

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.

L'évolution des tortues

GUILLERMO ROUGIER • MARCELO DE LA FUENTE • ANDREA ARCUCCI

La récente découverte, en Argentine, d'étonnants spécimens fossiles précise l'origine des tortues et révèle une diversité écologique et systématique inattendue chez les Chéloniens.

Si la carapace des tortues rend ces animaux facilement identifiables, son origine reste l'un des mystères de la paléontologie des vertébrés. La tortue peut rétracter son cou et enfouir sa tête sous la carapace, et cela de deux façons possibles qui correspondent aux deux types de tortues actuelles. La découverte de tortues fossiles en Argentine a précisé la date de l'apparition de cette bifurcation.

Les tortues sont amniotes, comme les lézards, les crocodiles, les oiseaux les mammifères actuels et un grand nombre de formes fossiles. Chez les amniotes, l'embryon est recouvert d'une membrane, l'amnios, qui diminue fortement les pertes d'eau. Cette structure a permis aux amniotes de conquérir tous les environnements terrestres, puisque, à la différence des amphibiens, ils n'avaient pas l'obligation de retourner dans l'eau pour pondre.

Cette évolution a débuté au Carbonifère, qui commença il y a 322 millions d'années et dura 30 millions d'années. L'acquisition de l'amnios entraîna, durant la période suivante, le Permien (entre 290 et 245 millions d'années), une explosion de nouveaux groupes. Bien que l'on n'ait pas retrouvé de fossiles de tortues datant du Permien, toutes les lignées que l'on pense liées aux tortues sont issues de cette période.

Les déductions de Watson

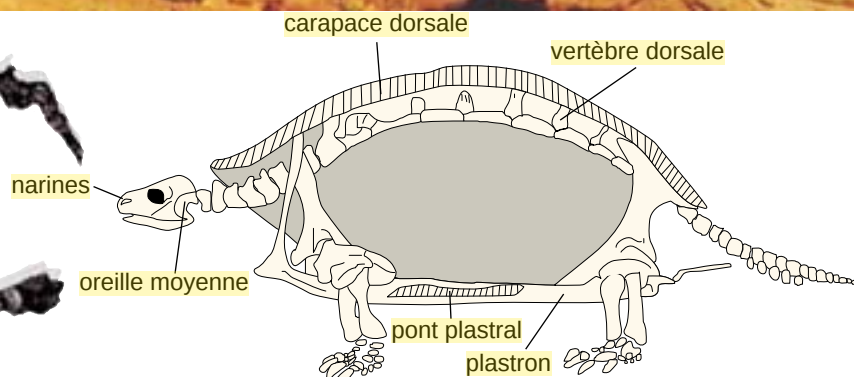
Après la découverte récente de nouveaux fossiles en Argentine, les paléontologues ont réexaminé et précisé les hypothèses sur l'origine des tortues et leurs relations avec les principaux groupes d'amniotes.

L'identification des ancêtres des tortues est une longue histoire. En 1914, D. Watson, paléontologue anglais, postula que *Eunotosaurus africanus*, un petit amniote d'Afrique du Sud qui vivait au Permien moyen, il y a environ 260 millions d'années, était un ancêtre des tortues. Selon Watson, la carapace des tortues résultait de l'élargissement et de l'épaississement des côtes

d'*Eunotosaurus*. Hélas pour la phylogénie, cette ébauche de carapace n'a pas les mêmes caractéristiques chez les tortues primitives du Trias, aussi l'hypothèse n'a pas semblé convaincante. De plus, ajoutaient les paléontologues, contrairement aux tortues actuelles et fossiles qui n'ont pas de dents mais une crête osseuse recouverte d'une couche cornée, *Eunotosaurus* a de véritables



1. LA FORMATION LOS COLORADOS présente de grands affleurements, de 100 kilomètres de long, 30 kilomètres de large et plusieurs centaines de mètres d'épaisseur (a). C'est dans le secteur supérieur (b) de cette formation que l'on a découvert des vertébrés fossiles du Trias (205-220 millions d'années), dont *Palaeochersis talampayensis*, la plus ancienne tortue fossile connue d'Amérique du Sud (c). Sur le squelette de la tortue, on distingue les narines externes allongées et le début d'une cavité de l'oreille moyenne. Dans le squelette, on observe les processus épiploastraux (clavicules), la ceinture scapulaire primitive, un court pont plastral et l'ischion soudé au plastron.



dents implantées dans les prémaxillaires et les maxillaires ; contrairement aux tortues, il ne possède pas une cuirasse de plaques osseuses ; enfin, les ceintures scapulaires (os de l'épaule) sont disposées au-dessus des côtes, comme chez la majorité des amniotes et non pas dessous, comme chez les tortues.

L'étude de spécimens anciens et nouveaux, dont un crâne complet d'*Eunotosaurus africanus*, poussèrent B. Cox en 1969, et A. Keyser et C. Gow en 1981, à considérer qu'*Eunotosaurus* était un élément d'un groupe d'amniotes primitifs, les captorhinidés, qui ressemblaient à des lézards, mais n'avaient pas de relation claire avec les tortues.

Comment était apparue la carapace ? Pas par épaissement des côtes et des épinés neurales, comme le pensait Watson, mais par extension et fusion d'ossifications sur les vertèbres dorsales et les côtes, commencèrent à supputer les paléontologues.

En suivant cette hypothèse, ils ont apparenté divers groupes d'amniotes aux tortues. Après les avoir liées aux captorhinidés, Robert Reisz et Michel Laurin ont précisé un lien de parenté avec les procolophonidés, un sous-groupe des captorhinidés. Enfin, Michael Lee, en 1993, étudia à fond

les parentés entre les amniotes primitifs et identifia quatre groupes Pareiasaurida, *Sclerosaurus*, Procolophonidae et Nyctiphruretida qui, quand on remonte le temps, se distinguent de plus en plus du groupe des tortues. Ces quatre groupes ont principalement vécu au Permien : à l'exception du premier, nettement plus gros, ils étaient tous de taille petite ou moyenne, semblables aux lézards actuels.

Les paréiasauridés, ancêtres des tortues ?

Michael Lee prôna le regroupement des paréiasauridés et des Chéloniens sur la base de 16 caractéristiques communes. Quant à la carapace, elle résultait d'une fusion des plaques osseuses du dos et des flancs des paréiasauridés.

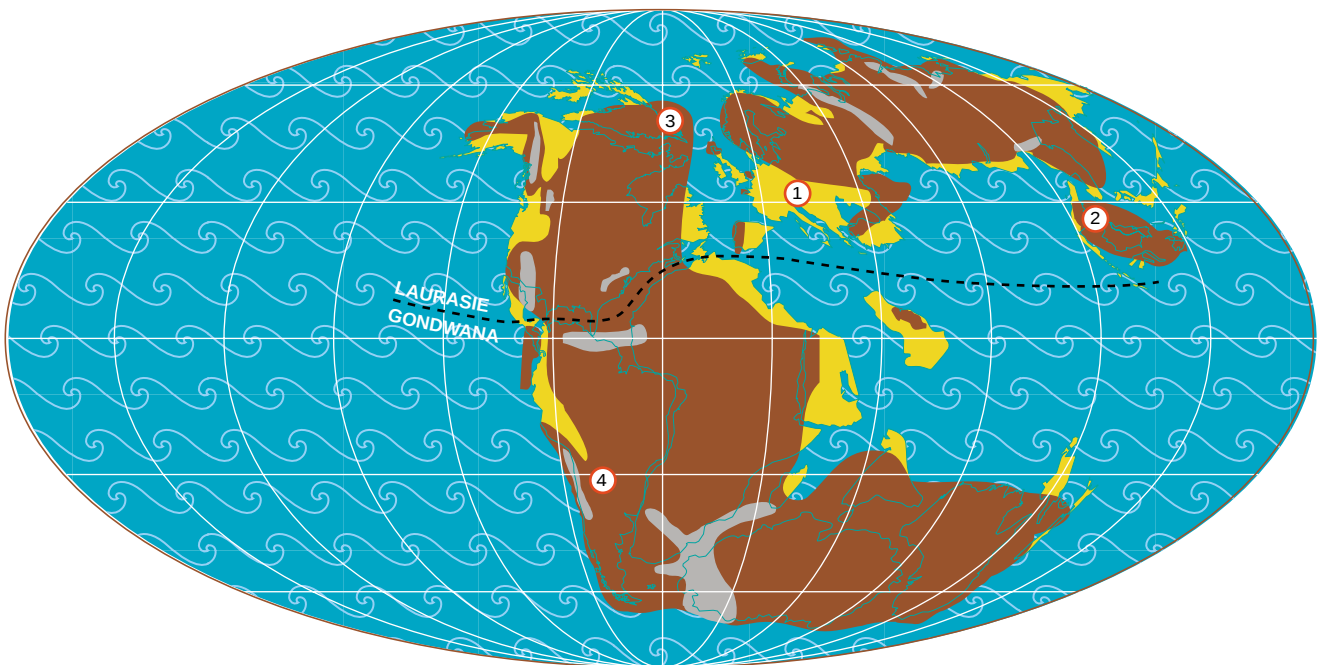
Le fait que les tortues du Trias possèdent un nombre d'éléments de carapace supérieur à celui des tortues modernes semble étayer l'hypothèse qu'au cours des âges, la carapace s'est formée par fusion de multiples ossifications indépendantes. La tendance au raccourcissement du squelette et la présence de seulement cinq vertèbres cervicales dans le cou des paréiasauridés confirment leur parenté étroite avec les tortues. Dans ce contexte, il semble que

les huit vertèbres cervicales et la disposition interne des ceintures des tortues actuelles résultent, chez les paréiasauridés, de l'incorporation de la première, deuxième et troisième vertèbres dorsales à leur cou par un déplacement vers l'arrière des os de l'épaule.

Dramatique absence : pas de tortues au Permien !

Le Norien est la période du Trias supérieur qui s'étend de 220 à 205 millions d'années. Comme les premières tortues fossiles connues datent de cette époque, 30 millions d'années au moins séparent les Chéloniens les plus anciens et les représentants des groupes qui leur sont apparentés. D'où l'incertitude : on n'a pas découvert de fossile montrant la transformation la plus draconienne de l'histoire des Chéloniens, l'apparition de la carapace.

On n'avait, avant la découverte argentine, retrouvé des restes de Chéloniens du Trias que dans trois régions, l'Allemagne, l'Asie du Sud-Est et le Groenland oriental. La dérive des continents explique cette disposition : au Norien, les emplacements des continents étaient radicalement différents de leurs emplacements actuels. Au Trias, un supercontinent, la Pangée, résultait de



2. CARTE PALÉOGÉOGRAPHIQUE où sont indiquées les lignes côtières de la fin du Trias, il y a 220 millions d'années. À l'époque, le supercontinent Pangée commençait à se séparer en Laurasie (Nord) et Gondwana (Sud). L'Amérique du Nord est encore liée au Gondwana. Les quatre régions où l'on a localisé des gisements fossilifères avec des tortues datant du Norien sont indiquées. Ainsi, on a retrouvé en Allemagne six squelettes de *Proganochelys quenstedti* et une dou-

zaine de carapaces de *Proterochersis robusta* (1). Des spécimens fort incomplets de *Proganochelys rucha* proviennent de la formation de Huai Hin Lat, au Nord-Est de la Thaïlande (2). Les fossiles de *Proganochelys* sp. ont été découverts dans la formation Fleming Fjord, dans le Jameson Land, au Groenland oriental (3). Enfin, une quinzaine de *Palaeochersis talampayensis* ont été mis au jour dans la formation Los Colorados, en Argentine (4).