

En 1865, James Marion Sims (1813-1883) publie un ouvrage où il dévoile les circonstances de la fertilité. Précurseur, Sims ne sera pas compris des milieux académiques, et il faudra une cinquantaine d'années pour que soient assimilées trois informations capitales : quelle est la nature du sperme ? Quelle est sa fonction ? La pénétration du sperme dans l'utérus est-elle nécessaire à la fécondation de l'ovule ? Sims établit par ailleurs une distinction entre impuissance et stérilité. Toutefois, la contraception n'entrera dans sa phase endocrinologique que lors de la découverte des hormones ou, du moins, du principe de leur sécrétion.

On évoque souvent le nom de Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894) comme celui du fondateur de l'endocrinologie moderne. Il montre que des extraits d'organes animaux peuvent, après avoir été injectés à un autre animal, provoquer les effets attribués à cet organe. Ainsi il injecte des extraits ovariens de truies à des patientes ovariectomisées. Il tente de traiter la sénilité masculine par des extraits testiculaires.

En 1927, l'Autrichien Haberlandt montre qu'un extrait ovarien de lapines gravides déclenche une stérilité temporaire : cet extrait contient «quelque chose» qui bloque la conception. L'idée d'une contraception pharmacologique est née.

LES DÉBUTS DE LA CONTRACEPTION ORALE

C'est aux États-Unis que naquit le planning familial, en 1923, et que les premiers norstéroïdes furent mis sur le marché, en 1957. Faut-il voir en Malthus le père fondateur de la contraception ? L'idée d'une contraception était-elle sous-jacente à sa proposition visant à restreindre la fécondité d'un couple pour des raisons économiques ? Pour Freud, un siècle plus tard, «en théorie, ce serait un des plus grands triomphes de l'humanité si l'on pouvait transformer l'acte responsable de la procréation en une activité délibérée, planifiée». Les mouvements néomalthusiens allaient conjuguer leurs efforts avec ceux du féminisme.

Parmi les pionnières figure l'Anglaise Mary Stopes (1880-1958), qui crée la première *Mothers' clinic*, à Londres. Sa doctrine conjugue le culte du bonheur du couple et d'une sexualité féminine retrouvée avec l'intérêt d'une limitation des naissances dans les milieux ouvriers.



Le premier centre britannique de planning familial a été fondé à Londres, en 1921, par Mary Stopes.

Margaret Sanger, quelque peu rivale de Mary Stopes, est à l'origine du «contrôle des naissances». L'impulsion que ces deux militantes donnent au planning familial a tant de poids que bon nombre d'idées reçues, y compris dans les milieux médicaux les plus traditionalistes, voire au sein des milieux religieux, sont battues en brèche. La contraception est alors essentiellement fondée sur l'emploi de spermicides ou de diaphragmes.

Dans les années 1920, les découvertes d'hormones se succèdent : en 1923, Edgar Allen et Edward Doisy isolent l'œstrine ; en 1929, George Corner découvre la progestérone et Guy Marrian le pregnanediol ; en 1931, Adolf Butenandt l'androstérone et, en travaillant sur cette hormone sexuelle mâle, il jette les bases sur lesquelles les chimistes s'appuieront pour préparer les premiers contraceptifs oraux destinés aux femmes. Enfin, en 1936, l'Américain Donald MacCorquodale produit l'estradiol, une hormone ovarienne. Ces travaux sont mis à profit par les laboratoires Schering, à Berlin, qui obtiennent, sous la direction d'Inhoffen, le 17 α -étinylestradiol, bien plus actif que l'estradiol naturel.

Les premières tentatives de mise au point d'un pilule contraceptive datent du début des années 1950, et Gregory Pincus (1903-1967), stimulé par Margaret Sanger, commence un programme de recherches à la *Fondation Worcester*, qu'il dirige à Boston. Il cherche à édifier une méthode contraceptive hormonale fondée sur la physiologie ovarienne pendant la grossesse. Durant la grossesse, l'ovulation cesse, ce qui peut être lié à l'augmentation de la sécrétion de progestérone : cette hormone pourrait ser-

vir de «contraceptif naturel». Afin de tester cette hypothèse, Pincus et Min Chuey Chang administrent des doses élevées de progestérone à des lapines : l'ovulation est interrompue. Pincus administre du stilbestrol en première partie du cycle, puis de la progestérone au cours de la seconde partie. Cette séquence suspend la survenue des règles. Pincus préconise l'emploi de progestérone pendant trois semaines, et il suspend le traitement pour déclencher les règles et reprend le régime progestatif au cinquième jour. Hélas, l'expérience n'est guère concluante : 15 pour cent des femmes traitées continuent à avoir un rythme d'ovulation normal.

On ignorait alors que la progestérone, administrée par voie orale, est quasi inactive. On se tourne alors vers les progestatifs, des dérivés de la testostérone (hormone mâle), que l'on traite pour lui faire perdre ses propriétés androgéniques, et pour que son activité biologique soit maintenue, voire augmentée quand elle est absorbée par voie orale. En 1939, le chimiste australien Arthur Birch synthétise la 19-nortestostérone, mais le premier progestatif actif par voie orale, la noréthistérone, naît le 15 octobre 1951, synthétisé par George Rosenkrantz et Carl Djerassi, au sein de la filiale mexicaine des Laboratoires Syntex.

DES ESSAIS CLANDESTINS

L'équipe de Franck Colton, des laboratoires *Searle*, entreprend de synthétiser une autre série de dérivés de la progestérone. Tous ces travaux sont réalisés dans un climat de méfiance absolue de la part de la présidence de la firme qui, très conservatrice, ne veut rien savoir de la contraception orale. Il faut user d'un subterfuge : à leur insu, les laboratoires *Searle* sont les promoteurs du premier essai clinique d'un contraceptif oral chez la femme.

On y teste le norétynodrel, le plus actif des progestatifs, dépourvu d'activité androgénique. Les premiers essais sont difficilement interprétables, en raison d'une contamination chimique par un puissant estrogène, le 3-méthyléthynylestradiol. Sans le savoir, Pincus avait étudié une association estro-progestative. Sous le nom de mestranol, cet ester sera, par la suite, effectivement adjoint au norétynodrel à très faibles doses, car il permet de régulariser les règles. Sur les 221 femmes mariées recevant

l'association, aucune n'eut de grossesse pendant la période de l'étude, sauf celles qui avaient interrompu le traitement.

D'abord présentée comme un traitement des troubles menstruels, l'association des deux stéroïdes fut commercialisée en 1959 aux États-Unis. L'année suivante, l'indication de «contraception» était approuvée. La concentration fut diminuée de moitié lors de la commercialisation de l'Enidrel® en France. Au fil des ans, une course au mini-dosage fut lancée. La recherche du «naturel» est restée une obsession constante des pharmacologues de la contraception. Recherche paradoxale, tant est artificielle la recherche de l'infertilité.

À partir de 1970, les pilules devaient contenir moins de 0,05 milligramme de l'estrogène retenu, l'éthinylestradiol. Le dosage était suffisant dans la mesure où sa dégradation par le foie est très faible, contrairement aux dérivés naturels. Il s'agissait des pilules normo-dosées. Les «mini-pilules» ne devaient contenir que 0,03 milligramme d'estrogène. Il y avait là de quoi minimiser les risques potentiels qui alimentaient la chronique. Les trois millions de femmes françaises qui, à l'époque, prenaient la pilule avaient une vingtaine de spécialités contraceptives à leur disposition.

CONTRACEPTION ET LÉGISLATION

Régulièrement condamnées au XIX^e siècle, les méthodes contraceptives virent leur emploi limité aux classes sociales les plus aisées. Jusqu'en 1920, la répression qui entourait l'avortement et les pratiques abortives donna à la contraception un sens très péjoratif. Il faudra attendre encore plus de 20 ans pour que les femmes puissent parler à peu près librement de la contraception, malgré des discours religieux généralement hostiles. C'est avec le planning familial que la contraception passa de la prouesse pharmacologique à l'avancée sociale. La première pilule fut commercialisée en France, en 1964, avec l'étiquette «médicament du blocage de l'ovulation» sous le nom d'Anovlar®.

Cette nouvelle maîtrise de la conception permit de dissocier sexualité et fécondité, favorisant ainsi l'entrée des femmes dans le monde du travail, dans les milieux culturels et, à un moindre degré, dans la vie politique. En 1967, fut votée la loi Neuwirth, du nom du député gaulliste de la Loire qui s'acharna, malgré les fortes résistances des milieux conservateurs, à faire évoluer mentalités et législation ; cette loi fut complétée en 1974, sous l'impulsion de Simone Veil, autorisant l'importation, la fabrication et la vente en

Et les hommes ?

Si la régulation des naissances est restée pendant longtemps le problème des seules femmes, une prise en charge de la contraception par le couple semble être à nouveau un élément du débat. À la fin des années 1950, un médecin de la province de Xiang Zhu, en Chine, constata la stérilité de couples qui consommaient de l'huile de coton. Les hommes qui consommaient cette huile ne fabriquaient pas de spermatozoïdes. L'institut pharmaceutique

de l'Académie des sciences médicales chinoises pratiqua des essais concluants sur l'animal avec le gossypol, un constituant de la graine de cotonnier. Les essais chez l'homme, commencés en 1972, se poursuivirent jusqu'en 1978. La dose minimale contraceptive détruisant la fécondité des spermatozoïdes n'avait pas d'effets délétères sur la production de testostérone. Seuls ses effets secondaires, fatigue et anorexie, limitent l'intérêt du gossypol.

pharmacie des produits définis comme contraceptifs. Le médecin pouvait les prescrire pour un an et le pharmacien les délivrer pour trois mois. Cette loi reconnaissait officiellement l'intérêt des centres de planning familial. Enfin, il était prévu que les mineures pourvues d'une autorisation parentale puissent bénéficier de ces nouvelles prescriptions.

La psychologie culpabilisée d'une «prévention permanente de la grossesse», le patriarcat des sociétés modernes, une éducation insuffisante des filles à l'égard de leurs droits sont autant de facteurs qui se sont bien souvent opposés au progrès scientifique. Pourtant, la dissociation de la sexualité et de la conception avait suscité l'espoir de maîtriser la démographie galopante dans le Tiers Monde ; cet objectif était apparemment utopique, puisque la population mondiale a doublé au cours des 25 dernières années.

Le principe de l'utilisation d'un contraceptif dont la base pharmacologique est un progestatif de synthèse demeure plus que jamais d'actualité. Différents dérivés comme la drospirenone des Laboratoires Schering ou des stéroïdes dérivés du spiro méthylène ont fait l'objet de dépôts de brevets. Des implants sous-cutanés libérant dans la circulation générale des quantités faibles, mais stables, de progestatifs pendant des mois ou des années sont à l'étude. Les contraceptifs postcoïtaux, la «pilule du lendemain», fortement dosés en estrogènes seuls ou combinés avec un progestatif, réduisent le risque de grossesse de 90 à 95 pour cent.

Quant aux agonistes de la progestérone, telle la liletristone, ce sont des analogues de la mifépristone, le RU 486, contraceptif mis au point par Étienne Émile Beaulieu, avec les Laboratoires Roussel : ils bloquent l'action de l'hormone au niveau de l'endomètre. La pharmacologie contraceptive s'est aussi développée avec des dérivés non stéroïdiens. C'est le cas de l'ormeloxifène, qui empêche la nidation de l'œuf fécondé.

Les perspectives de développement de contraceptifs utilisables par l'homme sont toujours aussi modestes. Si la vasectomie chirurgicale fut très populaire dans les années 1950-1960, son emploi est plus confidentiel aujourd'hui, notamment en raison d'un lien évoqué avec le développement plus fréquent de cancers de la prostate dans la population ayant subi l'intervention. Aujourd'hui, les recherches s'orientent plutôt vers les inhibiteurs de la spermatogenèse.

Enfin, l'immunothérapie de la fertilité est un axe de recherche, et divers industriels coopèrent au développement d'un «vaccin antigrossesse». Cette voie de recherche porte sur l'inhibition de la sécrétion de certaines enzymes ou du transport du sperme. L'Organisation mondiale de la santé évalue en Inde un vaccin qui entraînerait le rejet de l'œuf fécondé. S'il est efficace et économiquement abordable, ce vaccin serait une solution pour les femmes des pays en «surnatalité». Toutefois, un tel vaccin ne serait acceptable que si sa durée d'activité ne risque pas de compromettre une grossesse ultérieure et un retour à la fertilité.

Expérimentale et plus ou moins efficace, la contraception est aujourd'hui maîtrisée. C'est aussi un enjeu de santé publique, puisqu'elle devient l'occasion d'une prévention des risques, par exemple cardio-vasculaires, pour la femme et d'une médecine anténatale plus efficace pour l'enfant à naître.

François CHAST dirige le Service de pharmacie et de pharmacologie de l'Hôtel-Dieu. Il est administrateur de la Société d'histoire de la pharmacie et membre de l'Académie nationale de pharmacie.

V.C. MEDVEI, *The History of Clinical Endocrinology*. The Parthenon publishing group, Lancs, New York, 1993.

F. CHAST, *Histoire contemporaine des médicaments*, La Découverte, 1995.