

Contraception hormonale masculine par les androgènes seuls. Acquis et perspectives

J.-C. Soufir

*Je dis que les masles et femelles sont jettez en mesme moule;
sauf l'institution et l'usage, la différence n'y est pas grande*
Montaigne (Essais III, 5)

La dissymétrie contraceptive homme/femme. Une demande de contraception hormonale masculine (CHM)

Affirmer qu'hommes et femmes devraient avoir la liberté de choisir un mode de contraception qui leur convienne paraît aller de soi. Cette liberté implique l'accès à des méthodes analogues pour les deux sexes. Ce choix existe bien pour les contraceptions mécaniques (contraception vaginale/préservatif; stérilisations). Mais alors que 100 millions de femmes utilisent une contraception hormonale, il n'existe pas (théoriquement) de traitement comparable pour les hommes. Le développement d'une contraception hormonale masculine (CHM) est pourtant souhaité, aussi bien par les femmes que par les hommes. Plusieurs enquêtes ont bien caractérisé cette demande. En France, en 1991, 54 % des hommes se disaient prêts à utiliser une contraception hormonale (Louis Harris); en 2000, ils étaient 66 % à exprimer cette opinion (Institut CSA). Ce choix était justifié par un souhait d'alternance dans le couple ou par les échecs et les effets indésirables de la contraception féminine.

Il est en principe possible de répondre à la demande de CHM en utilisant des agents pharmacologiques – analogues de la GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*), progestatifs, androgènes – commercialisés pour d'autres indications. Pour plus de clarté, cet exposé se limitera aux androgènes seuls, dont plusieurs études ont démontré l'efficacité et l'innocuité

Androgènes. Pharmacologie et effets anti-gonadotropes

Il existe quatre formes pharmacologiques de testostérone: naturelle, alkylée en 17-alpha, estérifiée par des acides carboxyliques en 17-bêta, privée du groupement méthyle en 19 (nortestostérone et ses dérivés). La testostérone naturelle peut être administrée par voie transcutanée sous forme de gel ou de patchs et par voie sous-cutanée en implants: les patchs et le gel, même à fortes doses, ne réduisent pas la production spermatique [1]; les implants sont plus efficaces (aux doses de 800-1 200 mg/3 mois), mais leur usage est limité par la difficulté de leur pose et la fréquence des extrusions [2]. Les alkylés en 17-alpha utilisables par voie orale ont été proscrits, en raison de leur toxicité hépatique, et retirés de la vente. Un ester en 17-bêta, l'undécanoate, peut également être pris par voie orale, en capsules; liposoluble, il passe dans le sang par voie lymphatique et court-circuite le foie: mais, même à doses élevées, on n'obtient pas d'inhibition suffisante des gonadotrophines [3].

En revanche, les esters en 17-bêta injectés par voie intramusculaire à des intervalles bien définis freinent la sécrétion de la LH et de la FSH et provoquent un arrêt de la spermatogenèse. Seuls l'énanthate et l'undécanoate sont disponibles (cf. paragraphes 4 et 5). Des essais avec un autre ester, le buciclate, à la dose de 1 200 mg tous les 2 mois ont montré son efficacité [4]. Deux dérivés de la nortestostérone (NT) – l'acétate de 7-alpha-méthyl-19-NT (MENT) et l'hexophénylpropionate de 19-NT (19-NT-HPP) – ont fait l'objet d'essais pilotes. On avait placé beaucoup d'espoir dans le MENT car il n'est pas activé par la 5-alpha-réductase (qui amplifie l'action de la testostérone, en particulier sur la prostate) et présente une forte affinité pour le récepteur des androgènes. En fait, le MENT est inactif par voie orale; sous forme d'implants (quatre sont nécessaires), il est efficace sur la spermatogenèse, mais semble mal toléré localement. Un essai avec le 19-NT-HPP laisse penser que ce produit est efficace en injections intramusculaires (IM) toutes les 3 semaines [5].

Naissance et développement de la CHM par les androgènes

C'est en utilisant un ester injectable que fut réalisé le premier essai involontaire de « contraception masculine ». En 1950, Heller et ses collaborateurs, cherchant à stimuler la spermatogenèse, avaient constaté que l'injection quotidienne de 25 mg de propionate de testostérone pendant 24 à 99 jours consécutifs provoquait une azoospermie [6]. Dans une démarche symétrique à celle de la contraception hormonale féminine, plusieurs équipes ont tenté ensuite de déterminer la plus faible dose d'hormone efficace, tout en espaçant le plus possible les injections. C'est ainsi que deux ans plus tard, Heckel et Mc Donald obtenaient le même résultat avec 50 mg de propionate de testostérone injectés trois fois par semaine [7]. En 1965, MacLeod montrait qu'en utilisant un autre ester de la testostérone, l'énan-

Après avoir rappelé le principe de la CHM, la naissance et l'évolution des traitements androgéniques comme contraceptifs masculins, nous analyserons les résultats des deux essais multicentriques de l'OMS auxquels nous avons participé, puis en présenterons les prolongements cliniques et les voies de recherche qu'ils ont initiées.

Principe de la contraception hormonale masculine

Les fonctions testiculaires et leur contrôle

Le testicule assure deux fonctions – les productions d'androgènes et de spermatozoïdes – contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les neurones spécialisés de l'hypothalamus secrètent de façon intermittente la GnRH, responsable de la synthèse et de la libération par l'antéhypophyse des deux gonadotrophines, la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculostimulante). La LH stimule la production et la sécrétion des stéroïdes par les cellules de Leydig – essentiellement la testostérone (de 3 à 10 mg/jour). Cette hormone exerce un rétrocontrôle négatif sur les gonadotrophines en réduisant la fréquence de sécrétion de la GnRH. En plus de son action endocrine sur l'expression et le maintien des caractères sexuels masculins, la testostérone – dont la concentration testiculaire est très élevée (environ 100 fois la concentration plasmatique) – exerce conjointement avec la FSH un effet paracrine sur les cellules de Sertoli. De celles-ci dépendent toutes les étapes de la spermatogenèse: mitoses des spermatogonies, méiose, spermiogenèse et spermiation, la testostérone étant indispensable à ces deux dernières phases. La FSH améliore quantitativement la production de spermatozoïdes, en favorisant la multiplication des spermatogonies ou en inhibant leur apoptose.

Inhibition des gonadotrophines – effets testiculaires

La CHM a pour but d'empêcher la production de spermatozoïdes de façon réversible, sans réduction de la virilité. Lorsque les sécrétions de la FSH et de la LH (et donc de la testostérone) sont inhibées, les cellules de Sertoli sont privées de leurs deux principaux agents d'activation; dans ces conditions, il se produit un arrêt de la spermatogenèse. Celui-ci est bien caractérisé par l'expérimentation chez le rongeur: spermatogonies, spermatocytes et spermatides rondes persistent, mais spermatides allongées et spermatozoïdes disparaissent. Les androgènes, à doses convenables, ont l'avantage d'assurer à la fois une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines et le maintien d'une androgénisation périphérique normale: pilosité, répartition du tissu adipeux, comportement sexuel, volume et aspect du sperme ne sont pas modifiés.

thate (ET) à la dose de 250 mg, une seule injection par semaine devenait suffisante. Enfin, en 1978, Steinberger obtenait un effet analogue pour une dose hebdomadaire d'ET réduite à 200 mg [8].

L'efficacité contraceptive

Les équipes de Paulsen [9, 10], Steinberger [8] et Swerdloff [11, 12] ont précisé les effets du traitement par ET administré pendant 6 mois. Elles ont montré que l'on obtenait en 8 à 15 jours, une baisse permanente de la LH et de la FSH plasmatique. La diminution du nombre de spermatozoïdes s'effectuait plus lentement; elle n'atteignait des valeurs pouvant assurer une efficacité théoriquement contraceptive (moins de 5 millions [M] de spermatozoïdes/mL) qu'après 3 mois. À l'arrêt du traitement, la FSH, la LH, puis la production spermatique revenaient aux valeurs de départ.

Les essais multicentriques de l'OMS utilisant l'ET

Ces informations ont paru suffisantes à l'OMS (*Task Force on Methods for the regulation of male fertility*) pour qu'elle engage une étude internationale destinée à préciser l'efficacité contraceptive de l'ET administré pendant 18 mois [13, 14]. En effet, des travaux rapportaient que des grossesses survenaient dans les couples, même si la concentration de spermatozoïdes était inférieure à 1 M/mL [15]; d'autres, au contraire, prétendaient qu'en dessous de 5 M de spermatozoïdes/mL, la CHM était efficace [16].

Premier essai, 1986-90. Azoospermie et efficacité contraceptive [13]

Dans sept pays (dont la France), 271 hommes qui avaient un spermogramme normal et vivaient en couple stable avec une compagne non suspecte d'infécondité, ont été traités par l'ET à la dose de 200 mg injecté une fois par semaine. Cent cinquante-sept de ces hommes sont devenus azoospermes et n'ont utilisé que cette contraception dans leur couple. Pendant 1 486 mois d'exposition, une seule grossesse fut observée – soit un index de Pearl de 0,8 analogue à celui des contraceptions hormonales féminines. Cette étude aboutissait à une conclusion décisive: un traitement qui produit une azoospermie possède une excellente efficacité contraceptive.

Deuxième essai, 1990-94. Oligozoospermie et efficacité contraceptive [14]

Le traitement par ET n'arrêtait pas complètement la spermatogenèse chez 35 % des hommes: la plupart d'entre eux présentaient une oligozoospermie inférieure à 5 M de spermatozoïdes/mL. Une question se posait alors: à partir de quelle concentra-

tion les spermatozoïdes restants étaient-ils féconds? Une seconde étude multicentrique, menée entre 1990 et 1994, comprenant toujours des volontaires français, mit en évidence que le traitement provoquait une azoospermie ou une oligozoospermie inférieure à 5 M/mL chez 349 des 358 hommes traités. Il fut établi que 3 M de spermatozoïdes/mL paraissait un seuil d'efficacité acceptable. En cumulant azoospermes et oligozoospermes inférieurs à 3 M/mL, l'index de Pearl était de 1,4 – du même ordre que ce qui est observé en contraception féminine (contraception hormonale et stérilet).

De nouvelles pistes pour comprendre le fonctionnement de la spermatogenèse chez l'homme

Ces études ont ouvert de nouvelles voies de recherche sur la régulation de la spermatogenèse humaine. Comment expliquer que certains hommes répondent très rapidement au traitement alors que chez d'autres, même après 6 mois de traitement, persistent des concentrations de spermatozoïdes élevées? Pour quelle(s) raison(s) la contraception par androgènes est plus efficace chez les Asiatiques que chez les Européens (respectivement 90 % et 60 % d'azoospermies) [13].

Quelques réponses ont pu être apportées. Les mauvais répondeurs auraient des habitudes alimentaires particulières; une moindre pulsativité de la LH, des niveaux de gonadotrophines plus bas, une absence de rebond de la FSH et de la LH à l'arrêt du traitement [17]; des variants du polymorphisme du récepteur des androgènes et du cytochrome P450 [18]; et après injection d'androgènes, une plus importante élévation de la dihydrotestostérone (DHT) [19] et une plus faible apoptose des premières cellules germinales [20].

Réduction de la fréquence des injections. L'undécanoate de testostérone, 1999-2009 [21, 22, 23]

La fréquence hebdomadaire des injections limite l'usage de l'ET. La mise au point d'une forme retard d'undécanoate de testostérone (UT), injectée une fois par mois, résout partiellement cette difficulté. Trois études chinoises ont montré que les testostéronémies obtenues avec 500 mg d'UT restaient dans des limites normales; elles ont confirmé, sur des populations plus importantes (sur 299, puis sur 733 couples) et avec des durées de traitement plus longues (12 à 30 mois), les évaluations d'efficacité de l'OMS [13, 14]. Un essai récent effectué chez 41 sujets européens permet de penser qu'une seule injection d'UT par trimestre permettrait d'obtenir la même inhibition de la spermatogenèse qu'avec l'ET hebdomadaire [24].

L'élévation de la testostérone sanguine. Effets secondaires et indésirables

L'ET ou l'UT ont toutefois l'inconvénient de provoquer, après chaque injection, un pic de testostérone qui n'est pas physiologique. En effet, normalement, le niveau de testostérone sanguin est relativement stable; il se produit le matin une augmentation modérée de cette hormone, qui s'atténue progressivement jusqu'au lendemain. Cette variation est faible avec une amplitude de 20-25 %. L'injection d'androgènes retard induit un profil sanguin tout à fait différent: ainsi, 1 à 2 jours après une injection d'ET, on observe une augmentation de la testostérone sanguine de 200 % qui décroît en 10 jours. Ce pic de testostérone est moins marqué avec l'UT.

De plus, les doses d'androgènes utilisées sont supraphysiologiques, supérieures à celles qui sont indiquées dans le traitement des patients qui présentent un déficit de sécrétion de testostérone. Chez les hommes normaux traités aux doses contraceptives, l'augmentation de la testostérone sanguine était en moyenne de + 142 % avec l'ET et de + 131 % avec l'UT [4, 9].

Ces variations modifient certains paramètres sanguins et provoquent des effets indésirables. Les modifications biologiques sont une baisse du cholestérol (HDL et LDL) et une augmentation de l'hématocrite. Les craintes d'apparition de tumeurs de la prostate – dont on connaît l'androgéno-dépendance – ont été dissipées: les taux de PSA n'ont pas augmenté pour des traitements de 30 mois. Au cours de ces différents essais, les traitements ont été interrompus – de 15 à 20 % selon les protocoles – pour des effets indésirables, surtout intolérance aux injections, acné, agressivité [13, 14, 22, 23].

Un usage raisonné des androgènes. Leur association à des analogues de la GnRH ou des progestatifs

Ces données permettent de conclure que les androgènes pourraient être utilisés par des couples auxquels ne conviennent pas les méthodes traditionnelles de contraception. En se fondant sur les résultats les plus récents, il paraît raisonnable:

- de ne prescrire ce type de traitement que pour des durées ne dépassant pas 30 mois;
- en respectant des contre-indications bien définies, et
- de ne considérer cette contraception comme efficace que si la concentration de spermatozoïdes est inférieure à 1 M/mL.

Trois obstacles limitent un développement de la CHM par androgènes seuls: le fait que certains hommes répondent mal à ce traitement, les risques potentiels liés à un état d'hyperandrogénie prolongé, et les modes d'administration actuels. Les injections, surtout si elles sont fréquentes, sont mal acceptées – les hommes préférant une « pilule » [25]. On a expérimenté, pour résoudre ces difficultés, en associa-

tion avec de plus faibles doses d'androgènes, des analogues de la GnRH et surtout des progestatifs. Avec ces derniers, ont été obtenus des résultats satisfaisants, qui demandent à être validés par des essais à plus grande échelle [26 à 29].

Conclusion

Il existe une demande de contraception hormonale masculine. Il est possible d'y répondre en utilisant des androgènes ou des associations androgènes-progestatifs commercialisés pour d'autres indications. Ces produits, convenablement administrés, inhibent la sécrétion des gonadotrophines, provoquant ainsi un arrêt de la spermatogenèse sans perte de libido ni modification apparente du sperme. Des études effectuées dans plusieurs pays dont la France ont confirmé l'efficacité contraceptive de ces traitements, qui est équivalente à celle des contraceptions féminines.

On peut utiliser les androgènes seuls – énanthate ou undécanoate de testostérone. Ces traitements pourraient être indiqués dans des conditions bien définies, pour des couples auxquels ne conviennent pas les méthodes traditionnelles de contraception.

Deux obstacles limitent un large usage des androgènes: les risques d'un état d'hyperandrogénie (excès d'hormone masculine dans le sang) prolongé et le mode d'administration par injection. L'association, à de faibles doses d'androgènes, de progestatifs administrés différemment (voie transcutanée) devrait atténuer ces difficultés.

Références

1. Soufir JC, Jouannet P, Soumah A (1983) Male contraception: effect on sperm production and gonadotrophin secretion of percutaneous testosterone alone or combined with oral medroxyprogesterone acetate. Society for the Study of Fertility, Manchester
2. McLachlan RI, McDonald J, Rushford D *et al.* (2000) Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5-alpha-reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception* 62: 73-8
3. Guérin JE, Rollet J (1988) Inhibition of spermatogenesis in men using various combinations of oral progestagens and percutaneous or oral androgens. *Int J Androl* 11: 187-99
4. Behre HM, Baus S, Kliesch S *et al.* (1995) Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2394-403
5. Knuth UA, Behre H, Belkien L *et al.* (1985) Clinical trial of 19-nortestosterone-hexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation. *Fertil Steril* 44: 814-21
6. Heller CG, Nelson WO, Hill IB *et al.* (1950) Improvement in spermatogenesis following depression of human testis with testosterone. *Fertil Steril* 1: 415-22
7. Heckel NJ, Mc Donald JH (1952) The effects of testosterone propionate upon spermatogenetic function of the human testis. *Ann NY Acad Sci* 55: 725-33