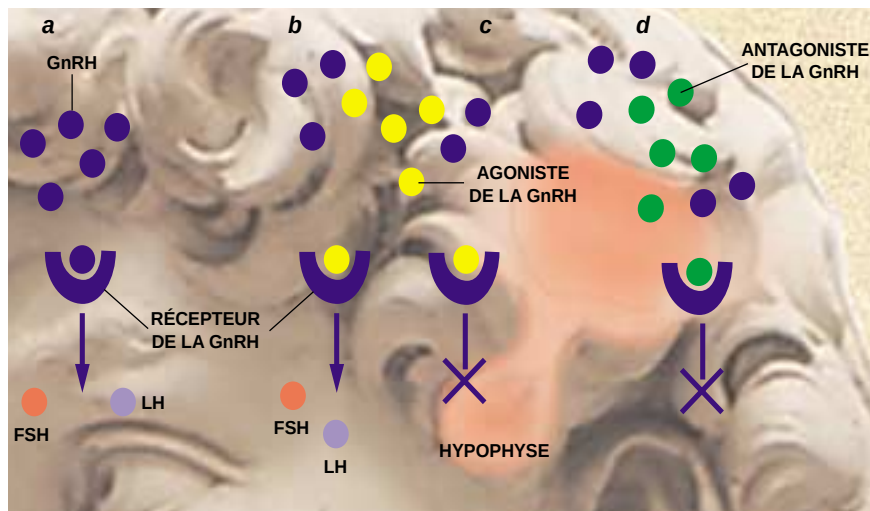


outre, ces agonistes sont éliminés plus lentement de l'organisme que la GnRH.

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. Miesusset 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.