

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.

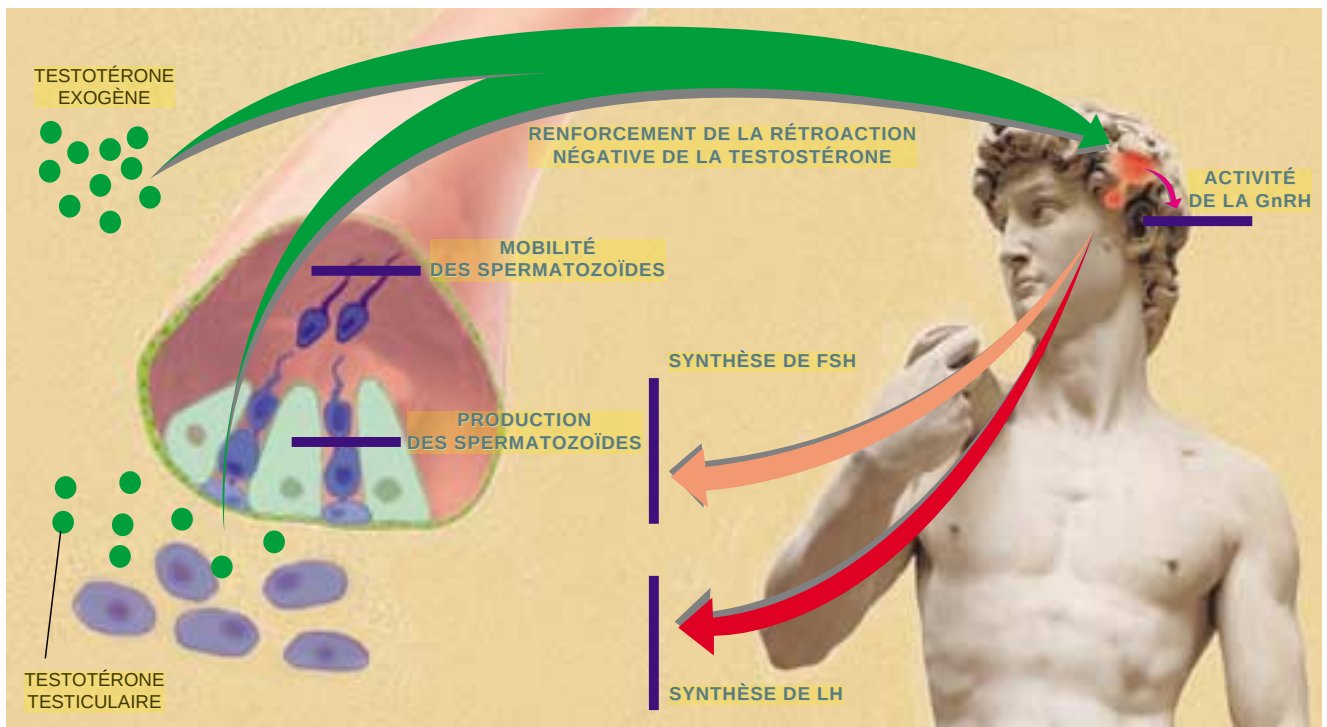
L'acétate de cyprotérone entre en compétition avec la testostérone, car elle se fixe sur les récepteurs des hormones masculines et les leurre. Elle inhibe la production de FSH et de LH et, ainsi, bloque la spermatogenèse, mais seulement chez une faible proportion des hommes traités. Au contraire, l'administration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

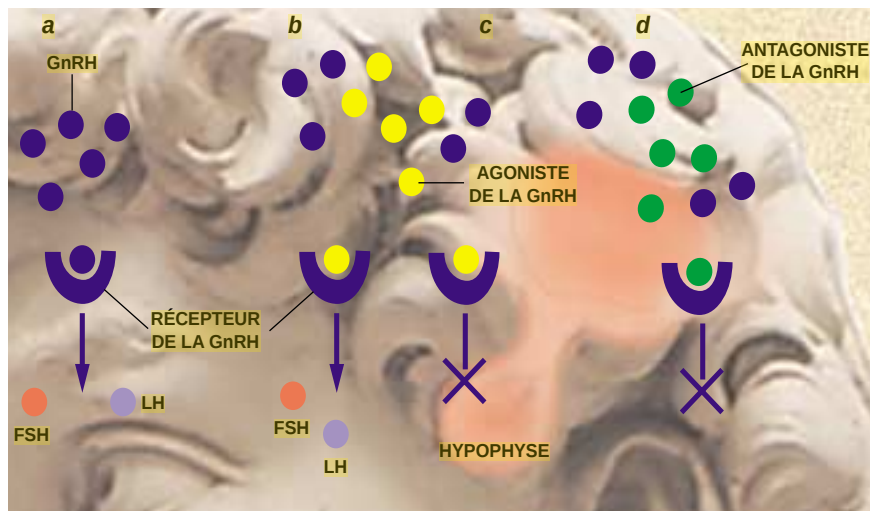
récepteurs de la GnRH, soit des antagonistes qui bloquent ces récepteurs. De même, d'autres substances, tels les progestatifs, agissent aussi dans la région de l'hypothalamus et de l'hypophyse, bloquant la synthèse de la FSH et de la LH. Ces quatre types de substances inhibent la production des spermatozoïdes.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

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 Cétreorelix, 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