

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.

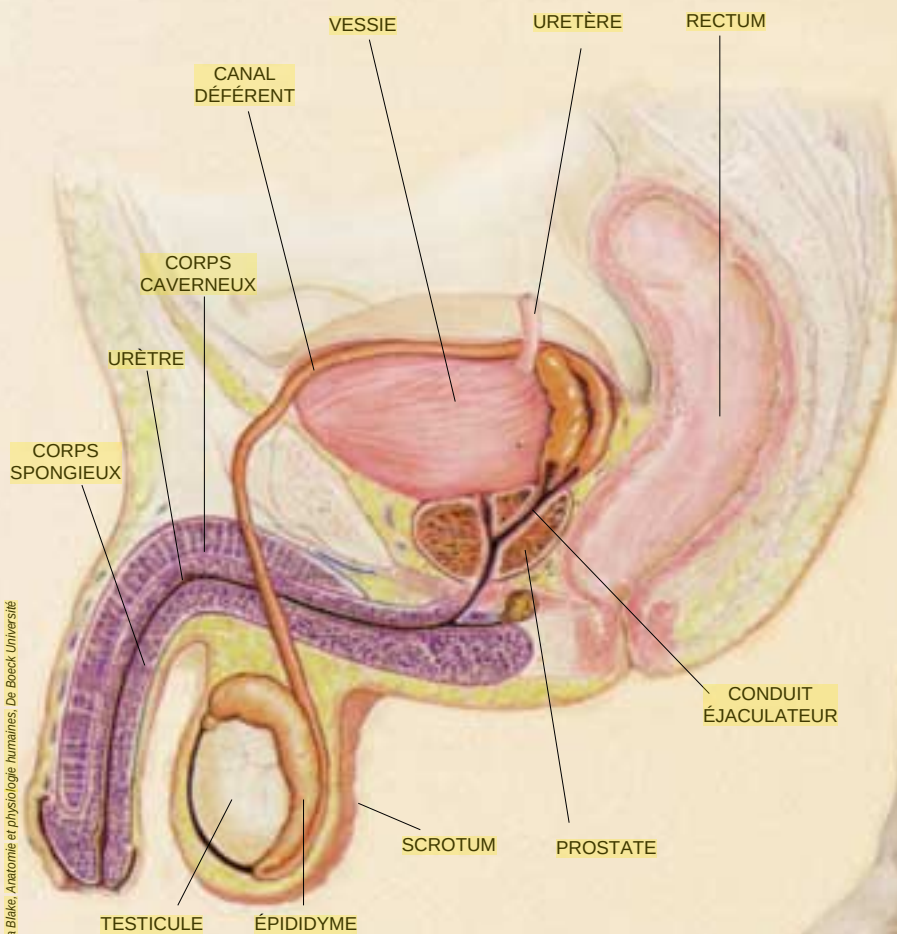
stérone inhibe la production de la GnRH, et celle de la FSH et de la LH, (et, par conséquent, la production de testostérone). Au contraire, une faible concentration en testostérone stimule la production de la LH. De surcroît, une deuxième connexion relie la LH et la FSH : la testostérone libérée dans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

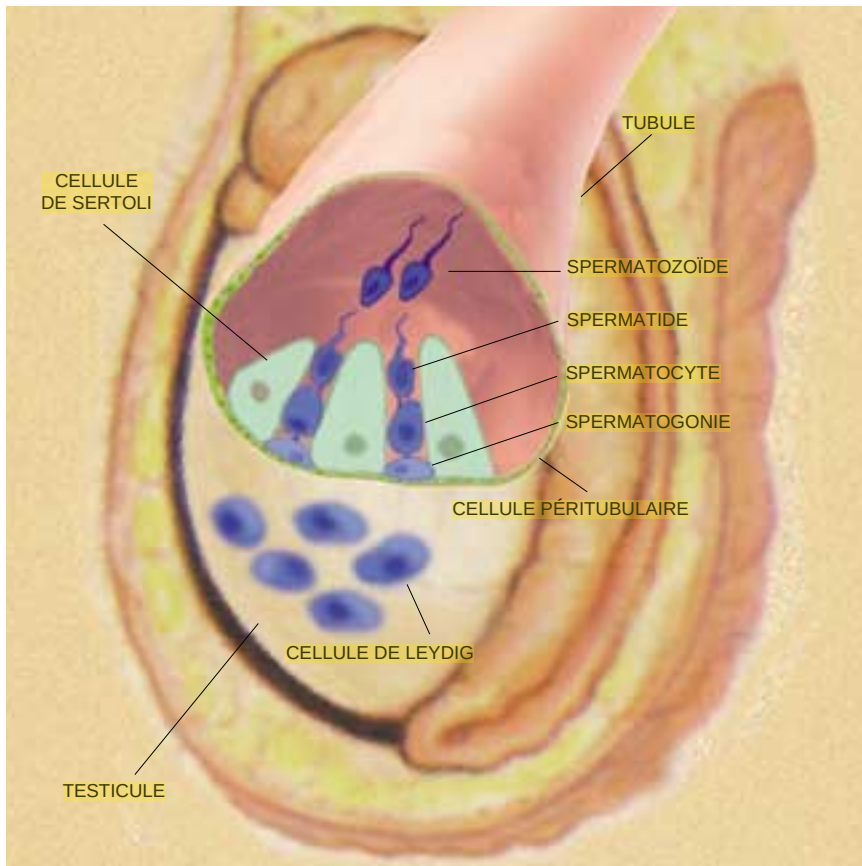
Chez le rat, la spermatogenèse nécessite une synergie entre la testostérone intratesticulaire et la FSH. On a montré qu'après ablation chirurgicale de l'hypophyse (les hormones FSH et LH ne sont plus produites), l'administration de testostérone seule déclenche la spermatogenèse. Toutefois, pour que la 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 azoospermes, 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

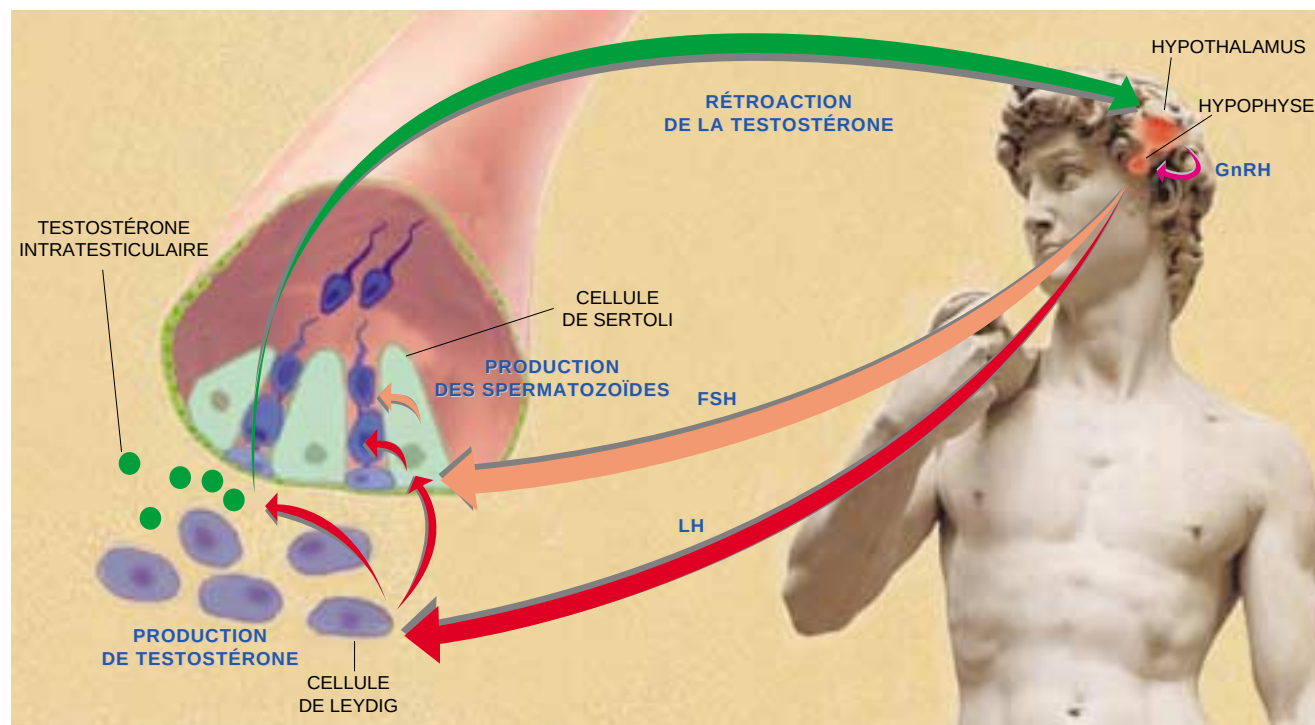
glande mammaire et une diminution de la concentration en cholestérol HDL, le «bon» cholestérol. Ce traitement diminue le volume des testicules. De surcroît, les androgènes risquent, en théorie, d'entraîner une augmentation de la taille de la prostate et de favoriser les carcinomes prostatiques.

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.