

## Contraceptions masculines non déférentielles : revue de la littérature

Eric HUYGHE (1), Joe NOHRA (1), Delphine VEZZOSI (2), Antoine BENNET (2), Philippe CARON (2), Roger MIEUSSET (1), Louis BUJAN (1), Pierre PLANTE (1)

(1) Service d'Urologie et Andrologie, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse, France, (2) Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, Hôpital Rangueil, Toulouse, France

Synthèse thématique

Prog Urol, 2007, 17, 2, 156-164

### Résumé

**Objectifs :** Faire l'état d'avancée des différentes méthodes contraceptives masculines (à l'exception des méthodes déférentielles).

**Matériel et méthodes :** Une recherche bibliographique a été réalisée en utilisant les mots clés : male/contraception. Nous avons restreint la recherche aux articles originaux en anglais et en français. Les articles portant sur la vasectomie et les autres méthodes de contraception déférentielles ne seront pas considérés dans la présente revue.

**Résultats :** Actuellement les méthodes de contraception masculine utilisées à large échelle restent encore au nombre de 3 : Le retrait, le préservatif masculin et la vasectomie, bien que d'autres types de contraception masculine aient fait la preuve de leur efficacité. Parmi celles-ci, la contraception hormonale apparaît la plus prometteuse et fait d'ailleurs l'objet de la majorité des recherches. Les autres méthodes contraceptives (immunologiques, thermiques ...) pourraient constituer des alternatives possibles.

**Conclusion :** La contraception masculine reste sous-utilisée, et seul le préservatif masculin est d'utilisation courante (si on exclut le retrait et la vasectomie). En conséquence, de nouveaux protocoles de recherche dans le champ de la contraception masculine doivent être fortement encouragés.

La contraception est une préoccupation majeure de santé publique.

Dans les pays occidentaux, la contraception est principalement féminine, à l'exception du préservatif qui a vu un regain d'intérêt depuis les années 90 avec l'épidémie de SIDA. Actuellement, l'éventail des méthodes de contraception en cours d'expérimentation est large [1], mais les options de contraception masculine restent limitées comparées à celles de la contraception féminine. En dehors du coitus interruptus, du préservatif (et de la vasectomie), les autres contraceptions masculines sont sous utilisées, bien que des résultats prometteurs aient été présentés [1, 2]. Les recherches en contraception masculine sont menées dans 4 axes : l'inhibition de la spermatogenèse, l'inhibition de la fonction du spermatozoïde, l'interruption du transport du spermatozoïde, la prévention du dépôt de sperme dans le vagin. Dans une précédente revue, nous avons analysé les contraceptions déférentielles actuelles et en devenir [3]. Dans la présente revue, nous avons analysé la littérature disponible sur les méthodes de contraception masculine non déférentielles.

### Matériel et méthodes

Une recherche bibliographique a été réalisée en utilisant les mots clés : male/contraception à l'aide des moteurs de recherche Pubmed et Pascal. Nous avons restreints la recherche aux articles originaux en anglais et en français. Les articles portant sur la vasectomie et les autres méthodes de contraception déférentielles ne seront pas considérés dans la présente revue.

### Résultats

#### Le coitus interruptus

Le coitus interruptus consiste à retirer le pénis du vagin avant l'éjaculation. L'avantage du coitus interruptus est sa simplicité, sa gratuité et son absence de contre-indications médicales ou morales. Même si cette contraception peut être adoptée par certains couples, ses limites sont évidentes. Le partenaire masculin se doit d'avoir suffisamment de contrôle pour sentir que l'éjaculation est imminente. Bien que la miction normale rince théoriquement les spermatozoïdes de l'urètre, un petit nombre de spermatozoïdes est présent dans la fraction initiale de l'éjaculation. Ceci, et la difficulté qu'ont les hommes de contrôler leur éjaculation, expliquent le taux élevé d'échec de cette contraception, avec un taux de grossesse de 9% [4].

#### Le préservatif

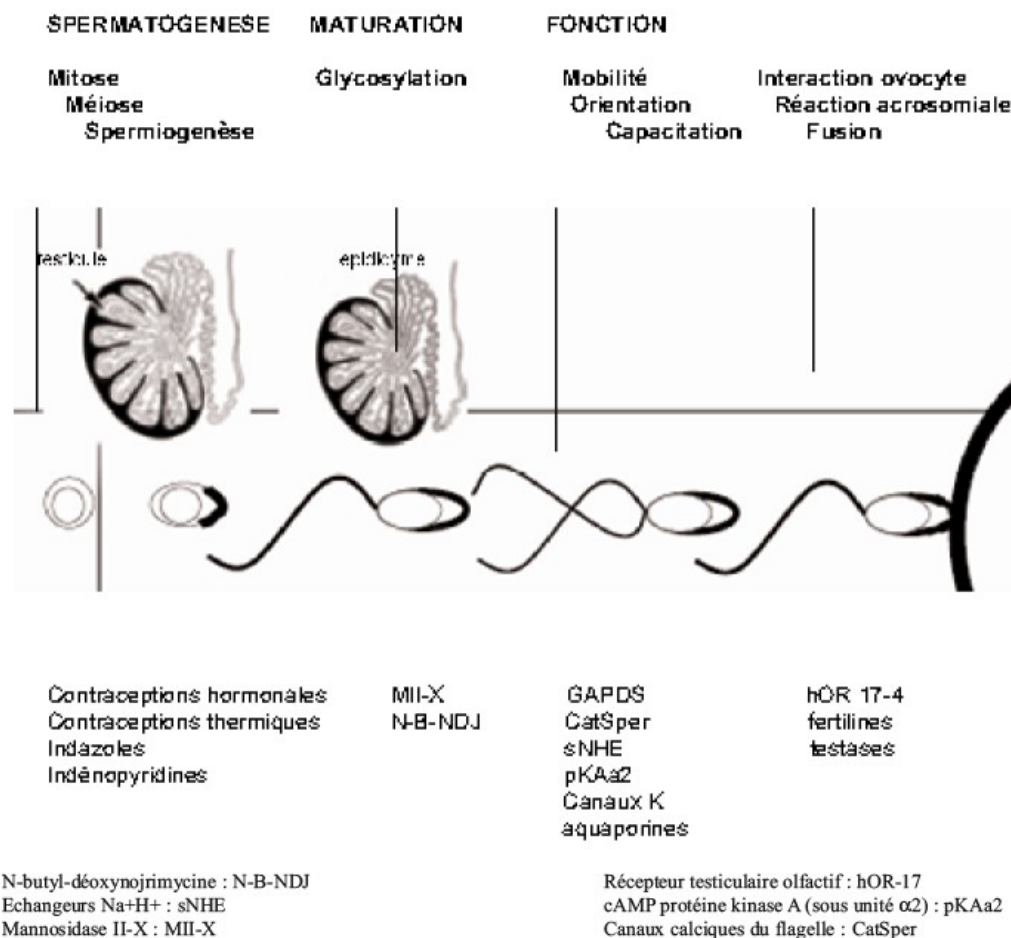
Le préservatif couvre le pénis d'une membrane fine afin de prévenir l'émission de sperme dans le vagin. Les préservatifs sont principalement réalisés en latex ou en polyuréthane. Ces 2 matériaux ont fait la preuve qu'ils réduisaient le risque de maladie sexuellement transmissible [5] qui est un argument pour leur utilisation dans les couples à risque. Leur utilisation réduirait également les pathologies inflammatoires pelviennes chez la femme [6]. Le préservatif permet aux hommes d'avoir une participation active dans la protection de leur partenaire. Des préservatifs en coecum de moutons ont également été développés aux Etats Unis, mais ils ne protègent pas des maladies sexuellement transmissibles [7] car les pores de cette membrane naturelle sont assez larges pour permettre à l'hépatite B, au VIH [8] et à l'herpès simplex [9] de passer à travers.

Un essai randomisé en cross-over a montré que le taux d'échec (rupture, retrait au cours du rapport) était significativement plus fréquent dans le groupe polyuréthane que dans le groupe latex [10].

Une autre étude a trouvé un taux d'abandon plus faible, et une plus importante satisfaction parmi les hommes du groupe latex [11]. Les préservatifs en polyuréthane sont donc principalement utilisés en cas d'allergie au latex. A noter qu'à ce jour aucune allergie ou sensibilité au polyuréthane n'a été rapportée. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne le nombre de grossesses observées, mais ce résultat était limité par la taille de l'échantillon. Le taux de grossesse d'après la formule de Pearl en cas d'utilisation du préservatif masculin est de 3,6-5,4% [12]. L'addition d'un lubrifiant spermicide au préservatif peut réduire le risque de grossesse pour tous les types de préservatifs. Cependant, de tels lubrifiants peuvent augmenter le risque d'infection du tractus urinaire chez la partenaire [13]. De plus, les lubrifiants à base d'huile comme la vaseline ne devraient jamais être utilisés avec des préservatifs en latex parce qu'ils dégradent le latex et peuvent augmenter le risque de rupture. Les facteurs associés aux échecs du préservatif incluent l'usage irrégulier, la rupture, et le retrait (total ou partiel au cours du rapport). Des travaux prospectifs étudiant le rapport vaginal avec préservatif masculin donnent des taux de rupture entre 0% et 6,7% et des taux de retrait entre 0,6% et 13,1% [14]. Comme toutes les méthodes contraceptives, l'utilisation correcte mène à une plus haute efficacité. L'utilisation correcte doit inclure la mise en place complète du préservatif sur le pénis avant le rapport, et le maintien du préservatif sur le pénis avec la main avant le retrait du vagin. La diffusion d'une information complète auprès des populations concernées (hommes comme femmes) par les instances de santé est indissociable du succès de la technique. Il faut également s'attacher à lutter contre les réticences culturelles et sociales. Les hommes et des femmes se plaignent parfois que le préservatif diminue la sensation et la spontanéité du rapport, bien qu'il n'y ait aucune preuve scientifique que le préservatif diminue l'excitation de l'homme [15].

### Contraception masculine hormonale

Figure 1 : Cibles de contraception masculine.



La contraception hormonale pourrait à terme donner lieu à des méthodes de contraception masculine utilisées à large échelle. Il s'agit encore actuellement d'une voie de recherche prometteuse [16]. La spermatogénèse normale survient en réponse à une stimulation par la GnRH des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH). La testostérone, les autres androgènes produits par les cellules de Leydig du testicule, et l'inhibine B produite par les cellules de Sertoli du testicule entraînent un feed-back négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse [17, 18]. La déplétion de la testostérone intratesticulaire secondaire à la suppression des gonadotrophines hypophysaires, bloque la maturation des spermatogonies et perturbe les stades pré-méiotiques de la spermatogénèse sans affecter les cellules souches [1]. L'efficacité des méthodes hormonales dépend du degré de suppression de la spermatogénèse.

Deux grands types de protocoles peuvent être distingués : ceux qui suppriment la spermatogénèse en utilisant la testostérone en monothérapie (la testostérone est donnée pour freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire), et ceux qui utilisent une autre molécule pour freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire (progestatif, analogue ou antagoniste de la LHRH ...), associée à de la testostérone à visée de supplémentation [19, 20].

#### Essais étudiant la testostérone en monothérapie

L'administration de testostérone exogène a un effet paradoxal d'inhibition de la spermatogénèse par suppression de la sécrétion des gonadotrophines entraînant une déplétion en testostérone intratesticulaire. L'inhibition de la spermatogénèse induite par les androgènes est connue de longue date [21].

La testostérone présente le double avantage d'entraîner une suppression des gonadotrophines et une supplémentation en androgène.

Les principaux résultats ont été obtenus avec un ester de testostérone, l'énanthate de testostérone, utilisé en injections hebdomadaires (200 mg IM). Notamment, 2 études à large échelle (671 hommes dans 10 pays) ont été réalisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [22, 23]. Elles ont permis d'établir que 98% des hommes avaient moins de 3 millions/mL après 3-4 mois de contraception [23]. Les résultats ont été analysés en fonction du spermogramme sous traitement contraceptif : environ 65% des hommes devenaient azoospermes, les 35% restants étant oligospermes [22]. Ces essais de l'OMS ont révélé des différences raciales : plus de 90% des Asiatiques avaient une azoospermie alors que seulement 60% des caucasiens étaient azoospermes [24]. La raison d'une telle différence reste inconnue. Le taux d'échec de la contraception était proportionnel à la concentration résiduelle en spermatozoïdes [23]. Le but idéal est donc d'obtenir une azoospermie, et à défaut d'avoir moins de 1 million/ml de spermatozoïdes (risque minime de survenue d'une grossesse). Après arrêt du traitement contraceptif, le spermogramme retournait à la normale en 6 mois.

Les injections hebdomadaires sont jugées peu pratiques et l'énanthate de testostérone entraînent des taux supraphysiologiques de testostérone qui peuvent contribuer à une suppression incomplète de la spermatogénèse. Des formes à libération prolongée ont donc été développées : des patchs de testostérone [25], des microsphères biodégradables [26], et des formes injectables à libération prolongée : l'undécanoate de testostérone [27] et le buciclate de testostérone [28].

L'utilisation de testostérone retard telle que l'undécanoate de testostérone peut augmenter l'acceptabilité des méthodes hormonales en éliminant la nécessité d'injection hebdomadaire. L'injection de 1000 mg d'undécanoate de testostérone chaque 6 semaines produit des taux d'oligospermie et d'azoospermie similaires à ceux obtenus avec les injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone [29, 30]. L'injection sous cutanée de testostérone encapsulée dans des microsphères biodégradables de polyactide-glycoside donnerait des niveaux plasmatiques stables, mais les études de contraception ne sont pas encore disponibles pour cette forme [31]. D'autres androgènes de synthèse parmi lesquels des esters et un dérivé de la nandrolone sont en cours d'expérimentation [32].

Les principaux effets secondaires de la prise de testostérone à haute dose sont une prise de poids, des troubles du métabolisme lipidique et une augmentation de l'hématocrite. La sécurité de l'administration à long terme d'androgènes exogènes (effets potentiels sur les maladies cardio-vasculaires et prostatiques) reste une question importante à laquelle il conviendra d'apporter une réponse par des études de cohortes à long terme [33-35].

En dehors des androgènes, les progestatifs, les estrogènes et les agonistes/antagonistes des gonadotrophines sont également capables de supprimer la spermatogenèse.

#### **Association Testostérone + Progestérone**

Les progestatifs sont couramment utilisés en contraception féminine, associés à une supplémentation oestrogénique car ils sont de puissants inhibiteurs de la sécrétion des gonadotrophines. En contraception masculine, ils sont toujours utilisés associés à une supplémentation en testostérone pour éviter un déficit androgénique [36].

Trois essais randomisés ont comparé l'efficacité de l'association progestérone + testostérone à la testostérone seule : 2 ont conclu à une absence de différence significative [37, 38], mais toutes ces études étaient réalisées sur de petits effectifs (n<40). Un essai randomisé chez 38 hommes comparant (1) levonorgestrel 500 µg par jour + énanthate de testostérone 100 mg par semaine ; (2) énanthate de testostérone 100 mg par semaine, a montré une différence significative en faveur du bras levonorgestrel + testostérone [39].

Plusieurs types de progestatifs ont été utilisés : l'acétate de médroxyprogestérone PO (per os) ou IM (intramusculaire) [40, 41], le lévonorgestrel (PO ou IM) [42], la norethistérone (PO) [43], l'acétate de cyprotérone (PO) [44], le norgestrel (IM) [37] et la noréthistérone (IM) [29]).

Après traitement, la spermatogenèse revient à la normale mais avec une cinétique plus lente qu'avec les androgènes seuls [35].

#### **Association Testostérone + agoniste ou antagoniste de la GnRH**

Les agonistes et les antagonistes de la GnRH associés à une supplémentation en testostérone ont un effet contraceptif. Les agonistes de la GnRH entraînent une réponse paradoxale qui prend plusieurs jours ou semaines à apparaître après une phase initiale de stimulation. Leur utilisation prolongée entraîne un antagonisme fonctionnel avec des taux de gonadotrophines et de testostérone effondrés. Cependant les agonistes de la GnRH entraînent rarement une azoospermie [45-47]. Les antagonistes de la GnRH entraînent un blocage immédiat des récepteurs à la GnRH par compétition et apparaissent plus efficaces que les agonistes. Les essais ayant évalué l'efficacité contraceptive des antagonistes de la GnRH comme contraception masculine ont montré une efficacité comparable à la testostérone seule [48].

Actuellement les antagonistes de la GnRH sont tous administrés par voie injectable. Ils sont mal tolérés car ils entraînent souvent une irritation locale. Cetrorelix [49] et Ganirelix [50] nécessitent des injections répétées (action courte). L'Abarelix permet d'espacer les injections (mensuelles) mais présente une toxicité potentielle [50]. L'Acyline, administrée par injections mensuelles, sans toxicité identifiée) et des antagonistes de la GnRH non peptidiques par voie orale sont en cours de développement [51].

#### **Associations testostérone + estrogène**

Un essai ayant comparé la testostérone seule, à l'association testostérone + estrogène a conclu que la combinaison d'implants de testostérone et d'estradiol n'offrait pas d'avantage clair comparé à l'implant de testostérone seul [52]. L'administration d'estrogènes à l'homme entraîne des effets secondaires (notamment la gynécomastie) inacceptables pour leur utilisation à des fins de contraception.

### **Les méthodes thermiques**

L'effet délétère de la chaleur sur la fertilité masculine est connu depuis l'Antiquité. Les méthodes thermiques tirent leur efficacité du fait que les testicules doivent être à une température inférieure à la température du corps de plusieurs degrés pour maintenir une spermatogenèse optimale. Le scrotum assure une double fonction en gardant les testicules à l'extérieur du corps et en créant un système d'échange de température. Lorsque cette fonction est altérée par le port de sous-vêtements serrés, par une température extérieure élevée, ou par une fièvre, la fertilité peut en être altérée.

Les méthodes de contraception thermiques n'entraînent généralement pas une azoospermie, mais diminuent assez le pouvoir de fécondation des spermatozoïdes pour avoir un effet contraceptif.

Les principales techniques de contraception thermiques comprennent : la réalisation de bains chauds répétés (supérieurs à 41°), la cryptorchidie artificielle [53, 54] et les sous vêtements isolants en polyester [55].

#### **Bains chauds**

La réalisation quotidienne de bains chauds aboutit à une diminution de la numération de spermatozoïdes après un délai de 1 à 2 mois, à la condition que cette température soit supérieure à la température corporelle. L'effet contraceptif varie avec l'intensité de la température et la longueur de l'exposition. La fertilité retourne dans les limites de la normale en 2 mois.

Cette méthode paraît présenter plusieurs avantages : simplicité (du moins en apparence), caractère "naturel" et non invasif, absence d'effet sur la libido, l'humeur ou la santé physique. Cependant, la fiabilité et la réversibilité de cette méthode n'ont pas été explorées scientifiquement, le degré de chaleur optimal et le temps minimum nécessaire sont encore mal connus. Les principaux travaux datent des années 40 à 70.

Voegeli, un médecin suisse a diffusé cette méthode contraceptive en Inde de 1930 à 1950. Le protocole développé par Voegeli était le suivant : "l'homme s'assoit dans un bain à 116 °F (41,7°C) pour 45 minutes chaque jour pendant 25 jours. Il s'en suit 4-7 mois de stérilité. En 1954, le gouvernement japonais a souhaité développer ce type de contraception. En 1960, Tokuyama a étudié chez 18 hommes l'effet de bains à 43-47° pendant 30 minutes 20 jours consécutifs. La numération de sperme baissait de manière nette 5 à 7 semaines plus tard, avec retour à la normale après 4 semaines. La réalisation de bains "d'entretien" toutes les 3 semaines s'avérait efficace. Les études sur la contraception par chaleur sèche (sauna) sont anciennes et ont concerné de petites séries. Cependant, il semble que la chaleur sèche soit moins efficace pour bloquer la thermorégulation scrotale [56-58].

#### **Cryptorchidie artificielle**

L'idée de la cryptorchidie artificielle est simple : augmenter la température des testicules au niveau de la température corporelle en les maintenant dans les canaux inguinaux pendant les heures diurnes. Mieuisset a été le premier à obtenir des résultats patents avec une technique de cryptorchidie artificielle. Dans la méthode de Mieuisset, au réveil, l'homme enfle un sous-vêtement qui maintient ses testicules au niveau du canal inguinal sans comprimer le pénis [54]. Le retentissement du port du slip suspensoir sur les paramètres du spermogramme a été évalué sur une population de 21 hommes. La numération de spermatozoïdes tombait à environ 25% de leur niveau d'origine avec l'appareillage d'origine (numération de spermatozoïdes = 12 millions/ml ; mobilité = 22-30%), et à moins d'1% de leur niveau d'origine après amélioration de l'appareillage (numération de spermatozoïdes < 3 millions/ml ; mobilité = 15%) [53]. Ces derniers résultats étaient compatibles avec l'utilisation de cette méthode à visée contraceptive [59]. D'ailleurs, aucune grossesse n'était survenue durant la période d'étude dans le groupe (n=6) ayant utilisé la méthode modifiée. Après arrêt de la méthode contraceptive, tous les couples qui ont essayé d'avoir des enfants ont réussi [59]. Un facteur limitant est l'inconfort dû au maintien des testicules décrit par 50% des hommes.

#### **L'isolement thermique du testicule**

La méthode consiste à isoler le scrotum plutôt qu'à le maintenir dans le canal inguinal. Shafik, son promoteur, n'a déploré aucune grossesse pendant la période de contraception, et tous les couples qui ont essayé de concevoir après l'arrêt de la méthode ont réussi [55]. Une limite est la gêne occasionnée par la transpiration scrotale.

Le réchauffement du testicule

Une approche utilisant une source de chaleur externe nécessiterait des périodes d'utilisation plus courte. Un tel produit a été décrit (patente US 5063939). Il consiste en un sac isolant au niveau du scrotum contenant des éléments permettant le réchauffement, connecté avec une unité de contrôle portée à la taille, qui contient la source thermique, le thermomètre et l'unité de programmation. La poursuite des recherches devrait permettre de s'assurer de la sécurité de tels appareils.

Au total, si toutes ces méthodes ont montré une efficacité dans des protocoles d'étude, elles n'ont cependant pas connu de développement en pratique courante. La poursuite des recherches dans le domaine des méthodes de contraception thermique doit être encouragée afin d'améliorer leur efficacité, leur tolérance et d'établir leur réversibilité.

### Vaccins contraceptifs

Le rationnel pour le développement d'un vaccin contraceptif masculin est (1) l'observation d'une inhibition de la fonction de spermatozoïdes in vitro en cas d'anticorps anti-spermatozoïdes, (2) la réduction de la fertilité dans les modèles expérimentaux [60] et l'existence de cas d'infertilité clinique chez des hommes ayant des titres élevés d'anticorps anti-spermatozoïdes. Le vaccin contraceptif aurait pour avantages : la facilité d'administration, le coût bas, une efficacité à long terme, mais la réversibilité reste hypothétique [61]. Plusieurs molécules antigéniques du spermatozoïde ou de l'ovocyte (zone pellucide) impliquées dans le processus de fécondation sont des candidats potentiels pour l'élaboration du vaccin contraceptif. [62, 63]. Les cibles biologiques pour le vaccin contraceptif masculin doivent être spécifiques des spermatozoïdes afin d'éviter le problème de réactions auto-immunes par réactivité croisée avec les cellules somatiques. Théoriquement, un vaccin anti-spermatozoïdes pourrait fonctionner aussi bien comme contraceptif masculin que féminin. Des études pré-cliniques ont étudié la faisabilité de plusieurs de ces stratégies [64].

La protéine de surface des spermatozoïdes PH 20 est une protéine spécifique des spermatozoïdes hautement conservée chez les mammifères [65]. Dans une étude réalisée en 1988, Primakoff avait rapporté 100% d'efficacité de la contraception après immunisation de porcs de Guinée avec PH 20. L'effet contraceptif était obtenu à long terme et était réversible. Les femelles immunisées retrouvaient progressivement une fertilité 6 à 15 mois après traitement [65]. D'autres études ont montré la réversibilité de l'immunisation avec PH 20 chez les porcs de Guinée [66].

Une immunocontraception utilisant l'Eppine (un antigène de surface des spermatozoïdes) comme antigène cible est en cours d'expérimentation chez le singe [67, 68].

L'immunisation de males babouins avec de la LDH C(4) testiculaire diminue la capacité des spermatozoïdes à se lier à la zone pellucide et ne donne pas d'évidence de maladies auto-immunes [69].

Une immunisation active des singes adultes contre la FSH pendant plus de 5 ans a abouti à une infertilité (diminution de 75 - 100 % du nombre de spermatozoïdes après 150 jours), mais n'affectait pas la santé et la libido des animaux. Les animaux recevant des injections périodiques maintenaient une oligospermie ou une azoospermie et avaient une infertilité tout au long de l'expérimentation. Quand les injections étaient arrêtées, les animaux retrouvaient une fertilité, mais la réintroduction produisait une augmentation du titre d'anticorps rapide suivie par une réapparition de l'oligospermie ou de l'azoospermie et une infertilité. Les spermatozoïdes éjaculés après immunisation avaient des anomalies marquées, ce qui renforçait l'effet de contraception [70]. L'immunisation de rats adultes avec des peptides synthétiques correspondant à la région 1 - 17 de l'inhibine humaine aboutit à une agglutination des spermatozoïdes épидидymaires, affectant sévèrement la fertilité des animaux, avec un effet dépendant du titre des anticorps. Le vaccin aboutit à une augmentation significative du niveau de FSH mais la LH et la testostérone ne changent pas et l'histologie des testicules et des autres organes reproducteurs reste non altérée [71].

Les antigènes spermatiques HS-63 et SP-10 ont été également retenus comme candidats potentiels à la contraception [72].

A ce jour, plusieurs questions restent en suspens : le risque d'auto-immunité, la variabilité interindividuelle quant au degré et à la durée de la contraception et la réversibilité de celle-ci.

#### **Neem**

Un arbre du sous-continent indien et des pays d'Asie du sud-est, le neem (*Azadirachta indica*) a été utilisé à des fins médicinales [73, 74]. L'huile de neem agit comme un immunostimulant non spécifique qui active sélectivement les mécanismes immunitaires à médiation cellulaire [73, 74]. L'huile de neem a une activité spermicide directe in vitro et in vivo [75, 76].

#### **Gossypol**

Le Gossypol est un composé naturel polyphénolé, dérivé de l'huile de coton qui a des activités antistéroïdogéniques à la fois chez le male et la femelle [77]. Il induit des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire [78], avec une perturbation de la spermatogenèse [79], et une inhibition de la mobilité des spermatozoïdes après éjaculation [80]. L'inhibition de la mobilité des spermatozoïdes humains est documentée à la fois in vivo et in vitro, bien que le mécanisme exact soit inconnu [81].

Après des travaux cliniques conduits en Chine dans les années 70, le Gossypol a été proposé comme médicament contraceptif masculin, mais l'OMS a trouvé que les recherches n'offraient pas des garanties suffisantes de sécurité et de réversibilité [82] avec un risque d'hypokaliémie, de faiblesse musculaire et d'azoospermie irréversible [83, 84].

### Nouvelles cibles non hormonales

Un certain nombre de cibles ont été identifiées, pour lesquelles des molécules sont actuellement en cours d'expérimentation chez l'animal :

- La N-butyl-déoxynojirmycine (un sucre iminoalkylé) : elle agit sur les glycosphingolipides de la membrane des spermatozoïdes. Une molécule utilisée dans la maladie de Gaucher chez l'homme entraînerait une contraception réversible chez la souris [85, 86].

- Les Indazoles : ils agissent sur les jonctions entre cellule de Sertoli et les Spermatozoïdes. Le mutant FSH -AF-2364 est une cible des cellules de Sertoli chez le rat [87, 88].

- Les Indénopyridines sont des cibles des cellules de Sertoli. Le CDB-4022 entraîne une suppression réversible de la spermatogenèse chez le rat [89-91].

D'autres cibles ont été identifiées comme potentiellement utilisables en contraception masculine :

- les canaux Calciques du flagelle (CatSper) [92]

- les canaux Potassiques (transport épидидymaire) [93]

- les aquaporines AQP9 [94,95]
- les échangeurs Na<sup>+</sup>H<sup>+</sup> (sNHE) [96]
- les adénylyl cyclases agissent sur la mobilité des spermatozoïdes, la réaction acrosomique et la pénétration de la zone pellucide) [97]
- les enzymes de la glycolyse (GAPDS & GAPD2) [98] et les phosphodiesterases : agissent sur la mobilité des spermatozoïdes [99]

Enfin, d'autres voies de recherche pourraient être développées :

- la Mannosidase II-X (glycosylation) agit dans l'adhésion des Spermatozoïdes à la cellule de Sertoli [100-102]
- le récepteur testiculaire olfactif (hOR-17) [103,104]
- les protéines de la famille ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease) [105]
- . ADAM 1a: Fertiline aa : entrée du spermatozoïde dans la trompe
- . ADAM 2: Fertiline b : entrée du spermatozoïde dans la trompe
- . ADAM 3: Cytiristine : fécondation
- . ADAM 24: Testase 1 : fécondation
- la cAMP protéine kinase A (sous unité a2) agit sur la capacitation [106].

## Conclusion

Contrairement à la femme pour laquelle on dispose de très nombreuses méthodes contraceptives (diaphragme, spermicides, stérilet, contraceptifs oraux, pilule du lendemain, préservatif féminin), chez l'homme l'arsenal contraceptif utilisé à large échelle est encore limité à 3 méthodes : Le coitus interruptus (et retrait), dont l'efficacité s'avère faible, le préservatif masculin qui présente des taux d'abandon (résistance psychologique) et d'échec importants , et la vasectomie, qui n'est pas toujours réversible et devrait donc être considérée comme une méthode de stérilisation plutôt que comme une méthode de contraception. Une enquête récente a montré que 60% des hommes accepteraient d'utiliser une méthode contraceptive masculine [107]. De nouvelles méthodes contraceptives sont actuellement en cours de développement, portant non seulement sur la phase de spermatogenèse, mais également sur toutes les étapes du processus qui conduit à la fécondation (Maturation du spermatozoïde, transport, fonction, interaction avec l'ovocyte). La contraception hormonale apparaît comme le meilleur candidat pour une utilisation à large échelle à court terme, mais les méthodes non hormonales pourraient constituer des alternatives performantes à moyen terme. Les recherches doivent être encouragées afin de mettre au point une méthode contraceptive masculine présentant les caractéristiques suivantes :

- efficacité,
- sécurité,
- acceptabilité par l'homme et la femme,
- réversibilité,
- contraception ne nécessitant pas de chirurgie,
- caractère non occlusif.

## Références

1. ANDERSON R.A., BAIRD D.T. : Male contraception. *Endocr. Rev.*, 2002 ; 23 : 735-762.
2. WAGNER L., COSTA P. : Contraception masculine. 1998 ; Encyclopédie médico chirurgicale [738-A-12].
3. HUYGHE E., BLANC A., NOHRA J., KHEDIS M., LABARTHE P., ROUGÉ D., PLANTE P. : Vasectomie et chirurgies contraceptives déférentielles : aspects légaux et techniques. *Prog. Urol.*, 2007.
4. MCLURE Z. : Failure rates of contraceptive methods. *Fam. Plann. Inf. Serv.*, 1981 ; 1 : 59-61.
5. SHAIN R.N., PERDUE S.T., PIPER J.M., HOLDEN A.E., CHAMPION J.D., NEWTON E.R., KORTE J.E. : Behaviors changed by intervention are associated with reduced STD recurrence : the importance of context in measurement. *Sex. Transm. Dis.*, 2002 ; 29 : 520-529.
6. CRAMER D.W., GOLDMAN M.B., SCHIFF I., BELISLE S., ALBRECHT B., STADEL B., GIBSON M., WILSON E., STILLMAN R., THOMPSON I. : The relationship of tubal infertility to barrier method and oral contraceptive use. *Jama*, 1987 ; 257 : 2446-2450.
7. CAREY R.F., LYTLE C.D., CYR W.H. : Implications of laboratory tests of condom integrity. *Sex Transm. Dis.*, 1999 ; 26 : 216-220.
8. MINUK G.Y., BOHME C.E., BOWEN T.J., HOAR D.I., CASSOL S., GILL M.J., CLARKE H.C. : Efficacy of commercial condoms in the prevention of hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 1987 ; 93 : 710-714.
9. LYTLE C.D., CARNEY P.G., VOHRA S., CYR W.H., BOCKSTAHLER L.E. : Virus leakage through natural membrane condoms. *Sex Transm. Dis.*, 1990 ; 17 : 58-62.
10. FREZIERES R.G., WALSH T.L., NELSON A.L., CLARK V.A., COULSON A.H. : Breakage and acceptability of a polyurethane condom : a randomized, controlled study. *Fam. Plann. Perspect.*, 1998 ; 30 : 73-78.
11. FREZIERES R.G., WALSH T.L., NELSON A.L., CLARK V.A., COULSON A.H. : Evaluation of the efficacy of a polyurethane condom : results from a randomized, controlled clinical trial. *Fam. Plann. Perspect.*, 1999 ; 31 : 81-87.
12. GOLDMAN J.A., DICKER D., FELDBERG D., SAMUEL N., RESNIK R. : Barrier contraception in the teenager : a comparison of four methods in adolescent girls. *Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 1985 ; 3 : 59-76.
13. FIIH S.D., BOYKO E.J., NORMAND E.H., CHEN C.L., GRAFTON J.R., HUNT M., YARBRO P., SCHOLE S., STERGACHIS A. : Association between use of spermicide-coated condoms and Escherichia coli urinary tract infection in young women. *Am. J. Epidemiol.*, 1996 ; 144 : 512-520.

14. WARNER D.L., BOLES J., GOLDSMITH J., HATCHER R.A. : Disclosure of condom breakage to sexual partners. *Jama*, 1997 ; 278 : 291-292.
15. GAITHER G.A., ROSENKRANZ R.R., AMATO-HENDERSON S., PLAUD J.J., BIGWOOD S.J. : The effect of condoms in sexually explicit narratives on male sexual arousal. *J. Sex. Marital. Ther.*, 1996 ; 22 : 103-109.
16. AMORY J.K., BREMNER W. : Endocrine regulation of testicular function in men : implications for contraceptive development. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001 ; 182 : 175-179.
17. SHETH A.R., MOODBIDRI S.B. : Potential application of inhibin in male and female contraception. *Adv. Contracept.*, 1986 ; 2 : 131-139.
18. SWERDLOFF R.S., STEINER B.S., BHASIN S. : Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists in male contraception. *Med. Biol.*, 1986 ; 63 : 218-224.
19. GUÉRIN J.F. : Contraception masculine hormonale. *Andrologie*, 1996 ; 6 : 259-265
20. WAITES G.M. : Development of methods of male contraception : impact of the World Health Organization Task Force. *Fertil. Steril.*, 2003 ; 80 : 1-15.
21. HECKEL N.J. : Production of oligospermia in a man by the use of testosterone propionate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939 ; 40 : 658-659.
22. FERTILITY W.H.O.T.F.O.M.F.T.R.O.M. : Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet*, 1990 ; 336 : 955-959.
23. FERTILITY W.H.O.T.F.O.M.F.T.R.O.M. : Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril*, 1996; 65:821-9.
24. HANDELSMAN D.J., FARLEY T.M., PEREGOUDOV A., WAITES G.M. : Factors in nonuniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Fertil. Steril.*, 1995 ; 63 : 125-133.
25. HANDELSMAN D.J., CONWAY A.J., BOYLAN L.M. : Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992 ; 75 : 1326-1332.
26. AMORY J.K., ANAWALT B.D., BLASKOVICH P.D., GILCHRIST J., NUWAYSER E.S., MATSUMOTO A.M. : Testosterone release from a subcutaneous, biodegradable microcapsule formulation (Viatrel) in hypogonadal men. *J. Androl.*, 2002 ; 23 : 84-91.
27. GU Y.Q., WANG X.H., XU D., PENG L., CHENG L.F., HUANG M.K., HUANG Z.J., ZHANG G.Y. : A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003 ; 88 : 562-568.
28. BEHRE H.M., BAUS S., KLIESCH S., KECK C., SIMONI M., NIESCHLAG E. : Potential of testosterone buciclate for male contraception : endocrine differences between responders and nonresponders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995 ; 80 : 2394-2403.
29. KAMISCHKE A., HEUERMANN T., KRUGER K., VON ECKARDSTEIN S., SCHELLSCHMIDT I., RUBIG A., NIESCHLAG E. : An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002 ; 87 : 530-539.
30. KAMISCHKE A., VENHERM S., PLOGER D., VON ECKARDSTEIN S., NIESCHLAG E. : Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001 ; 86 : 303-309.
31. SHEN Z.R., ZHU J.H., MA Z., WANG F., WANG Z.Y. : Preparation of biodegradable microspheres of testosterone with poly(D,L-lactide-co-glycolide) and test of drug release in vitro. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.*, 2000 ; 28 : 57-64.
32. SUNDARAM K., KUMAR N. : 7alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) : the optimal androgen for male contraception and replacement therapy. *Int. J. Androl.*, 2000 ; 23 : 13-15.
33. SHANEYFELT T., HUSEIN R., BUBLEY G., MANTZOROS C.S. : Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2000 ; 18 : 847-853.
34. ISIDORI A.M., GIANNETTA E., POZZA C., BONIFACIO V., ISIDORI A. : Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005 ; 28 : 73-79.
35. LIU P.Y., SWERDLOFF R.S., CHRISTENSON P.D., HANDELSMAN D.J., WANG C. : Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception : an integrated analysis. *Lancet*, 2006 ; 367 : 1412-1420.
36. HELLER C.G., MOORE D.J., PAULSEN C.A., NELSON W.O., LAIDLAW W.M. : Effects of progesterone and synthetic progestins on the reproductive physiology of normal men. *Fed. Proc.*, 1959 ; 18 : 1057-1065.
37. GONZALO I.T., SWERDLOFF R.S., NELSON A.L., CLEVINGER B., GARCIA R., BERMAN N., WANG C. : Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials : combination with transdermal and injectable testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002 ; 87 : 3562-3572.
38. POLLANEN P., NIKKANEN V., HUHTANIEMI I. : Combination of subcutaneous levonorgestrel implants and transdermal dihydrotestosterone gel for male hormonal contraception. *Int. J. Androl.*, 2001 ; 24 : 369-380.
39. BEBB R.A., ANAWALT B.D., CHRISTENSEN R.B., PAULSEN C.A., BREMNER W.J., MATSUMOTO A.M. : Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone : a promising male contraceptive approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996 ; 81 : 757-762.
40. PAGE S.T., AMORY J.K., ANAWALT B.D., IRWIG M.S., BROCKENBROUGH A.T., MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J. : Testosterone gel combined with depot medroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006 ; 91 : 4374-4380.
41. HANDELSMAN D.J., CONWAY A.J., HOWE C.J., TURNER L., MACKAY M.A. : Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996 ; 81 : 4113-4121.
42. FOEGH M., NICOL K., PETERSEN I.B., SCHOU G. : Clinical evaluation of long-term treatment with levo-norgestrel and testosterone enanthate in normal men. *Contraception*, 1980 ; 21 : 631-640.
43. MERIGGIOLA M.C., CERPOLINI S., BREMNER W.J., MBIZVO M.T., VOGELSONG K.M., MARTORANA G., PELUSI G. : Acceptability of an injectable male contraceptive regimen of norethisterone enanthate and testosterone undecanoate for men. *Hum. Reprod.*, 2006 ; 21 : 2033-2040.
44. MERIGGIOLA M.C., BREMNER W.J., PAULSEN C.A., VALDISERRI A., INCORVAIA L., MOTTA R., PAVANI A., CAPELLI M., FLAMIGNI C. : A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996 ; 81 : 3018-3023.
45. BOUCHARD P., GARCIA E. : Influence of testosterone substitution on sperm suppression by LHRH agonists. *Horm. Res.*, 1987 ; 28 : 175-180.
46. FRASER H.M. : GnRH analogues for contraception. *Br. Med. Bull.*, 1993 ; 49 : 62-72.
47. BEHRE H.M., NASHAN D., HUBERT W., NIESCHLAG E. : Depot gonadotropin-releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992 ; 74 : 84-90.
48. BAGATELL C.J., MATSUMOTO A.M., CHRISTENSEN R.B., RIVIER J.E., BREMNER W.J. : Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993 ; 77 : 427-432.

49. BEHRE H.M., KLIESCH S., LEMCKE B., VON ECKARDSTEIN S., NIESCHLAG E. : Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Hum. Reprod.*, 2001 ; 16 : 2570-2577.
50. BOUCHARD P. : GnRH antagonists: present and future. *Ann. Urol. (Paris)*, 2005 ; 39 : 56-58.
51. MATTHIÉSSON K.L., AMORY J.K., BERGER R., UGONI A., MCLACHLAN R.I., BREMNER W.J. : Novel male hormonal contraceptive combinations: the hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005 ; 90 : 91-97.
52. HANDELSMAN D.J., WISHART S., CONWAY A.J. : Oestradiol enhances testosterone-induced suppression of human spermatogenesis. *Hum. Reprod.*, 2000 ; 15 : 672-679.
53. MIEUSSET R., BUJAN L., MANSAT A., PONTONNIER F., GRANDJEAN H. : Effects of artificial cryptorchidism on sperm morphology. *Fertil. Steril.*, 1987 ; 47 : 150-155.
54. MIEUSSET R., GRANDJEAN H., MANSAT A., PONTONNIER F. : Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis. *Fertil. Steril.*, 1985 ; 43 : 589-594.
55. SHAFIK A. : Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men. *Contraception*, 1992 ; 45 : 439-451.
56. FAHIM M.S., FAHIM Z., DER R., HALL D.G., HARMAN J. : Heat in male contraception (hot water 60 degrees C, infrared, microwave, and ultrasound). *Contraception*, 1975 ; 11 : 549-562.
57. KANDEEL F.R., SWERDLOFF R.S. : Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil. Steril.*, 1988 ; 49 : 1-23.
58. MIEUSSET R., BUJAN L. : Testicular heating and its possible contributions to male infertility : a review. *Int. J. Androl.*, 1995 ; 18 : 169-184.
59. MIEUSSET R., BUJAN L. : The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *Int. J. Androl.*, 1994 ; 17 : 186-191.
60. PUDNEY J., ONETA M., MAYER K., SEAGE G., 3RD, ANDERSON D. : Pre-ejaculatory fluid as potential vector for sexual transmission of HIV-1. *Lancet*, 1992 ; 340 : 1470.
61. DIEKMAN A.B., HERR J.C. : Sperm antigens and their use in the development of an immunocontraceptive. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997 ; 37 : 111-117.
62. ADOYO P.A., MOORE A., MOORE H.D. : A strategy for identifying candidate sperm antigens for immunocontraception : isolation of human testis cDNA clones using polyclonal antisera directed against hamster acrosomal membrane preparation. *Int. J. Androl.*, 1995 ; 18 : 32-38.
63. NAZ R.K., CHAUHAN S.C. : Presence of antibodies to sperm YLP(12) synthetic peptide in sera and seminal plasma of immunoinfertile men. *Mol. Hum. Reprod.*, 2001 ; 7 : 21-26.
64. DELVES P.J. : How far from a hormone-based contraceptive vaccine ? *J. Reprod. Immunol.*, 2004 ; 62 : 69-78.
65. PRIMAKOFF P., LATHROP W., WOOLMAN L., COWAN A., MYLES D. : Fully effective contraception in male and female guinea pigs immunized with the sperm protein PH-20. *Nature*, 1988 ; 335 : 543-546.
66. PRIMAKOFF P., WOOLMAN-GAMER L., TUNG K.S., MYLES D.G. : Reversible contraceptive effect of PH-20 immunization in male guinea pigs. *Biol. Reprod.*, 1997 ; 56 : 1142-1146.
67. O'RAND M.G., WIDGREN E.E., SIVASHANMUGAM P., RICHARDSON R.T., HALL S.H., FRENCH F.S., VANDEVOORT C.A., RAMACHANDRA S.G., RAMESH V., JAGANNADHA RAO A. : Reversible immunocontraception in male monkeys immunized with eppin. *Science*, 2004 ; 306 : 1189-1190.
68. O'RAND M.G., WIDGREN E.E., WANG Z., RICHARDSON R.T. : Eppin: an effective target for male contraception. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2006 ; 250 : 157-162.
69. GOLDBERG E., VANDEBERG J.L., MAHONY M.C., DONCEL G.F. : Immune response of male baboons to testis-specific LDH-C(4). *Contraception*, 2001 ; 64 : 93-98.
70. MOUDGAL N.R., JEYAKUMAR M., KRISHNAMURTHY H.N., SRIDHAR S., KRISHNAMURTHY H., MARTIN F. : Development of male contraceptive vaccine--a perspective. *Hum. Reprod. Update*, 1997 ; 3 : 335-346.
71. VANAGE G.R., MEHTA P.B., MOODBIDRI S.B., IYER K.S. : Effect of immunization with synthetic peptide corresponding to region 1-17 of human seminal plasma inhibin on fertility of male rats. *Arch. Androl.*, 2000 ; 44 : 11-21.
72. HAMAMAH S., ROYERE D., JEAN M., LUCAS H., BARTHELEMY C., BARRIERE P., LANSAC J. : Le futur de la contraception masculine : Immunocontraception par la prévention de l'interaction gamétique. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1997 ; 25 : 136-140.
73. GARG S., TALWAR G.P., UPADHYAY S.N. : Immunocontraceptive activity guided fractionation and characterization of active constituents of neem (*Azadirachta indica*) seed extracts. *J. Ethnopharmacol.*, 1998 ; 60 : 235-246.
74. UPADHYAY S.N., DHAWAN S., GARG S., TALWAR G.P. : Immunomodulatory effects of neem (*Azadirachta indica*) oil. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1992 ; 14 : 1187-1193.
75. BARDHAN J., RIAR S.S., SAWHNEY R.C., KAIN A.K., THOMAS P., ILAVAZHAGAN G. : Neem oil--a fertility controlling agent in rhesus monkey. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 1991 ; 35 : 278-280.
76. RIAR S., DEVAKUMAR C., ILAVAZHAGAN G., BARDHAN J., KAIN A.K., THOMAS P., SINGH R., SINGH B. : Volatile fraction of neem oil as a spermicide. *Contraception*, 1990 ; 42 : 479-487.
77. MUSHTAQ M., KULP S., CHANG W., LIN Y.C. : Gossypol inhibits human chorionic gonadotropin-stimulated testosterone production by cultured canine testicular interstitial cells. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 1996 ; 91 : 259-272.
78. ZHANG G.Y., XIAO B., CHEN Z.W., ZHU J.C., MENG G.D. : Dynamic study of serum gonadotropin and testosterone levels in gossypol-treated men. Long term follow-up study of 60 cases. *Int. J. Androl.*, 1985 ; 8 : 177-185.
79. COUTINHO E.M., MELO J.F., BARBOSA I., SEGAL S.J. : Antispermatic action of gossypol in men. *Fertil. Steril.*, 1984 ; 42 : 424-430.
80. HONG C.Y., HUANG J.J., WU P. : The inhibitory effect of gossypol on human sperm motility : relationship with time, temperature and concentration. *Hum. Toxicol.*, 1989 ; 8 : 49-51.
81. ZAVOS P.M., ZARMAKOUPIS-ZAVOS P.N. : The inhibitory effects of gossypol on human sperm motility characteristics : possible modes of reversibility of those effects. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1996 ; 179 : 167-175.
82. WAITES G.M., WANG C., GRIFFIN P.D. : Gossypol : reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. *Int. J. Androl.*, 1998 ; 21 : 8-12.
83. YU Z.H., CHAN H.C. : Gossypol as a male antifertility agent--why studies should have been continued. *Int. J. Androl.*, 1998 ; 21 : 2-7.

84. COUTINHO E.M., ATHAYDE C., ATTA G., GU Z.P., CHEN Z.W., SANG G.W., EMUVEYAN E., ADEKUNLE A.O., MATI J., OTUBU J., REIDENBERG M.M., SEGAL S.J. : Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive. A multicenter, international, dose-finding study. *Contraception*, 2000 ; 61 : 61-67.
85. VAN DER SPOEL A.C., JEYAKUMAR M., BUTTERS T.D., CHARLTON H.M., MOORE H.D., DWEK R.A., PLATT F.M. : Reversible infertility in male mice after oral administration of alkylated imino sugars : a nonhormonal approach to male contraception. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002 ; 99 : 17173-17178.
86. WALDEN C.M., BUTTERS T.D., DWEK R.A., PLATT F.M., VAN DER SPOEL A.C. : Long-term non-hormonal male contraception in mice using N-butyldeoxyynojirimycin. *Hum. Reprod.*, 2006 ; 21 : 1309-1315.
87. CHENG C.Y., MRUK D., SILVESTRINI B., BONANOMI M., WONG C.H., SIU M.K., LEE N.P., LUI W.Y., MO M.Y. : AF-2364 [1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carbohydrazide] is a potential male contraceptive: a review of recent data. *Contraception*, 2005 ; 72 : 251-261.
88. SIU M.K., WONG C.H., LEE W.M., CHENG C.Y. : Sertoli-germ cell anchoring junction dynamics in the testis are regulated by an interplay of lipid and protein kinases. *J. Biol. Chem.*, 2005 ; 280 : 25029-25047.
89. HILD S.A., ATTARDI B.J., REEL J.R. : The ability of a gonadotropin-releasing hormone antagonist, acyline, to prevent irreversible infertility induced by the indenopyridine, CDB-4022, in adult male rats : the role of testosterone. *Biol. Reprod.*, 2004 ; 71 : 348-58.
90. HILD S.A., MEISTRICH M.L., BLYE R.P., REEL J.R. : Lupron depot prevention of antispermatogenic/antifertility activity of the indenopyridine, CDB-4022, in the rat. *Biol. Reprod.*, 2001 ; 65 : 165-72.
91. HILD S.A., REEL J.R., LARNER J.M., BLYE R.P. : Disruption of spermatogenesis and Sertoli cell structure and function by the indenopyridine CDB-4022 in rats. *Biol. Reprod.*, 2001 ; 65 : 1771-1779.
92. CARLSON A.E., WESTENBROEK R.E., QUILL T., REN D., CLAPHAM D.E., HILLE B., GARBERS D.L., BABCOCK D.F. : CatSper1 required for evoked Ca<sup>2+</sup> entry and control of flagellar function in sperm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003 ; 100 : 14864-14868.
93. BARFIELD J.P., YEUNG C.H., COOPER T.G. : Characterization of potassium channels involved in volume regulation of human spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod.*, 2005 ; 11 : 891-897.
94. DA SILVA N., SILBERSTEIN C., BEAULIEU V., PIETREMENT C., VAN HOEK A.N., BROWN D., BRETON S. : Postnatal expression of aquaporins in epithelial cells of the rat epididymis. *Biol. Reprod.*, 2006 ; 74 : 427-438.
95. PASTOR-SOLER N., PIETREMENT C., BRETON S. : Role of acid/base transporters in the male reproductive tract and potential consequences of their malfunction. *Physiology (Bethesda)*, 2005 ; 20 : 417-428.
96. QUILL T.A., WANG D., GARBERS D.L. : Insights into sperm cell motility signaling through sNHE and the CatSpers. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2006 ; 250 : 84-92.
97. LIVERA G., XIE F., GARCIA M.A., JAISWAL B., CHEN J., LAW E., STORM D.R., CONTI M. : Inactivation of the mouse adenylyl cyclase 3 gene disrupts male fertility and spermatozoon function. *Mol. Endocrinol.*, 2005 ; 19 : 1277-1290.
98. MIKI K., QU W., GOULDING E.H., WILLIS W.D., BUNCH D.O., STRADER L.F., PERREAULT S.D., EDDY E.M., O'BRIEN D.A. : Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-S, a sperm-specific glycolytic enzyme, is required for sperm motility and male fertility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004 ; 101 : 16501-16506.
99. VASTA V., SONNENBURG W.K., YAN C., SODERLING S.H., SHIMIZU-ALBERGINE M., BEAVO J.A. : Identification of a new variant of PDE1A calmodulin-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterase expressed in mouse sperm. *Biol. Reprod.*, 2005 ; 73 : 598-609.
100. FUKUDA M.N., AKAMA T.O. : The role of N-glycans in spermatogenesis. *Cytogenet. Genome Res.*, 2003 ; 103 : 302-306.
101. FUKUDA M.N., AKAMA T.O. : The in vivo role of alpha-mannosidase IIx and its role in processing of N-glycans in spermatogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003 ; 60 : 1351-1355.
102. AKAMA T.O., NAKAGAWA H., SUGIHARA K., NARISAWA S., OHYAMA C., NISHIMURA S., O'BRIEN D.A., MOREMEN K.W., MILLAN J.L., FUKUDA M.N. : Germ cell survival through carbohydrate-mediated interaction with Sertoli cells. *Science*, 2002 ; 295 : 124-127.
103. SPEHR M., HATT H. : A potential role of odorant receptor agonists and antagonists in the treatment of infertility and contraception. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2005 ; 6 : 364-368.
104. SPEHR M., SCHWANE K., RIFFELL J.A., ZIMMER R.K., HATT H. : Odorant receptors and olfactory-like signaling mechanisms in mammalian sperm. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2006 ; 250 : 128-136.
105. STEIN K.K., GO J.C., PRIMAKOFF P., MYLES D.G. : Defects in secretory pathway trafficking during sperm development in Adam2 knockout mice. *Biol. Reprod.*, 2005 ; 73 : 1032-1038.
106. NOLAN M.A., BABCOCK D.F., WENNEMUTH G., BROWN W., BURTON K.A., MCKNIGHT G.S. : Sperm-specific protein kinase A catalytic subunit Alpha2 orchestrates cAMP signaling for male fertility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004 ; 101 : 13483-13488.
107. HEINEMANN K., SAAD F., WIESEMES M., WHITE S., HEINEMANN L. : Attitudes toward male fertility control : results of a multinational survey on four continents. *Hum. Reprod.*, 2005 ; 20 : 549-556.

---

**Mots clés** : contraception masculine, préservatif, contraception hormonale, homme

---

 [Télécharger le document au format PDF](#)

[<< Retour](#)

Rédacteur : [Urofrance](#)