

On obtient ainsi des feuillets (deux à huit) de kératinocytes d'environ 10 centimètres sur sept ; il faut une vingtaine de jours pour que la culture ait la surface nécessaire. Pendant cette période, on recouvre le patient de peau prélevée sur des personnes décédées. Lorsque l'épiderme de culture arrive à Clamart, les chirurgiens retirent l'épiderme du donneur et le remplacent par l'épiderme de culture (le derme du donneur reste en place).

L'étude menée pour examiner l'efficacité de la nouvelle technique de greffage de l'épiderme cultivé a porté sur sept enfants et 23 adultes, de deux ans et

demi à 70 ans. Ces malades étaient brûlés sur 50 à 95 pour cent de la surface corporelle. Sur certains il a fallu utiliser 210 greffons d'épiderme (de 75 centimètres carrés environ). Dans le meilleur des cas, 95 pour cent de l'épiderme greffé a adhéré au derme ; dans le pire des cas, 25 pour cent seulement de la greffe a «pris». La proportion de greffes réussies a été supérieure chez les enfants. Selon H. Carsin, les greffes d'épiderme de culture sont indispensables lorsque les lésions profondes dépassent 70 pour cent de la surface corporelle.

Sur les 30 personnes greffées à l'Hôpital Percy, trois sont décédées au cours

des deux mois qui ont suivi l'accident, tandis que les estimations ne prévoyaient que trois survivants. Le handicap lié à ces greffes est lourd : le néoépiderme est fragile, adhère parfois insuffisamment au derme, de sorte que des bulles apparaissent, sources de plaies et d'infections ; les personnes restent hospitalisées pendant environ quatre mois.

Sur les 3 000 grands brûlés recensés chaque année en France dans les centres spécialisés, une cinquantaine, parmi les plus gravement atteints, pourraient bénéficier de la technique de l'Hôpital Percy, qui ne peut en traiter que sept par an.

Machiavel aurait-il pu être un singe ?

Mensonge et bluff chez les animaux.

Mentir est-il l'apanage des seuls êtres humains ? En France la tradition cartésienne place l'homme au-dessus du règne animal, et il semblait inconcevable qu'un «animal» puisse user de subterfuges. Pour mentir, il faut avoir conscience que des mots ou expressions peuvent modifier le comportement d'autrui, pouvoir distinguer sa connaissance de celle d'un autre, et comprendre les désirs, les intentions et les convictions d'un congénère. Seul l'être humain était doté de telles capacités, qui apparaissaient subitement, pensait-on, à l'âge de cinq ans. Or il semblerait que des enfants plus jeunes mentent, et de jeunes singes aussi.

Dans le test de Sally-Anne, fondement des études, le sujet du test voit un personnage, baptisé Sally, placer l'objet dans une première cache, puis disparaître. Un second personnage, Anne, apparaît, place l'objet dans une des autres caches et s'en va. Sally revient. On demande alors au sujet d'indiquer l'endroit où Sally pense que l'objet est placé. S'il désigne l'endroit où est effectivement abrité l'objet, c'est-à-dire où Anne l'a placé, il ne distingue pas sa connaissance de celle d'un autre (Sally) et échoue au test : mentir lui est impossible.

Récemment, V. Reddy et P. Newton, de l'Université de Portsmouth, ont montré que des

enfants de trois ans seulement réussissent le test et, de plus, étaient capables de comportements plus élaborés, comme de feindre l'indifférence envers un objet convoité pour ne pas attirer l'attention d'un frère ou d'une sœur.

En 1994, grâce à l'enregistrement vidéo des enfants, des pédiatres ont noté que la bonne réponse ne dépend pas des facultés intellectuelles, mais plutôt d'un problème de verbalisation : quatre-vingt dix pour cent des enfants de trois ans regardent vers le bon emplacement où Sally avait caché l'objet.

Pour les singes, le spécialiste de leur langage, D. Premack, a publié, en 1979, une étude montrant des chimpanzés capables, lorsqu'ils sont en concurrence avec un homme, d'essayer de le tromper, ce qu'ils ne font pas en situation de coopération. Toutefois, ces conditions artificielles ne parviennent pas à convaincre les spécialistes.

D'autres tromperies ont été observées chez les singes. Par exemple, un

singe, acculé par ses congénères en colère regarde l'horizon et émet un signal d'alarme. La troupe se disperse dans les arbres environnants, la tension retombe, mais aucun prédateur n'apparaît... Comportement issu d'une série d'essais-erreurs ou mensonge prémédité ? Est-il possible de distinguer une tromperie intentionnelle d'un comportement acquis ? La question reste en suspens.

M. Tomasello, utilisant une version non verbale du même test, compare les aptitudes au mensonge des chimpanzés, des orangs-outans et des enfants de quatre ou cinq ans. Il conclut, contrairement à V. Reddy, que seuls les humains, à partir de cinq ans, distinguent ce qu'ils savent de ce que les autres savent. La polémique rebondit, mais M. Tomasello concède que les singes anthropoïdes peuvent posséder les rudiments nécessaires pour une manipulation d'autrui sans pour autant qu'elle soit décelable par les tests. Tout le problème résidait peut-être dans la méthode employée : on ne peut pas traiter de la même façon humains et non-humains.

Le mensonge se serait-il développé progressivement, au cours de l'évolution, tout comme un organe spécialisé ? Des rudiments de mystification, communs à tous les primates, ont-ils permis à nos ancêtres, très vulnérables au sortir de la forêt, de survivre et ainsi de nous permettre d'être là aujourd'hui ? La communauté scientifique reste toutefois très sceptique envers ce nouvel assaut contre l'exception humaine. Peut-on réellement assimiler à l'animal sur la base du mensonge ? Le Prince est-il l'aboutissement de millions d'années d'évolution ?

LOÏC MANGIN



Sait-il mentir ?

La contraception masculine

SOPHIE CHRISTIN-MAITRE • PHILIPPE BOUCHARD

Le contraceptif masculin idéal devra être rapidement efficace, dépourvu d'effets secondaires et réversible. Il ne devra pas perturber l'activité sexuelle. Bien que ces exigences soient difficiles à concilier, plusieurs substances contraceptives sont prometteuses.

Un contraceptif efficace inhibe réversiblement la capacité de reproduction, sans perturber l'activité sexuelle. La contraception hormonale destinée aux femmes a notablement progressé au cours des années 1960, mais pourquoi la contraception masculine a-t-elle pris tant de retard ? Parce que la fonction des testicules est double : ils produisent les spermatozoïdes et sécrètent les hormones masculines. Toute la difficulté tient à cette dualité. Bien que les hommes soient encore peu nombreux à demander une contraception, plusieurs équipes recherchent le contraceptif masculin idéal, qui devra être efficace aussi vite que possible après son administration, réversible, facile à utiliser et bon marché. Examinons le contexte physiologique où doit agir un contraceptif masculin.

La physiologie testiculaire

Les testicules contiennent des cellules de Leydig et des cellules de Sertoli. Les premières représentent moins de cinq pour cent des différentes cellules. Elles sont situées dans l'espace interstitiel testiculaire, c'est-à-dire entre les tubules séminifères, où sont libérés les spermatozoïdes matures. Elles assurent surtout la production de la testostérone. Cette hormone est la principale des hormones masculines (ou androgènes). Elle est responsable de l'apparition, à la puberté, des caractères sexuels secondaires : la musculature de type masculin, la pilosité, la voix grave. Son rôle est essentiel dans le désir sexuel.

Les cellules de Sertoli constituent l'essentiel des cellules testiculaires. Elles tapissent les tubules séminifères, de petits tubes creux de 250 micro-

mètres de diamètre environ, où se développent les spermatozoïdes. Les cellules de Sertoli servent de cellules nourricières aux spermatozoïdes, mais aussi de barrière hémato-testiculaire, entre le sang et les cellules germinales. Cette dernière protège les cellules souches, qui produisent les spermatozoïdes, des substances sanguines toxiques.

Chez l'adulte, le développement des spermatozoïdes, ou spermatogénèse, se déroule dans les tubules séminifères en 74 jours environ chez l'homme, et selon trois phases : la phase proliférative, qui correspond à la maturation des cellules souches, ou spermatogonies, en spermatocytes ; une phase de multiplication et de maturation des spermatocytes ; la phase de spermatogénèse à proprement parler, où les spermatocytes se métamorphosent en spermatides, puis en spermatozoïdes. La quatrième phase correspond à la libération des spermatozoïdes dans les tubules séminifères.

La fabrication des spermatozoïdes est continue : un homme produit 30 millions de spermatozoïdes par jour. Quand ils quittent le testicule, les spermatozoïdes sont immobiles, incapables de féconder un ovocyte. Ils s'accumulent dans l'épididyme, où leur maturation leur confère mobilité et pouvoir fécondant. Lors de l'éjaculation, les spermatozoïdes empruntent le canal déférent. Le nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat normal est compris, en moyenne, entre 25 et 100 millions par millilitre, soit 50 à 300 millions par éjaculat.

La production des spermatozoïdes n'est pas autonome : la fonction testiculaire est commandée par deux hormones, d'une part la FSH, ou hormone

de stimulation des follicules et, d'autre part, la LH, ou hormone lutéinisante. Ces deux hormones, nommées gonadotrophines, sont synthétisées et sécrétées par l'hypophyse, une glande localisée à la base du cerveau. Pour être actives, l'hormone lutéinisante et l'hormone de stimulation des follicules doivent se lier à leurs récepteurs membranaires spécifiques situés sur les cellules-cibles : la LH agit surtout sur les cellules de Leydig, tandis que la FSH agit sur les cellules de Sertoli.

Quand elle se lie à ses récepteurs, sur les cellules de Sertoli, la FSH stimule la synthèse de diverses protéines qui commandent la différenciation et la production des spermatozoïdes. Quand la LH se lie à ses récepteurs membranaires, sur les cellules de Leydig, elle stimule la libération de testostérone intratesticulaire (une partie de l'hormone circule dans le sang, mais une proportion notable reste localisée dans les testicules).

Les deux systèmes FSH-cellules de Sertoli et LH-cellules de Leydig sont liés, puisque les deux hormones sont stimulées par la gonadolibérine GnRH (de l'anglais *Gonadotropin releasing hormone*, ou hormone qui libère les gonadotrophines). La GnRH, une protéine d'origine hypothalamique, est libérée par bouffées, toutes les 60 à 90 minutes, chez l'homme. Dans l'hypophyse, elle se lie à ses récepteurs, portés par les cellules gonadotropes, qui libèrent la FSH et la LH. Un excès de testo-

1. LA PRODUCTION DES SPERMATOZOÏDES, dans les testicules, est commandée par les hormones FSH et LH produites par l'hypophyse (flèche rouge), sous le contrôle de la GnRH, synthétisée par l'hypothalamus. La testostérone, produite dans les testicules, exerce une rétroaction sur la production de GnRH (flèche orange), donc sur sa propre production.

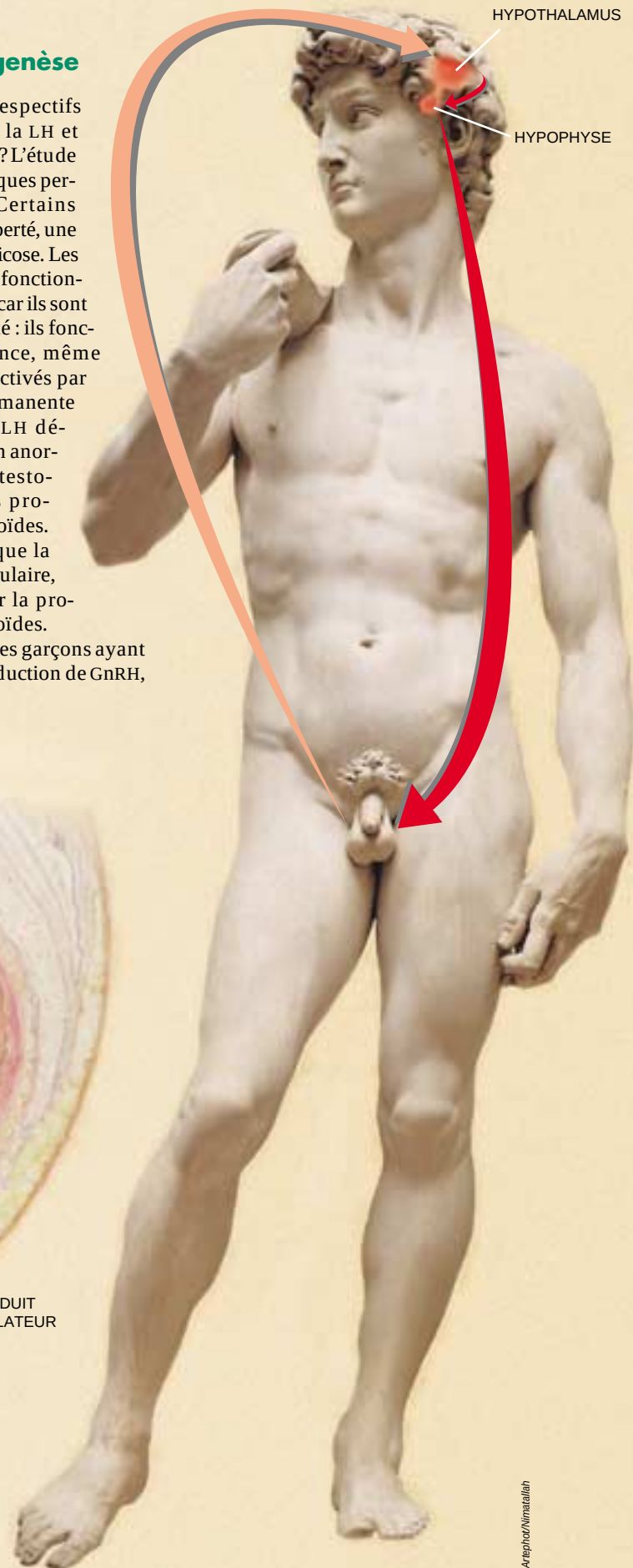
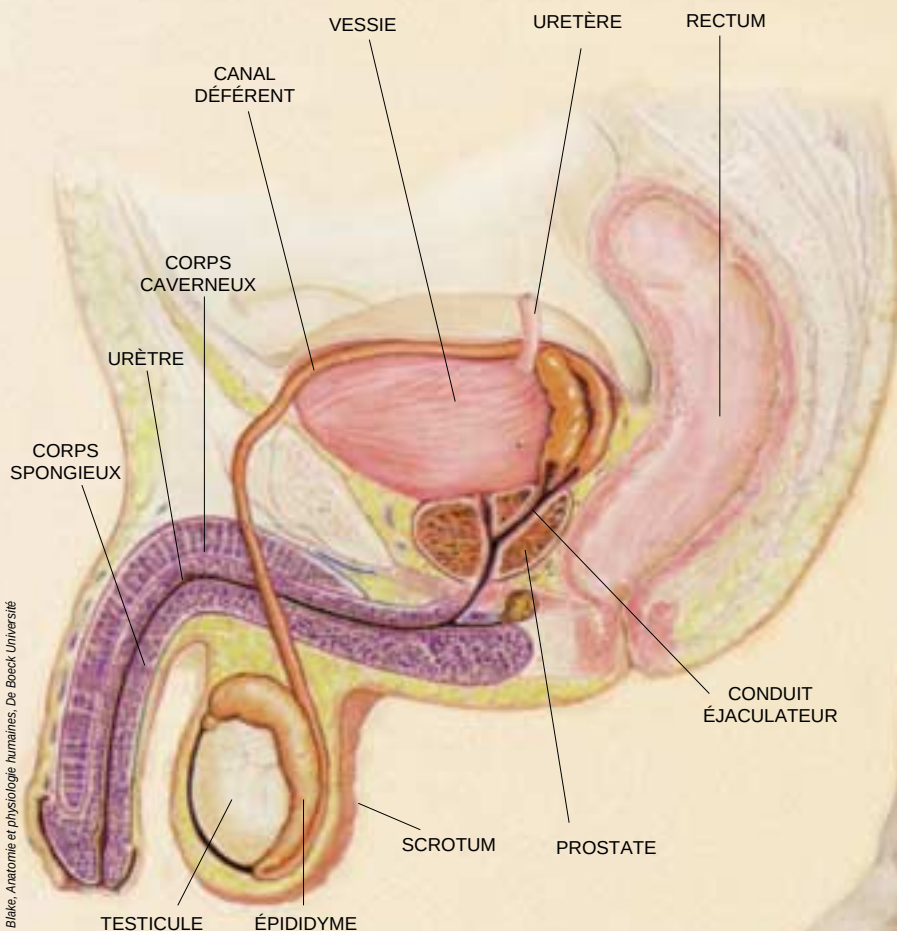
stérone inhibe la production de la GnRH, et celle de la FSH et de la LH, (et, par conséquent, la production de testostérone). Au contraire, une faible concentration en testostérone stimule la production de la LH. De surcroît, une deuxième connexion relie la LH et la FSH : la testostérone libérée dans les testicules sous l'influence de la LH agit aussi sur les cellules de Sertoli, donc sur la production des spermatozoïdes.

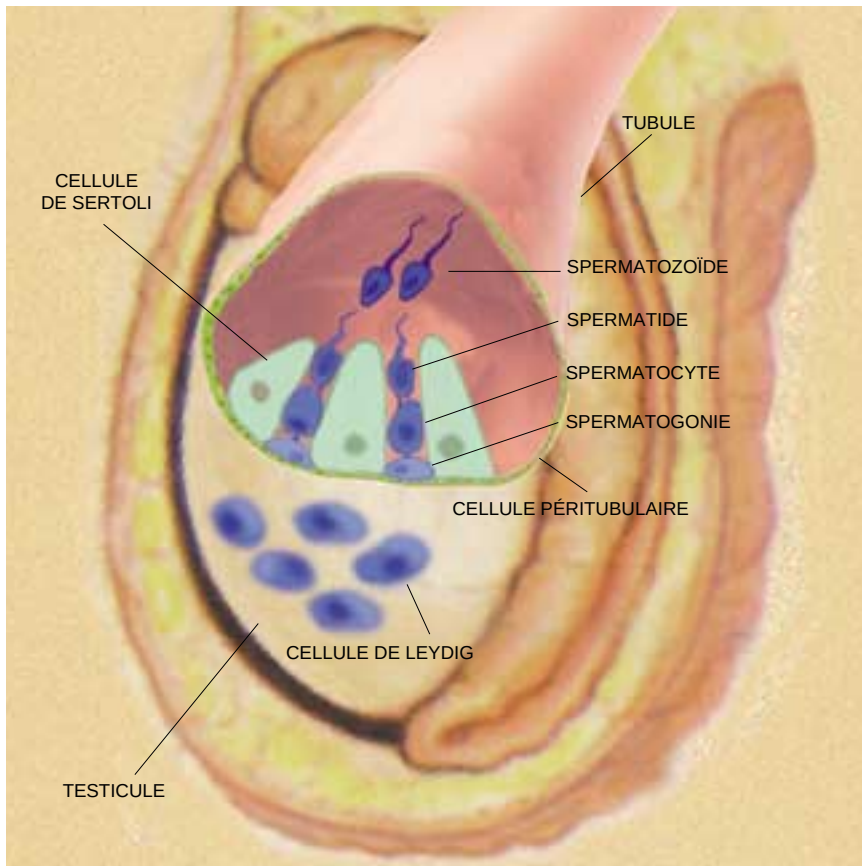
Chez le rat, la spermatogenèse nécessite une synergie entre la testostérone intratesticulaire et la FSH. On a montré qu'après ablation chirurgicale de l'hypophyse (les hormones FSH et LH ne sont plus produites), l'administration de testostérone seule déclenche la spermatogenèse. Toutefois, pour que la spermatogenèse soit normale, on doit aussi administrer de la FSH. Chez le singe, la testostérone peut, à elle seule, déclencher la spermatogenèse, la maintenir et, même, la restaurer après ablation de l'hypophyse.

La régulation de la spermatogenèse

Quels sont les rôles respectifs de la testostérone, de la LH et de la FSH chez l'homme ? L'étude de divers cas pathologiques permet de les préciser. Certains enfants ont, avant la puberté, une maladie rare, la testotoxicose. Les récepteurs de la LH ne fonctionnent pas correctement, car ils sont codés par un gène muté : ils fonctionnent en permanence, même quand ils ne sont pas activés par la LH. L'activation permanente des récepteurs de la LH déclenche une production anormalement élevée de testostérone : ces garçons produisent des spermatozoïdes. Cet exemple montre que la testostérone intratesticulaire, seule, peut déclencher la production de spermatozoïdes.

Au contraire, chez les garçons ayant une anomalie de la production de GnRH,





2. LES TUBULES SÉMINIFÈRES (au premier plan), sont localisés dans les testicules (à l'arrière plan). Ils contiennent les cellules de Sertoli, et sont le siège de la formation des spermatozoïdes. Avant de devenir des cellules fécondantes matures, les spermatozoïdes sont passés par plusieurs stades de développement : les spermatogonies, les spermatocytes et les spermatides.

l'administration de testostérone ne déclenche pas de spermatogenèse. Dans une de ces affections, le syndrome de Kallmann-De Morsier, les malades n'ont pas d'odorat et leurs testicules sont atrophiés ; les hormones FSH et LH ne sont pas (ou peu, dans les formes partielles de la maladie) synthétisées dans l'hypophyse. Les neurones qui produisent la GnRH et les neurones du système olfactif sont issus de la même zone embryonnaire (la placode olfactive) : quand leur migration est anormale, au cours de l'embryogenèse, ni le bulbe olfactif, ni les neurones à GnRH ne se développent correctement. Les patients sont dépourvus d'odorat, et comme leur hypothalamus ne contient pas les neurones qui auraient dû libérer l'hormone GnRH, la production de FSH et de LH par l'hypophyse n'est pas déclenchée : les gonades ne se développent pas. Dans ces conditions, l'administration de testostérone ne suffit pas à déclencher la spermatogenèse. Ainsi, la testostérone exogène ne joue pas le même rôle que la testostérone intratesticulaire.

Diverses études ont montré que la LH et la testostérone intratesticulaire sont nécessaires à la spermatogenèse dans l'espèce humaine. En résumé, l'association des deux gonadotrophines, LH et FSH, est nécessaire pour que la spermatogenèse soit qualitativement et quantitativement normale.

L'inhibine est une autre hormone qui régule la spermatogenèse. Elle est produite dans les testicules par les cellules de Sertoli sous l'action de la FSH, et inhibe la synthèse de la FSH par l'hypophyse. D'autres molécules participent à la régulation de la spermatogenèse, notamment la vitamine A, le facteur de croissance des cellules-souches SCF, et la protéine codée par le proto-oncogène *c-Fos*. Les spermatozoïdes des rats dépourvus de vitamine A se développent anormalement. Les souris transgéniques dont l'expression du gène codant le facteur de croissance des cellules-souches a été inhibée ont de petits testicules et une spermatogenèse anormale. Plusieurs systèmes hormonaux combinent leur action pour assurer une spermatogenèse correcte.

On déduit des mécanismes de la spermatogenèse les différents sites d'action possibles d'un contraceptif : on pourrait agir sur la GnRH hypothalamique, sur la sécrétion de la LH et de la FSH hypophysaires, sur le développement des spermatozoïdes dans les testicules, sur la maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme, ou encore interrompre le trajet des spermatozoïdes.

La contraception hormonale

Les hommes qui ne sécrètent pas de LH ou de FSH, en particulier ceux qui ont un syndrome de Kallmann sont azoospermiques, c'est-à-dire que l'éjaculat ne contient pas de spermatozoïdes. Quel est le seuil, exprimé en nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat, pour qu'un contraceptif soit efficace ? Selon une étude de l'Organisation mondiale de la santé en 1990, ce nombre doit être inférieur à trois millions par millilitre. Ainsi, un contraceptif efficace n'aurait pas à garantir une azoospermie totale, mais le nombre de spermatozoïdes en deçà duquel il n'y a pas fécondation reste controversé.

Une contraception hormonale doit concilier deux exigences difficilement conciliables : inhiber la sécrétion de LH et de FSH pour bloquer la production des spermatozoïdes, tout en conservant une concentration (ou imprégnation) en hormones masculines normale pour que les caractères sexuels secondaires, la libido et la vie sexuelle ne soient pas perturbés.

D'après la description précédente de la régulation hormonale de la spermatogenèse, on peut soit augmenter la concentration en testostérone en administrant l'hormone masculine (ce qui bloque la production de LH et de FSH), soit inhiber la production de la FSH et de la LH (en freinant directement l'activité de la GnRH). Ainsi, les traitements possibles sont la testostérone et ses dérivés, les progestatifs (un type d'hormones féminines), seuls ou en association avec des hormones masculines, les agonistes de la GnRH (qui par un effet de saturation, expliqué plus loin, inhibent l'action de cette hormone) et, enfin, les antagonistes de la GnRH (qui en bloquent l'action) combinés aux hormones masculines.

En théorie, un traitement par la testostérone et ses dérivés supprime la production des hormones LH et FSH et,

par conséquent, la spermatogenèse, tout en maintenant une concentration en hormones masculines normale. Dans une étude réalisée par l'Organisation mondiale de la santé, sur 271 hommes suivis dans sept pays différents, le traitement consistait en une injection intramusculaire de testostérone par semaine, pendant six mois.

Injection de testostérone

Ce traitement a entraîné une absence de production de spermatozoïdes chez 35 à 60 pour cent des hommes après 7 à 20 semaines de traitement. Une seule grossesse est survenue pendant la durée de l'essai. Cette étude a révélé une grande disparité ethnique : on a constaté que la proportion d'absence totale de production de spermatozoïdes (ou azoospermie) chez les Asiatiques (90 pour cent) était notablement plus élevée que chez les Européens et les Nord-Américains (25 à 75 pour cent).

Ce traitement par les hormones masculines a des effets secondaires qui résultent d'une concentration trop élevée en testostérone dans le plasma. L'excès de testostérone engendre une prise temporaire de poids, l'apparition d'acné, l'augmentation de taille de la

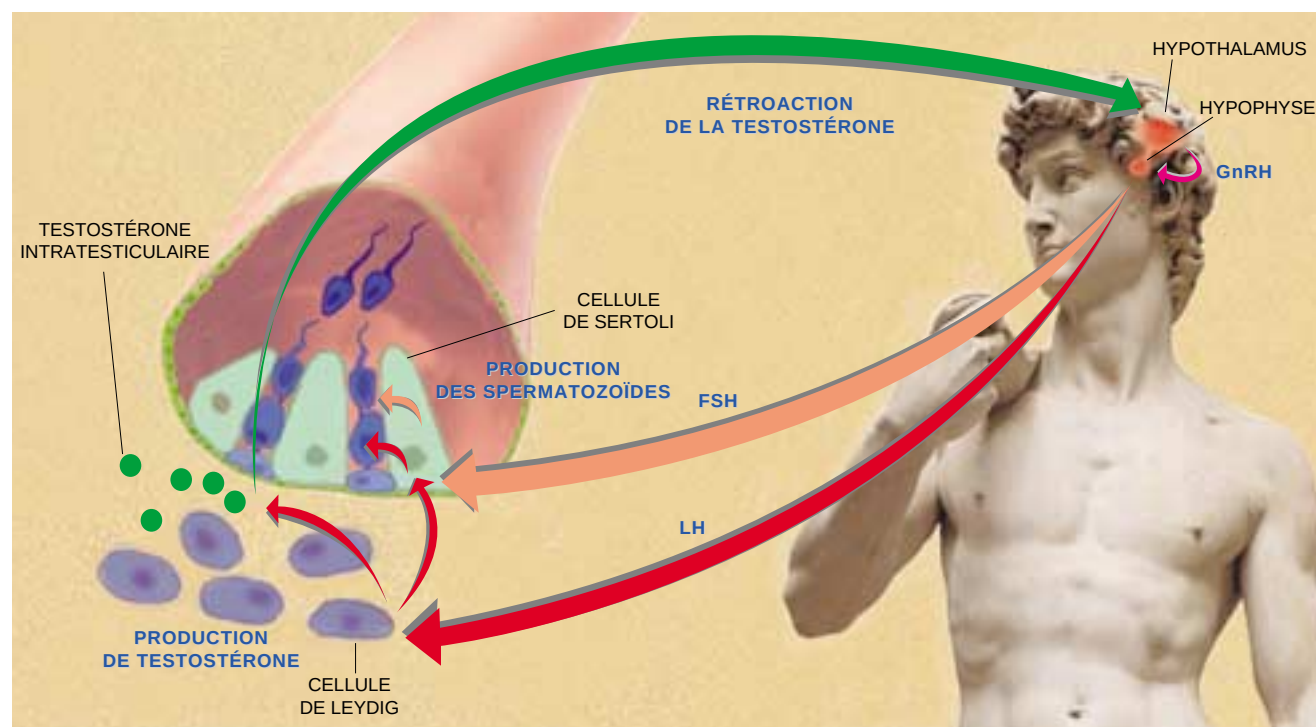
glande mammaire et une diminution de la concentration en cholestérol HDL, le «bon» cholestérol. Ce traitement diminue le volume des testicules. De surcroît, les androgènes risquent, en théorie, d'entraîner une augmentation de la taille de la prostate et de favoriser les carcinomes prostatiques.

Les hommes traités par des injections hebdomadaires de testostérone ne présentent pas de modification de l'humeur, ni d'agressivité. Toutefois, ce traitement pose la difficulté intrinsèque de tout contraceptif masculin hormonal : il lui faut trois mois pour agir, puisque la spermatogenèse dure plus de 70 jours. Le traitement est réversible, mais trois ou quatre mois seulement après l'arrêt du traitement. Un autre inconvénient du traitement par les androgènes reste le mode d'administration : aujourd'hui, la seule méthode efficace nécessite une injection hebdomadaire. La concentration en testostérone atteint des concentrations efficaces au cours des jours qui suivent l'injection.

En revanche, les androgènes, administrés par voie orale, trois fois par jour n'ont pas d'action contraceptive efficace, vraisemblablement parce que la concentration sanguine en testostérone reste insuffisante. Des recherches sont

en cours pour tourner cette difficulté : des équipes tentent de mettre au point des dispositifs à diffusion transcutanée, c'est-à-dire des timbres qui délivreraient la testostérone à travers la peau. D'autres étudient la possibilité de poser des implants sous la peau ou encore des dispositifs qui libéreraient les androgènes de façon prolongée et régulière, respectant la sécrétion physiologique.

L'équipe allemande d'Eberhardt Nieschlag a récemment administré du buciclate de testostérone (un ester de la testostérone) à 12 hommes. Une seule injection de 1,2 gramme a notablement abaissé le nombre des spermatozoïdes, pendant plusieurs semaines, chez la moitié des hommes traités. La proportion reste insuffisante, mais les médecins ont constaté que la concentration en testostérone était restée dans les limites de la normale pour tous les hommes traités (l'augmentation brutale de la concentration en testostérone, après l'injection, bloque la GnRH pendant plusieurs jours, mais, après ce pic, la concentration globale se normalise). Cette voie semble prometteuse, mais on devra évaluer quelle est la dose minimale qui assurera une contraception efficace chez tous les hommes traités.



3. L'HORMONE GnRH produite par l'hypothalamus commande la synthèse, par l'hypophyse, des hormones FSH et LH. La FSH agit sur les cellules de Sertoli, dans les testicules, où elle règle la production des spermatozoïdes (flèches orange). La LH a pour cible les cellules de Leydig qui produisent la testostérone (flèches rouges). D'une part, la testostérone qui a des récepteurs dans

tout l'organisme exerce une rétroaction sur la production de GnRH par l'hypothalamus (flèche verte) : quand la concentration en testostérone est trop élevée, la production de GnRH, et par conséquent de testostérone, est inhibée. D'autre part, la testostérone agit sur les cellules de Sertoli et, donc, sur la production des spermatozoïdes.

Les progestatifs

Les progestatifs agissent sur les cellules gonadotropes et inhibent aussi la libération de la LH et de la FSH et, par conséquent, la spermatogenèse. Ils sont utilisés seuls ou en association avec les androgènes. L'association d'un dérivé de la progestérone (l'acétate de méthoxyprogestérone) et de la testostérone bloque la production des spermatozoïdes chez près de la moitié des hommes traités. Certains dérivés s'accumulent dans le tissu adipeux, ce qui augmente la durée d'action de ces progestatifs. Dans ce cas, le traitement est réversible, mais un an seulement après l'arrêt du traitement (en raison de l'imprégnation du tissu adipeux).

Certaines équipes ont utilisé la forme orale de l'acétate de méthoxyprogestérone ou de l'acétate de noéthistérone avec des androgènes administrés par voie percutanée ou orale. La testostérone renforce l'action inhibitrice du progestatif sur l'hypophyse. Le groupe de Carlo Flamigni, à Bologne, a récemment confirmé ces résultats en associant de l'acétate de cyprotérone, ou Androcur (un progestatif), et de la testosté-

rone chez 15 hommes. Les endocrinologues utilisent généralement l'acétate de cyprotérone pour traiter certains effets néfastes de la testostérone : chez les hommes ayant un cancer de la prostate, chez les femmes dont la pilosité est trop importante ou chez les personnes ayant de l'acné.

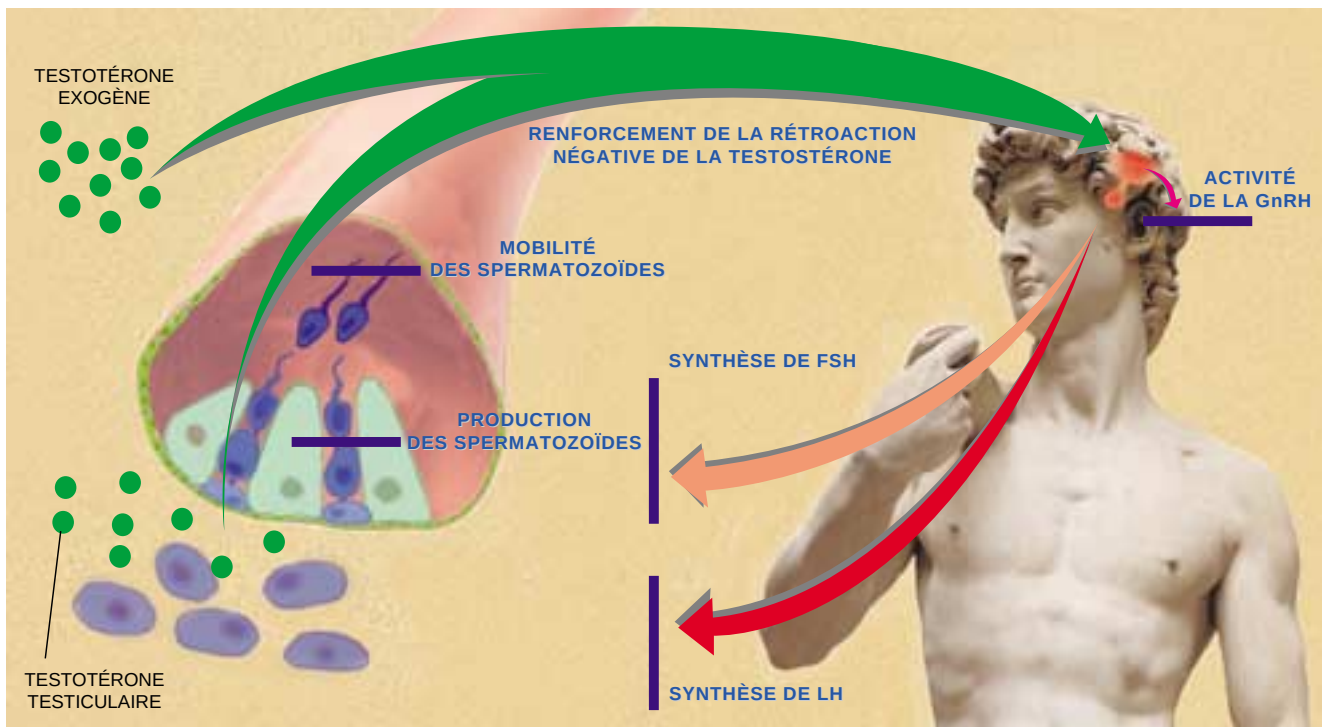
L'acétate de cyprotérone entre en compétition avec la testostérone, car elle se fixe sur les récepteurs des hormones masculines et les leurre. Elle inhibe la production de FSH et de LH et, ainsi, bloque la spermatogenèse, mais seulement chez une faible proportion des hommes traités. Au contraire, l'administration combinée de cet acétate et de l'énanthate de testostérone (une forme de testostérone à libération prolongée) est suivie d'une absence de production de spermatozoïdes, chez la totalité des hommes traités. La production des spermatozoïdes est bloquée au bout de sept semaines, environ deux fois plus rapidement qu'avec la testostérone seule.

D'après une étude réalisée sur huit volontaires, ce type de traitement, associant l'acétate de cyprotérone et la testostérone par voie orale, est bien toléré. Le nombre de spermatozoïdes a nota-

blement diminué chez les huit hommes traités pendant 16 semaines, mais l'absence totale de production des spermatozoïdes ou une production minime n'ont été constatées que chez six des huit participants. L'efficacité d'un traitement combinant l'acétate de cyprotérone et la testostérone n'est pas suffisante. Plusieurs équipes recherchent de nouveaux androgènes qui pourraient être administrés par voie orale, en association avec l'acétate de cyprotérone. Ces traitements devraient diminuer la concentration en LH et en FSH et, par conséquent, inhiber la spermatogenèse tout en maintenant une imprégnation suffisante en testostérone.

Agonistes et antagonistes de la GnRH

La GnRH est une hormone responsable de la sécrétion de la LH et de la FSH. En modifiant certains acides aminés de cette molécule, les biologistes ont mis au point des substances qui se fixent sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH. Les premières molécules étaient des agonistes, ayant une affinité plus élevée pour les récepteurs hypophysaires de la GnRH que la GnRH elle-même ; en



4. LES CONTRACEPTIFS MASCULINS agissent en bloquant l'une des voies de production des spermatozoïdes ou leur trajet après qu'ils ont été produits. L'injection de testostérone (testostérone exogène) renforce la rétroaction négative de l'hormone sur l'hypothalamus, ce qui inhibe la production de l'hormone GnRH. D'autres substances bloquent l'activité biologique de la GnRH : ce sont des agonistes de cette hormone qui finissent par «insensibiliser» (et donc par inactiver) les

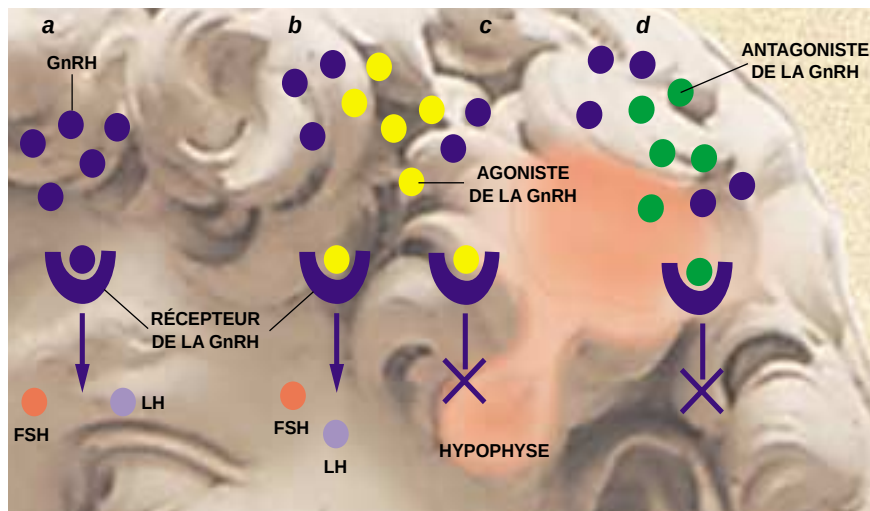
récepteurs de la GnRH, soit des antagonistes qui bloquent ces récepteurs. De même, d'autres substances, tels les progestatifs, agissent aussi dans la région de l'hypothalamus et de l'hypophyse, bloquant la synthèse de la FSH et de la LH. Ces quatre types de substances inhibent la production des spermatozoïdes. D'autres contraceptifs sont également envisageables : ils réduiraient la mobilité des spermatozoïdes déjà produits et, par conséquent, leur pouvoir fécondant.

outre, ces agonistes sont éliminés plus lentement de l'organisme que la GnRH.

Comment agissent les agonistes de la GnRH? Pendant environ deux semaines, ils commencent par stimuler la sécrétion de LH et de FSH, car ils imitent la GnRH et leurrent les récepteurs. Puis, dans une deuxième phase, survient un phénomène de désensibilisation : le seuil d'activation des récepteurs de la GnRH, stimulés en permanence, augmente, de sorte que les messages qui aboutissent à la production de la FSH et de la LH ne sont plus transmis. Douze études utilisant des agonistes de la GnRH ont été menées. Elles ont toutes montré que ce type de traitement ne diminue pas suffisamment le nombre de spermatozoïdes pour réaliser une contraception efficace.

Au contraire, les antagonistes de la GnRH semblent plus prometteurs. Ils se fixent aussi sur les récepteurs de la GnRH endogène, mais ne transmettent aucun message. Ils agissent plus rapidement que les agonistes de la GnRH, car la phase initiale de stimulation, que l'on constate avec les agonistes et qui dure deux semaines, n'existe pas. Les études menées sur les rongeurs et les primates non humains ont montré que l'association d'un antagoniste de la GnRH et d'un androgène entraîne une azoospermie réversible, avec un comportement sexuel normal. Chez l'homme, quelques études ont été réalisées avec le Nal-Glu et des androgènes en injection une fois toutes les deux semaines : la spermatogenèse a été bloquée chez sept des huit hommes traités. Dans une autre étude, un traitement hebdomadaire par des concentrations assez élevées d'hormones masculines a entraîné une absence totale de production de spermatozoïdes chez tous les hommes traités. D'autres types d'antagonistes de la GnRH sont en cours de développement, notamment le Cétrorelix, des Laboratoires *Asta Medica*, à Bordeaux.

Le mode d'administration reste la principale contrainte de ce type de traitement. Les pharmacologues recherchent des formes galéniques qui autoriseraient une administration mensuelle, voire trimestrielle. De surcroît, les nouveaux antagonistes ne déclenchent plus les réactions allergiques que provoquaient les premiers antagonistes de la GnRH ; ils s'accompagnent seulement, dans quelques cas, de rougeurs cutanées, au point d'injection. Comme avec les traitements par la testostérone et ses dérivés, les antagonistes de la



5. LA GnRH EST INHIBÉE dans l'hypophyse de diverses façons. Normalement, quand elle se fixe sur ses récepteurs, elle déclenche la production de la LH et de la FSH (a). Quand on administre des agonistes, ils se fixent sur les récepteurs de la GnRH avec une affinité supérieure à celle de l'hormone elle-même. Dans un premier temps, ils agissent comme la GnRH, libérant de la LH et de la FSH (b), mais le seuil d'excitation des récepteurs augmente au bout de quelques jours, de sorte qu'ils ne sont plus activés et ne transmettent plus de messages : la production de LH et de FSH cesse (c). Quand on injecte des antagonistes, ils prennent la place de la GnRH sur ses récepteurs et bloquent leur action : à nouveau, la production de LH et de FSH est inhibée (d).

GnRH ne sont efficaces qu'au bout de trois mois et ils sont réversibles en trois à quatre mois.

D'autres méthodes contraceptives

Jusqu'à présent, nous avons énuméré des méthodes qui visent à bloquer la production des spermatozoïdes. D'autres traitements ont été envisagés, mais ils ont tous un inconvénient rédhibitoire : ils ne sont pas réversibles. Ainsi, dans les années 1950, les médecins chinois avaient constaté de nombreux cas de stérilité masculine chez les hommes qui cultivaient le coton. Cette stérilité résultait d'un contact avec le gossypol, une substance contenue dans le coton. Le gossypol inhibe la mobilité des spermatozoïdes et leur maturation. Malheureusement, cette substance est toxique : 30 pour cent des hommes qui ont été en contact avec elle n'ont jamais retrouvé une spermatogenèse normale. En Inde, quelques équipes étudient la toxicité du gossypol et la cause de son effet irréversible.

D'autres moyens sont envisageables. Existerait-il un vaccin efficace? On sait que des anticorps dirigés contre les spermatozoïdes sont responsables de stérilité chez cinq pour cent des couples infertiles. On a donc imaginé de vacciner les hommes avec certains antigènes de surface portés par les spermatozoïdes. Les anticorps produits

après la vaccination se lient à leurs antigènes spécifiques, inhibant l'activité des spermatozoïdes, notamment la fusion du spermatozoïde potentiellement fécondant avec la zone pellucide de l'ovocyte. Toutefois, les antigènes des spermatozoïdes sont encore mal identifiés et, même si certaines protéines de surface sont aujourd'hui à l'étude, aucune n'est encore un vaccin potentiel.

Des vaccins contenant des anticorps dirigés contre la zone pellucide sont à l'étude. Toutefois, la contraception immunologique pose une difficulté de principe : les réactions du système immunitaire, qui conditionnent l'efficacité du vaccin, fluctuent d'une personne à l'autre. Le délai d'action et la réversibilité de ces vaccins sont en cours d'étude.

Une autre voie de recherche repose sur l'inhibition de la spermatogenèse par des moyens physiques : la spermatogenèse est normale à condition que la température des testicules soit inférieure de deux degrés à celle du reste de l'organisme. Or, les testicules, en position anormale, c'est-à-dire inguinale ou abdominale, présentent des anomalies de la spermatogenèse. L'équipe de R. Mieusset et L. Bujan, à Toulouse, a mis au point une méthode qui déclenche une légère hyperthermie par compression des testicules à l'entrée des canaux inguinaux, durant les heures d'éveil, 15 heures par jour. Cette méthode réduit le nombre des spermatozoïdes et leur

Les contraceptifs masculins de demain

La testostérone et les hormones masculines :

- Elles agissent sur l'hypothalamus en inhibant la production de la GnRH ; elles ont un délai d'action supérieur à deux mois ; elles nécessitent des injections hebdomadaires ;
- Une des difficultés sera la détermination de la dose minimale efficace chez tous les hommes traités. Les effets secondaires sont à évaluer.

Les progestatifs :

- Ils bloquent la synthèse de la LH et de la FSH ;
- Un progestatif, l'acétate de cyprotérone, combiné à un dérivé de la testostérone, bloque la spermatogenèse chez la totalité des hommes traités par cette association.

Les antagonistes et les agonistes de la GnRH :

- Les agonistes se lient aux récepteurs de la GnRH qui, stimulés en permanence, finissent par ne plus réagir. Ils ne sont pas des contraceptifs efficaces.
- Les antagonistes bloquent directement les récepteurs de la GnRH. Combinés à des hormones masculines, ils représentent des contraceptifs potentiellement efficaces.

Les méthodes non-hormonales :

- Les vaccins posent deux difficultés : les antigènes portés par les spermatozoïdes, qui seraient des agents vaccinaux, sont mal connus ; les réactions du système immunitaire, lesquelles conditionnent l'efficacité d'un vaccin, fluctuent d'une personne à l'autre.
- Inhibition de la spermatogenèse par augmentation de la température des testicules.

mobilité. Plusieurs études cliniques ont montré que l'hyperthermie testiculaire est un contraceptif masculin efficace. La réversibilité est obtenue en six à douze mois. Toutefois, chez la souris, la proportion de malformations embryonnaires après traitement hyperthermique du mâle est notablement plus élevée que chez les témoins. Enfin, on ignore encore les effets à long terme de l'hyperthermie sur la spermatogenèse.

La vasectomie

La vasectomie est un moyen contraceptif utilisé en Chine, aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Chaque année, plus de 500 000 hommes choisissent cette méthode de contraception aux États-Unis. Elle est illégale en France. Elle consiste à lier, au cours d'une intervention chirurgicale, les canaux déférents ou à les couper de quelques centimètres. Le canal déférent est interrompu par la ligature ou par la résection. La stérilité est obtenue deux à trois semaines après l'opération. *A priori*, elle est peu réversible. Le rétablissement de continuité des canaux déférents restaure un spermogramme normal chez 60 pour cent des hommes opérés, mais seulement 40 pour cent d'entre eux sont féconds. On ignore pourquoi, mais après une vasectomie, des anticorps anti-spermatozoïdes apparaissent systématiquement. Ils seraient responsables de la faible fertilité des hommes chez qui l'on rétablit la continuité des canaux déférents. Le suivi de 10 500 hommes ayant subi une vasectomie a confirmé

l'innocuité de la méthode, même si quelques effets secondaires mineurs sont signalés : saignement local, inflammation ou infection au voisinage des ligatures, ou encore quelques douleurs.

On peut réaliser une vasectomie non chirurgicale en injectant sous la peau, dans les canaux déférents, une substance qui polymérise dans les canaux. Toutefois cette méthode est irréversible, et le polyuréthane injecté est potentiellement cancérogène. Avant toute vasectomie, on pourrait recueillir du sperme et le conserver à -196°C , dans l'azote liquide ; il retrouverait son pouvoir fécondant après décongélation. Une insémination artificielle, au moment de l'ovulation de la partenaire, aboutirait à un taux de fécondation élevé.

Enfin, n'oublions pas le tout premier contraceptif masculin (du moins historiquement) : le préservatif. Ses premières utilisations datent du IV^e siècle, et il semble être apparu en Inde. Les premiers préservatifs étaient constitués de vessie ou d'intestins de porc. Depuis quelques années, le préservatif est très utilisé, car il protège contre les maladies sexuellement transmissibles. Toutefois, son efficacité est inférieure à celle des contraceptifs féminins. Le contraceptif masculin idéal devrait être aussi efficace que les contraceptifs féminins et protéger contre les maladies sexuellement transmissibles.

D'autres techniques seront sans doute développées, telles que la modification de la maturation des spermatozoïdes et la réduction de leur mobilité dans les voies excrétrices des testicules,

mais aussi dans les voies génitales féminines. Pourtant, ces techniques ne verront pas le jour avant que la physiologie testiculaire et les interactions des testicules et des autres acteurs du système de la reproduction ne soient totalement élucidées.

La recherche en contraception masculine progresse plus lentement que la recherche en contraception féminine, car on sépare difficilement, dans les testicules, la production de spermatozoïdes de celle des hormones masculines. Chez la femme, la contraception fonctionne comme un mécanisme de tout ou rien : l'émission mensuelle de l'ovule est inhibée chez toutes les femmes traitées. En revanche, une même concentration d'hormones ne bloque que partiellement la production des millions de spermatozoïdes : une des difficultés est d'inhiber efficacement la spermatogenèse chez tous les hommes traités. Outre les difficultés biologiques, deux conditions seront nécessaires au développement de la contraception masculine : la femme devra faire confiance à son partenaire, lequel devra se sentir concerné par la planification du nombre de ses enfants. Quoi qu'il en soit, sans moyen contraceptif largement diffusé, la population mondiale dépassera six milliards de personnes en l'an 2 000.

Sophie CHRISTIN-MAÎTRE, praticien hospitalier-universitaire est endocrinologue à l'Hôpital Saint-Antoine, dans le service que dirige Philippe BOUCHARD.

B. JEGOU, C. PINEAU et A. DUPAIX, *La cellule de Sertoli : actualisation du concept de cellule nourricière*, in *Médecine Sciences*, n° 4, vol. 11, pp. 519-527, 1995.

S. CHRISTIN-MAÎTRE, J.-F. GUÉRIN et P. BOUCHARD, *La contraception masculine*, in *Médecine Sciences*, n° 4, vol. 11, pp. 579-590, 1995.

R.A. ANDERSON et al., *Comparison between Testosterone Oenanthate-induced Azoospermia and Oligozoospermia in Male Contraceptive Study*, in *Human Reproduction*, vol. 12, n° 8, pp. 1657-1662, 1997.

M.C. MERIGGIOLA et W.J. BREMNER, *Progestin-androgen Combination Regimens for Male Contraception*, in *J. Androl.*, vol. 18, n° 3, pp. 240-244, mai-juin 1997.

S. CHRISTIN-MAÎTRE, *Gonadotrophines et physiologie ovarienne*, in *Médecine thérapeutique*, vol. 4, hors série, pp. 29-33, 1998.
