

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

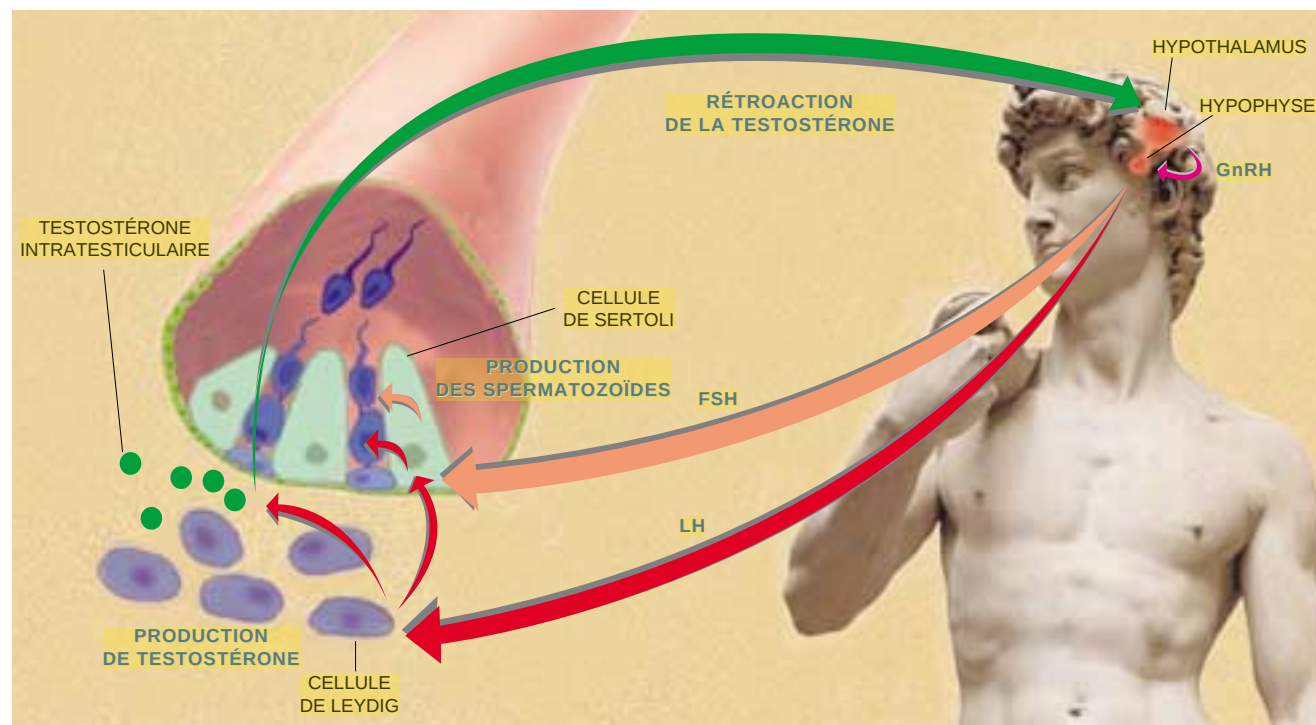
glande mammaire et une diminution de la concentration en cholestérol HDL, le «bon» cholestérol. Ce traitement diminue le volume des testicules. De surcroît, les androgènes risquent, en théorie, d'entraîner une augmentation de la taille de la prostate et de favoriser les carcinomes prostatiques.

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 médroxyprogestérone) 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 médroxyprogestérone 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.

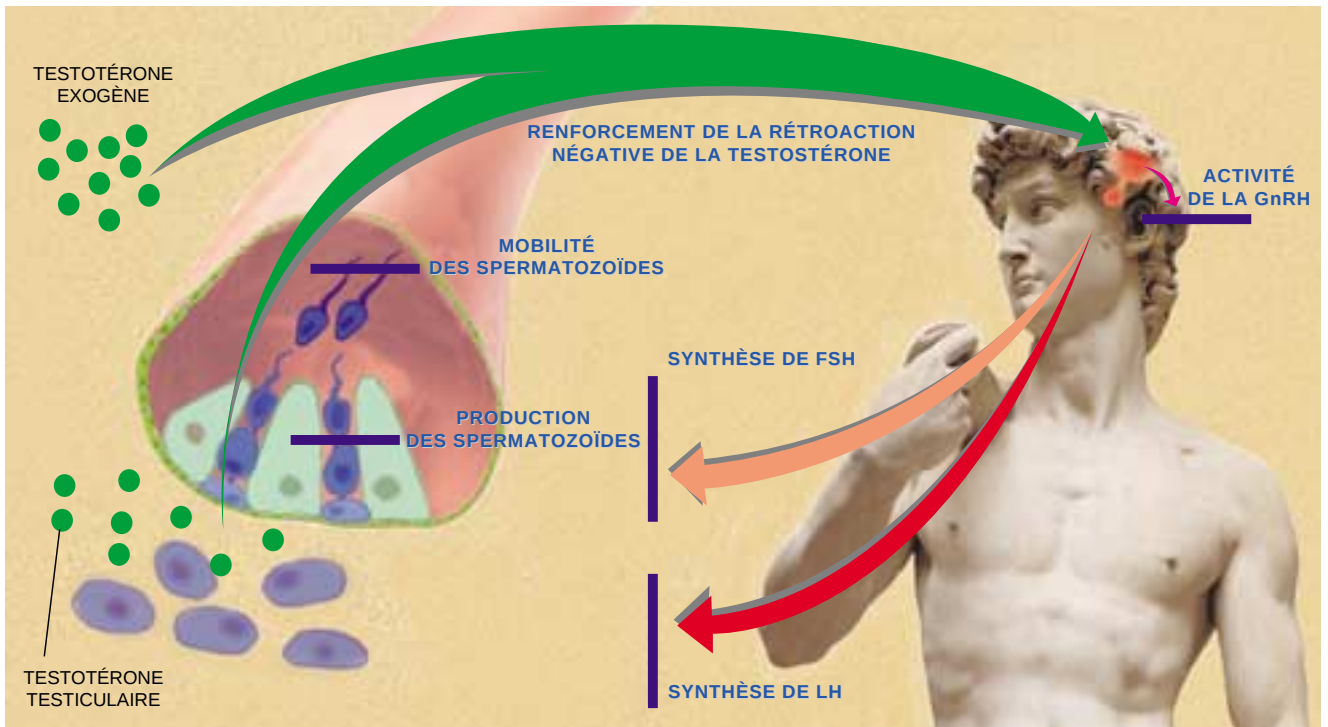
L'acétate de cyprotérone entre en compétition avec la testostérone, car elle se fixe sur les récepteurs des hormones masculines et les leurre. Elle inhibe la production de FSH et de LH et, ainsi, bloque la spermatogenèse, mais seulement chez une faible proportion des hommes traités. Au contraire, l'administration combinée de cet acétate et de l'éнанthate 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 minimale 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.