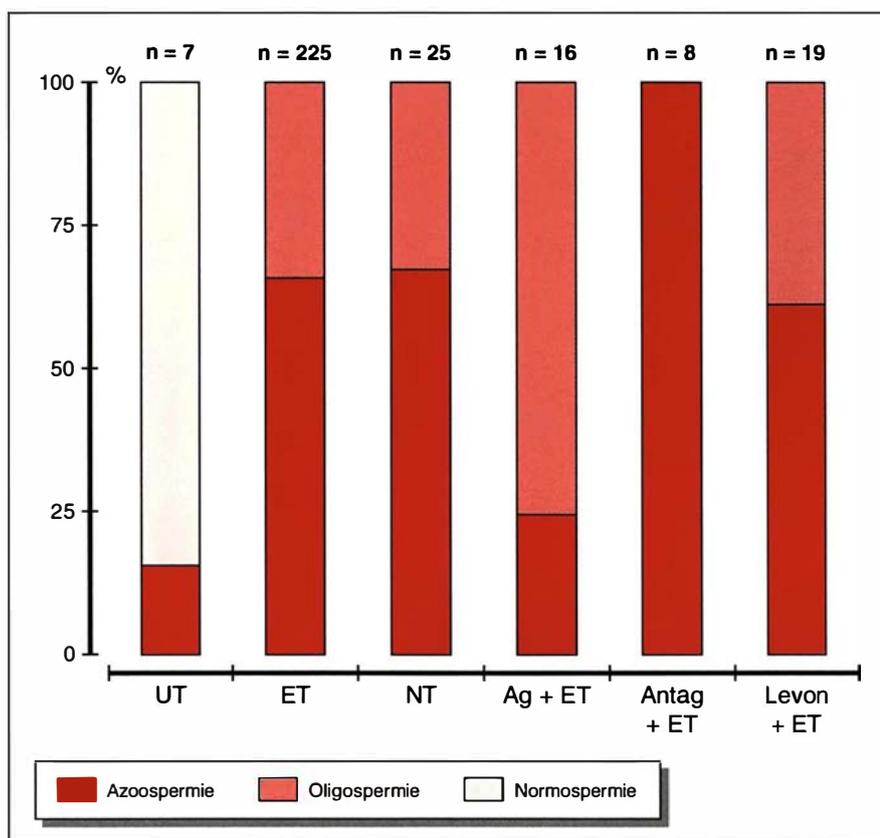


Figure 3. **Efficacité de contraceptifs hormonaux sur le nombre de spermatozoïdes.** L'efficacité du traitement par androgènes seuls est meilleure pour les androgènes administrés par voie parentérale (ET: énanthate de testostérone, NT: 19-nortestostérone hexylophénylpropionate) que pour l'UT (undécanoate de testostérone) administré par voie orale et dont la demi-vie est courte. L'association au traitement par les androgènes d'un agoniste de la GnRH (Ag + ET) réduit l'effet des androgènes seuls; en revanche, les antagonistes de la GnRH (Antag + ET) semblent plus prometteurs. L'association d'un progestatif (Levon = lévonorgestrel) induit une azoospermie plus rapidement que les androgènes seuls mais n'augmente pas l'efficacité contraceptive et ne semble pas dénuée de risque métabolique et cardiovasculaire. (D'après Nieschlag et al. [31]).

nombre de spermatozoïdes chez ces patients, mais réduisent l'effet inhibiteur sur le nombre de spermatozoïdes préalablement obtenu par les androgènes [32].

La physiopathologie de l'échec des agonistes est encore mal élucidée. Une des explications pourrait résider dans le problème de la dose de l'agoniste. En effet, il n'est pas sûr que les doses utilisées dans toutes les études soient maximales. La deuxième hypothèse retenue à l'heure actuelle est la suppression incomplète de la FSH immunoactive et surtout de la FSH bioactive par les agonistes de la GnRH [33]. Ces différentes études démontrent que les agonistes de la GnRH n'ont pas d'avenir dans la contraception masculine.

Les antagonistes de la GnRH, au contraire, semblent plus prometteurs. Leur mode d'action est différent de celui des agonistes. Ils agissent par compétition avec la GnRH endogène au niveau des récepteurs situés sur la membrane des cellules gonadotropes hypophysaires. Ils ne possèdent donc pas l'effet de stimulation initiale des agonistes et agissent

rapidement. Chez les rongeurs et les primates non-humains, l'association d'un antagoniste de la GnRH et de la testostérone entraîne une azoospermie réversible avec un comportement sexuel normal [34]. Chez l'homme, un traitement par un antagoniste, le Nal-Glu [(Ac-D-Nal(2)¹, D-Phe (4Cl)², D-Pal(3)³, Arg 5, D-Glu (AA)⁶, D-Ala¹⁰ GnRH] en injections sous-cutanées quotidiennes induit une azoospermie chez 7 des 8 sujets [35]. Dans cette étude, l'énanthate de testostérone a été introduit à la troisième semaine d'antagoniste, à la dose de 150 mg toutes les deux semaines. Ce pourcentage d'azoospermie a été confirmé par une autre étude associant le Nal-Glu et des injections hebdomadaires de 25 mg d'ET [36]. Une étude plus récente utilisant le Nal-Glu en association à des doses physiologiques de testostérone (100 mg par semaine d'ET dès le début des antagonistes) a induit une azoospermie chez les 8 sujets étudiés ([37], figure 4). Ce pourcentage d'azoospermie sous antagoniste est bien supérieur aux taux d'azoospermie obtenus avec un traitement

androgénique ou une association androgènes-agonistes de la GnRH. Le principal effet secondaire de ce traitement est l'apparition d'une rougeur cutanée transitoire au point d'injection due à la libération locale d'histamine. Cependant, les antagonistes de nouvelle génération, comme le cétreorelix (SB-75; Ac-D-Nal (2)¹, D-Phe (4Cl)², D-Pal (3)³, D-Cit⁶, D-Ala¹⁰ GnRH) semblent mieux tolérés.

Par ailleurs, des améliorations dans la cinétique des antagonistes sont nécessaires pour diminuer la fréquence des injections. Pour envisager un traitement au long cours, les injections doivent être mensuelles ou, mieux, trimestrielles et non quotidiennes. De même, pour le traitement androgénique substitutif, des préparations de longue durée d'action sans phase de surdosage allégeraient le protocole de contraception. De nouvelles préparations de testostérone plasmatique sont à l'étude afin d'obtenir une concentration constante de testostérone plasmatique dans la zone physiologique. La pharmacocinétique du buciclate de testostérone (20 Aet-1)

a été étudiée chez les hommes hypogonadiques [38]. Sa durée d'action, lors d'une injection unique, est d'environ 3 mois. Ce traitement pourrait être envisagé comme traitement androgénique substitutif en contraception masculine, en association avec les antagonistes de la GnRH. L'association d'antagonistes de la GnRH et d'androgènes semble donc une voie très prometteuse dans l'avenir de la contraception.

Les autres moyens de contraception masculine

La contraception immunologique

La présence d'une auto ou d'une iso-immunité dirigée contre les antigènes de surface des spermatozoïdes semble être une cause de stérilité chez 5 % des couples infertiles. Comme ces patients ne présentent aucun trouble hormis la stérilité, ce « modèle clinique » a été la base des recherches sur la vaccination à but contraceptif.

La vaccination est un moyen contraceptif peu coûteux, facile à utiliser, qui agit, en outre, de manière prolongée. Cependant, les épitopes cibles des antigènes de surface des spermatozoïdes ne sont pas encore tous caractérisés. Il existerait, toutefois, chez les patients stériles un taux élevé d'anticorps dirigés contre une protéine de membrane de 90 kDa. Cette protéine posséderait une activité tyrosine kinase. D'autres protéines ont été isolées: SP10 ou MHS10 ou S20, un antigène de 95kDa, des protéines reconnues par les anticorps HS11 et HS63 (voir [39] pour une revue générale). Les études *in vivo* utilisant des anticorps antihyaluronidase ou antiacrosine ont échoué.

Deux autres antigènes sont des candidats potentiels de la contraception immunologique: l'hGC et les protéines de la zone pellucide, en particulier la ZP3. Ces antigènes interviennent respectivement dans la reconnaissance maternelle de l'embryon et dans la fécondation. Cependant, comme ils entrent dans le cadre de la contraception féminine, nous ne les traiterons pas dans ce chapitre. Si la vaccination paraît un bon mode de contraception, elle n'est pas utilisable actuellement, tant

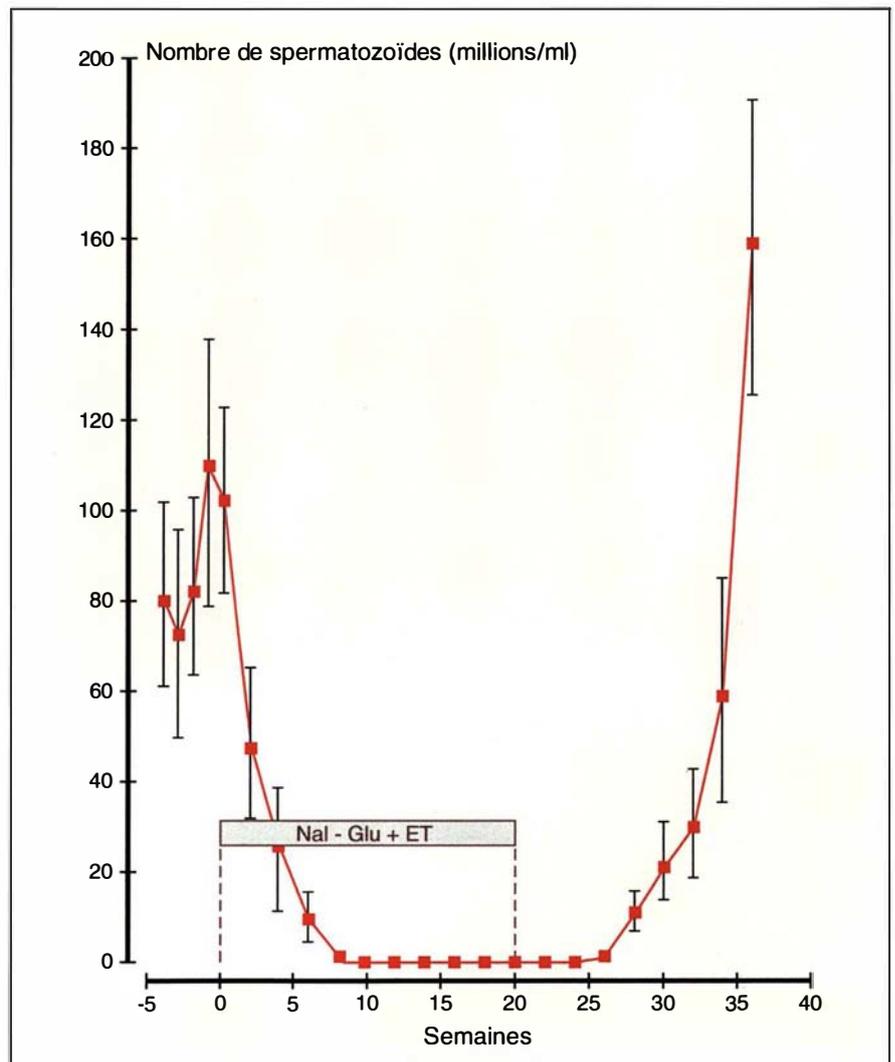


Figure 4. Efficacité de l'association d'un traitement par un antagoniste de la GnRH (Nal-Glu) et de l'énanthate de testostérone sur le nombre de spermatozoïdes. Les antagonistes de la GnRH agissent par compétition avec l'hormone endogène pour la liaison aux récepteurs situés sur la membrane des cellules gonadotropes hypophysaires. Associé à des doses physiologiques de testostérone (100 mg/semaine d'énanthate de testostérone), le Nal-Glu (10 mg/jour par voie sous-cutanée) a induit une azoospermie chez les 8 sujets étudiés. (D'après Pavlou et al. [37]).

que les antigènes de surface sont encore mal caractérisés. En outre, l'efficacité de la vaccination dépend de l'importance de la durée de la réponse immune, phénomène très variable d'un individu à l'autre.

La contraception par inhibition des fonctions spermatiques

Il existe, en théorie, différents niveaux d'impact pour une inhibition des fonctions spermatiques: enzymes

de l'acrosome, réaction acrosomique, battements flagellaires, etc. Une étude récente [40] a montré que le RU486 (la mifépristone), qui est un antagoniste de la progestérone par compétition au niveau de ses récepteurs, est capable d'induire une chute dépendante de la dose du calcium intracellulaire de spermatozoïdes exposés *in vitro* à cet agent. De plus, les auteurs ont observé une diminution du pourcentage de spermatozoïdes présentant un mouvement de type

«hyperactivé» (*a priori* nécessaire pour pénétrer et franchir la zone pelucide), ainsi que du pourcentage de réaction acrosomique. La mifépristone pourrait donc constituer un agent contraceptif masculin potentiel. Cependant, l'étude ne démontre pas que le pouvoir fécondant des spermatozoïdes aux doses utilisées est totalement aboli. Par ailleurs, il n'est pas actuellement envisageable d'absorber oralement la mifépristone ou un analogue de ce dernier, pour altérer *in vivo* les fonctions spermatiques.

La contraception au niveau testiculaire

La contraception au niveau testiculaire présenterait l'avantage d'une rapidité d'action supérieure à la contraception hormonale. Le délai d'action de 74 jours ne serait ainsi pas nécessaire. Cependant, les molécules utilisées doivent avoir un site d'action spécifique, situé sur les tubes séminifères tout en respectant les cellules de Leydig. Aucune molécule dépourvue de toxicité n'a été à ce jour identifiée.

Le gossypol, extrait du coton a été découvert comme agent induisant des stérilités en Chine dans les années 1950, et expérimenté sur une large échelle en 1978. Il inhibe la mobilité des spermatozoïdes, leur maturation et la spermatogenèse, en altérant le métabolisme des cellules de la lignée germinale. Il agirait également au niveau de l'épididyme, perturbant ainsi la maturation des spermatozoïdes comme l'ont prouvé des études chez le rat. Les hommes sous gossypol présentent pour 99,9 % d'entre eux une oligospermie inférieure à 4.10⁶/millilitre. Cependant, cette molécule présente une toxicité importante : 30 % des hommes recevant ce traitement pendant plus de deux ans ne retrouvent pas une spermatogenèse normale, et des cas d'hypokaliémie sévère ont été relevés [41]. Aucun principe actif non toxique n'a pu être isolé, ce qui a conduit l'OMS, qui avait pourtant fondé de grands espoirs sur ce composé dans les années 1980, à abandonner les investigations dans ce domaine.

Le kétoconazole, utilisé comme antifongique, est un inhibiteur connu de la stéroïdogenèse. Chez le singe, 1 g

de kétoconazole par voie orale inhibe la mobilité des spermatozoïdes. Cependant, cette dose inhibe en parallèle la production de testostérone. Ces effets secondaires ainsi que l'hépatotoxicité interdisent son utilisation comme contraceptif masculin.

La contraception au niveau épидидymaire

Une contraception chimique agissant au niveau de l'épididyme présenterait l'avantage théorique d'être plus rapidement efficace et plus rapidement réversible qu'une contraception inhibant la spermatogenèse. De plus, ce type de contraception n'engendrerait pas d'altération potentielle du matériel génétique puisque le site d'action se situerait au niveau des cellules mûres. Plusieurs molécules ayant comme site d'action la motilité périvitulaire, les cellules épithéliales ou les spermatozoïdes intraépидидymaires ont été étudiées : la spironolactone, l'acétazolamide, la réserpine, le captopril, l' α -chlorohydrine. Aucune molécule ne remplit actuellement les critères d'une contraception efficace et sans danger.

La contraception par induction d'une hyperthermie testiculo-épидидymaire modérée

Une hypothermie physiologique (température testiculo-épидидymaire plus basse que celle du corps) est indispensable à une spermatogenèse normale. Cette hypothermie est effective chez l'homme après la descente des testicules dans le scrotum. L'effet néfaste d'une augmentation de la température testiculaire sur la spermatogenèse est bien connu chez l'homme. Une équipe française a mis au point une méthode induisant une hyperthermie testiculo-épидидymaire, par le maintien des testicules à l'entrée des canaux inguinaux durant les heures d'éveil [42]. Cette hyperthermie testiculaire modérée (température toujours inférieure à la température corporelle) a pour conséquence une réduction tant quantitative que qualitative de la spermatogenèse. Deux techniques de maintien des testicules ont été testées ; la plus efficace induit une réduction du nombre de spermatozoïdes mobiles de plus de 97%. Mieusset et Bujan ont ré-

cemment évalué l'efficacité contraceptive de ces techniques [43] : utilisant la première technique, 3 couples ont été étudiés pendant 42 cycles d'exposition ; 1 grossesse est survenue après qu'un homme ait temporairement arrêté l'hyperthermie pendant 7 semaines (indice de Pearl, 28,6 %) ; utilisant la deuxième technique, 6 couples ont été étudiés avec 117 cycles d'exposition ; aucune grossesse n'a été observée (indice de Pearl 0,0 %). La réversibilité est obtenue en 6 à 12 mois. Il faut noter l'absence d'effet secondaire et la très bonne tolérance chez les hommes volontaires participant au protocole.

Ces résultats ont été récemment confirmés par une équipe égyptienne utilisant d'autres techniques de maintien des testicules [44]. Ces auteurs ont pu établir que, chez 28 couples, avec 252 cycles d'exposition (contraception entre le 4^e et 12^e mois d'hyperthermie), aucune grossesse n'a été observée. La réversibilité totale de la méthode est attestée par la paternité ultérieure de tous les hommes inclus dans cette étude.

Au vu de l'ensemble des résultats obtenus dans ce domaine, l'induction d'une hyperthermie testiculo-épидидymaire de faible intensité apparaît comme étant une méthode de contraception efficace, réversible et peu onéreuse. La question importante du confort des différentes techniques proposées doit être évaluée sur une grande population par des études multicentriques. En outre, dans ce domaine comme dans toutes les situations où l'on interfère avec la spermatogenèse et/ou la fonction épидидymaire, la question des conséquences éventuelles sur la « qualité » des spermatozoïdes (*voir* l'article de M. Auroux et E. Duboust, p. 571 de ce numéro) doit faire l'objet de toute l'attention des chercheurs.

La vasectomie

La vasectomie est souvent demandée en tant que méthode de contraception. Cette méthode est efficace mais c'est une technique chirurgicale de stérilisation, qu'il faut présenter au patient comme définitive *a priori*. L'interruption de la continuité déférentielle est réalisée, soit par simple ligature, soit par résection du canal sur une portion de quelques centi-

mètres. La stérilité est acquise en moyenne 2 à 3 semaines après l'intervention. Les complications sont généralement bénignes mais non exceptionnelles. Certaines sont précoces (possibilité de douleurs au cours de l'intervention ou dans les jours suivants, d'hématomes, d'infection scrotale), d'autres, d'apparition plus tardive, comme le granulome spermatique dû à une extravasation de spermatozoïdes en amont de la ligature, en général au niveau épидидymaire. Contrairement à ce que l'on observe chez les rongeurs, l'interruption de l'acheminement des spermatozoïdes n'a pas de conséquences franchement néfastes sur la spermatogenèse. En revanche, elle induit de manière systématique la formation d'anticorps antispermatozoïdes, qui peuvent constituer un obstacle à la conception après reperméabilisation chirurgicale. La réversibilité de la contraception n'est en effet pas parfaite, car si le spermogramme se normalise chez près de 60 % des sujets réopérés, le taux de grossesse ne dépasse pas 40 % dans les meilleures séries. Les taux d'échecs apparaissent proportionnels à la durée de la ligature, ce qui laisse à penser que les anticorps ne sont pas seuls en cause, mais qu'il faut faire intervenir d'autres facteurs: persistance d'un foyer inflammatoire, altération fonctionnelle de l'épididyme, etc. Les retentissements possibles sur la santé des sujets vasectomisés apparaissent discutables: il y a quelques années, des études réalisées chez le macaque avaient révélé une augmentation alarmante de l'athérosclérose après vasectomie, en relation avec des complexes immuns circulants. Cependant, une étude effectuée aux États-Unis, concernant un important suivi de 10 500 hommes vasectomisés, a conclu à l'innocuité de la vasectomie relativement aux maladies cardiovasculaires, aux maladies auto-immunes et aux cancers. Le problème a néanmoins été à nouveau soulevé récemment par plusieurs publications indiquant que la vasectomie constituerait un facteur de risque pour l'apparition du carcinome prostatique. Des cytokines qui interviennent dans les mécanismes inflammatoires, comme l'interleukine 6, pourraient être impliquées dans cette pathogénie cancéreuse. Ces observations doivent

toutefois être interprétées avec une grande prudence car la prévalence de la maladie chez les sujets vasectomisés n'est que faiblement supérieure à celle mesurée dans les groupes témoins [45].

Conclusion

La recherche en contraception masculine a été et demeure décevante. Il n'existe pas actuellement de moyen contraceptif simple à utiliser, rapidement réversible, entraînant rapidement une azoospermie chez 100 % des sujets. Cependant, toutes les études réalisées ont permis de mieux préciser les mécanismes régulateurs de la spermatogenèse, en particulier les influences respectives des gonadotrophines et de la testostérone intratesticulaire, de l'inhibine, ainsi que des facteurs paracrines ou bien autocrines. Il persiste actuellement plusieurs problèmes avant d'envisager une large diffusion de la contraception masculine: celle-ci implique une prise de conscience des hommes dans le planning familial mais aussi une confiance absolue des femmes vis-à-vis de leurs partenaires. Par ailleurs, la contraception hormonale nécessite non seulement un long délai d'action mais aussi un long délai de réversibilité. Dans l'immédiat, à l'échelon individuel, les stéroïdes peuvent être envisagés, soit les androgènes seuls, soit l'association d'androgènes et de progestatifs antigonadotropes. Les antagonistes de la GnRH, sous de nouvelles voies d'administration en association avec des androgènes de longue durée d'action, pourront être utilisés dans un avenir très proche. La vaccination contre des antigènes de surface des spermatozoïdes, la mise au point de toxiques épидидymaires dénués d'effets secondaires constituent des voies de recherche intéressantes, mais non envisageables dans un avenir immédiat ■

TIRÉS À PART

P. Bouchard.

Summary

Male contraception

For the past three decades, a significant amount of research has been done to identify the perfect male contraceptive. The method should be easy to use, devoid of side effects, reversible and unexpensive. Targets of male contraception include (1) the testicular level: inhibition of spermatogenesis, suppression of sperm maturation or, ultimately, sperm destruction; (2) the pituitary gonadotroph cells with the inhibition of GnRH action and the suppression of LH and FSH secretion. A contraceptive acting at the testicular level has still not been identified. Gossypol, ketoconazole, spiro-nolactone, acetazolamide as well as other compounds have been studied. They all present an unacceptable degree of toxicity. Immunization towards sperm surface antigens is not yet available. After the initial hope of inhibin, steroids (progestagens associated with an androgenic replacement therapy or high doses of androgens alone) have been used in a more successful manner to inhibit gonadotropin secretion. This regimen produces azoospermia in a limited number of cases (60%). GnRH agonists, in association with androgens to maintain normal sexual function, produced disappointing results. Alternatively, the use of GnRH antagonists in association with testosterone seems more attractive, although they presently require daily subcutaneous injections of expensive peptidic analogs. The perfect male contraceptive is not yet available. Major drawbacks of hormonal male contraception are the long delay of action (2 to 3 months), the long delay of reversibility, as well as the necessity of an androgen substitution. The development of a more feasible method may reverse the lack of interest for this research of both couples and funding agencies.