



**HAL**  
open science

## La contraception masculine

Françoise Petite Roulet

► **To cite this version:**

Françoise Petite Roulet. La contraception masculine. Sciences pharmaceutiques. 1989. dumas-01659504

**HAL Id: dumas-01659504**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01659504>**

Submitted on 8 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE 1

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci . La Tronche

Année 1989

N° ordre

7031

LA CONTRACEPTION MASCULINE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE 1  
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Madame Françoise PETITE épouse ROULET

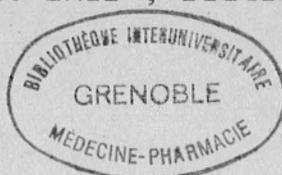
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le : 10 juillet 1989

devant Madame le Professeur H. BERIEL , Président du Jury

et Madame M. BOITARD , Maître de conférences

Mademoiselle C. BAUD , Docteur en Pharmacie



U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci . La Tronche

Année 1989

N° ordre -----

LA CONTRACEPTION MASCULINE

T H E S E

Présentée à l' UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE 1

pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE



par 115 005496 6

Madame Françoise PETITE épouse ROULET

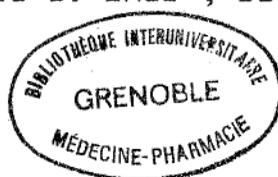
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le : 10 juillet 1989

devant Madame le Professeur H. BERIEL , Président du Jury

et Madame M. BOITARD , Maître de conférences

Mademoiselle C. BAUD , Docteur en Pharmacie



A Madame H. BERIEL

Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie

qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance  
pour avoir accepté la Présidence de cette thèse .

A Madame M. BOITARD

Maitre de Conférence

qu'elle reçoive le témoignage de ma profonde gratitude  
pour m'avoir dirigée , encouragée et conseillée avec  
dévouement et compréhension tout au long de ce travail.

A Cécile BAUD

Docteur en Pharmacie

pour sa participation à ce jury , mais également pour son  
amitié et sa présence dans les heures importantes de ma vie.

A mes parents

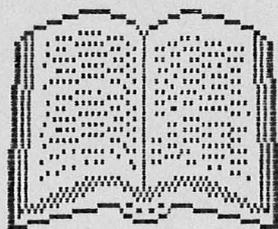
qu'ils soient remerciés pour toutes ces années d'études  
durant lesquelles ils m'ont toujours encouragée , qu'ils  
trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance  
et ma joie de la leur témoigner en ce jour .

A Frank

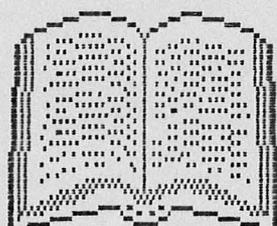
qui m'a assistée , soutenue et aidée tout au long de mes  
études et dans la réalisation de ce travail , qu'il accepte  
tous mes remerciements et mon amour .

Et à tous ceux qui m'ont aidée par leur présence , leurs  
encouragements , leur affection et leur amitié ;  
je les prie de croire à ma reconnaissance .

**LA  
CONTRACEPTION  
MASCULINE**



# SOMMAIRE



# LA CONTRACEPTION MASCULINE

## INTRODUCTION

### \* RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

I - ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN .....	13
1° Les testicules .....	13
2° Les voies spermatiques .....	16
3° Les glandes annexes .....	18
II - LA SPERMATOGENESE .....	19
III- LES HORMONES SECRETEES .....	25
a Les Androgènes .....	25
b Les Oestrogènes .....	27
c L'Inhibine .....	27
IV - CONTROLE NEURO-ENDOCRINIEN DES GLANDES GENITALES MALES .....	29

CHAPITRE I

\* METHODES FREINANT LA PRODUCTION DES SPERMATOZOIDES

ACTION SUR LE GONOSTAT HYPOTALAMO-HYPOPHYSAIRE

- 1 - Les Hormones Stéroïdes .....31
  - 1.1 - Les Androgènes .....32
  - 1.2 - Les Hormones Stéroïdes Féminines .....35
  - 1.3 - Association Androgènes Progestatifs .....35
    - A Première expérience .....36  
Acétate de médroxyprogésterone + Androgène
    - B Deuxième expérience .....44  
19 Nor Ethisterone + Testostérone
  - 1.4 - Autres Stéroïdes .....50
    - A Le Danazol .....50
    - B Anti-androgènes : Acétate de cyprotérone .....53

- 2 -	La Gonadolibérine ou GnRH .....	57
- 2.1 -	Généralités .....	57
- 2.2 -	Anticorps anti GnRH .....	58
- 2.3 -	Antagoniste du GnRH .....	60
- 2.4 -	Agoniste du GnRH .....	61
- 3 -	Les Cybernines intra-gonadiques .....	65
- 3.1 -	Les Gonadocrinines .....	65
- 3.2 -	L'inhibiteur de la fixation de la F.S.H. à ses récepteurs F.S.H. R.B.I. ....	66
- 3.3 -	L'inhibine .....	67

## CHAPITRE II

### \* INHIBITEURS DE LA MATURATION EPIDIDYMAIRE

- 1 - Physiologie de l'épididyme .....70
- 2 - Alpha Chlorhydrine .....74
- 3 - Dérivés Chlorés du 6 Désoxyglucose .....78
- 4 - Blocage de l'A.P.B. ....80

## CHAPITRE III

### \* ACTION AU NIVEAU DU TESTICULE ET DES SPERMATOZOIDES

- 1 - Nitrofuranes,Thiophènes .....	82
- 2 - Dérivés Dinitro-pyrroles .....	83
- 3 - Bis Diamine .....	84
- 4 - 5 Thio D Glucose .....	85
- 5 - Gossypol .....	86
- 6 - Autres substances chimiques .....	95
- 7 - Agents physiques .....	97

## CHAPITRE IV

### \* METHODES EMPECHANT LA PENETRATION DES SPERMATOZOIDES DANS LES VOIES GENITALES

- 1 - Retrait ou Coït Interrompu .....	101
- 2 - Les préservatifs .....	103
- 2.1 - Historique .....	104
- 2.2 - Actuellement .....	107
- 2.3 - Les principaux préservatifs .....	108
- 2.4 - Conseil du Pharmacien .....	109
- 3 - La Vasectomie .....	113
- 4 - Occlusion Différentielle .....	116
- 4.1 - Techniques percutanées non chirurgicales .....	116
- 4.2 - Dispositif réversible .....	117

CHAPITRE V

\* METHODE INHIBANT LE POUVOIR FECONDANT DES SPERMATOZOIDES

Les Spermicides .....120

- 1 - Le Chlorure de Benzalkonium .....121
- 2 - Le Nonoxyl 9 .....124
- 3 - Autres .....125

CHAPITRE VI

\* APPROCHE IMMUNOLOGIQUE DU CONTROLE DE LA FERTILITE

- 1 - Immunisation contre les Gonadotrophines .....128
  - A Anticorps anti-GnRH .....128
  - B Anticorps anti-FSH .....128
  - C Anticorps anti-LH .....129
  
- 2 - Immunisation contre le sperme.....129
  
- 3 - Le vaccin contraceptif .....131

CHAPITRE VII

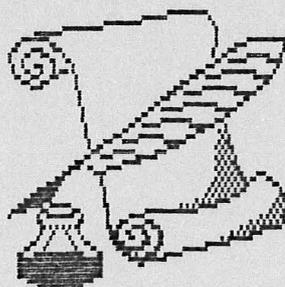
\* LA CONTRACEPTION MASCULINE EN QUESTION

Enquête .....133

<b>CONCLUSION</b>	.....147
-------------------	----------

<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	.....149
----------------------	----------

# INTRODUCTION



## INTRODUCTION

A l'aube du 21ème siècle , le marché pharmaceutique offre depuis de nombreuses années une grande variété de méthodes contraceptives hormonales féminines dont l'efficacité est bonne et la tolérance acceptable . Le condom reste actuellement le seul moyen de contraception proposé à l'homme ( la vasectomie étant plus vue comme une stérilisation qu'un moyen contraceptif)

L'accroissement des connaissances quant à l'appareil reproducteur masculin , et l'évolution socio-culturelle ont stimulé les recherches relatives à la contraception masculine entreprises par l'OMS depuis quelques années .

Le retard par rapport aux méthodes contraceptives féminines est cependant loin d'être comblé et des difficultés subsistent à plusieurs niveaux : (95)

# Les médecins ,(29) les biologistes et les utilisateurs potentiels d'une " pilule pour homme " éprouvent quelque répugnance à diminuer les capacités reproductrices de l'homme culturellement étroitement liées à la notion de virilité .

# Il est difficile pour cette même raison de réunir des groupes de volontaires pour une expérimentation .

# Enfin , il est plus facile d'obtenir un blocage de l'ovulation ( événement unique se déroulant dans un temps très court ) , que de contrôler la production quotidienne de dizaine de millions de spermatozoïdes dont la différenciation et la maturation nécessitent un délai de 3 mois .

Le testicule est une glande mixte , exocrine ( responsable de la spermatogénèse ) , et endocrine ( responsable de la steroïdogénèse ) . Une contraception idéale devrait donc porter uniquement sur la spermatogénèse ( fertilité ) , sans retentir sur la production hormonale ( virilité ) .

En théorie , les méthodes contraceptives masculines peuvent porter sur la *production des spermatozoïdes* ( action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ) , sur leur *transport* ( action sur l'épididyme ) , et enfin sur l'*éjaculation* ( action sur le testicule ) , tout en respectant certains critères : (48)

# elle ne doit , en aucun cas perturber la santé de l'individu ni affecter sa libido, même au cours d'une utilisation prolongée = **Innocuité**

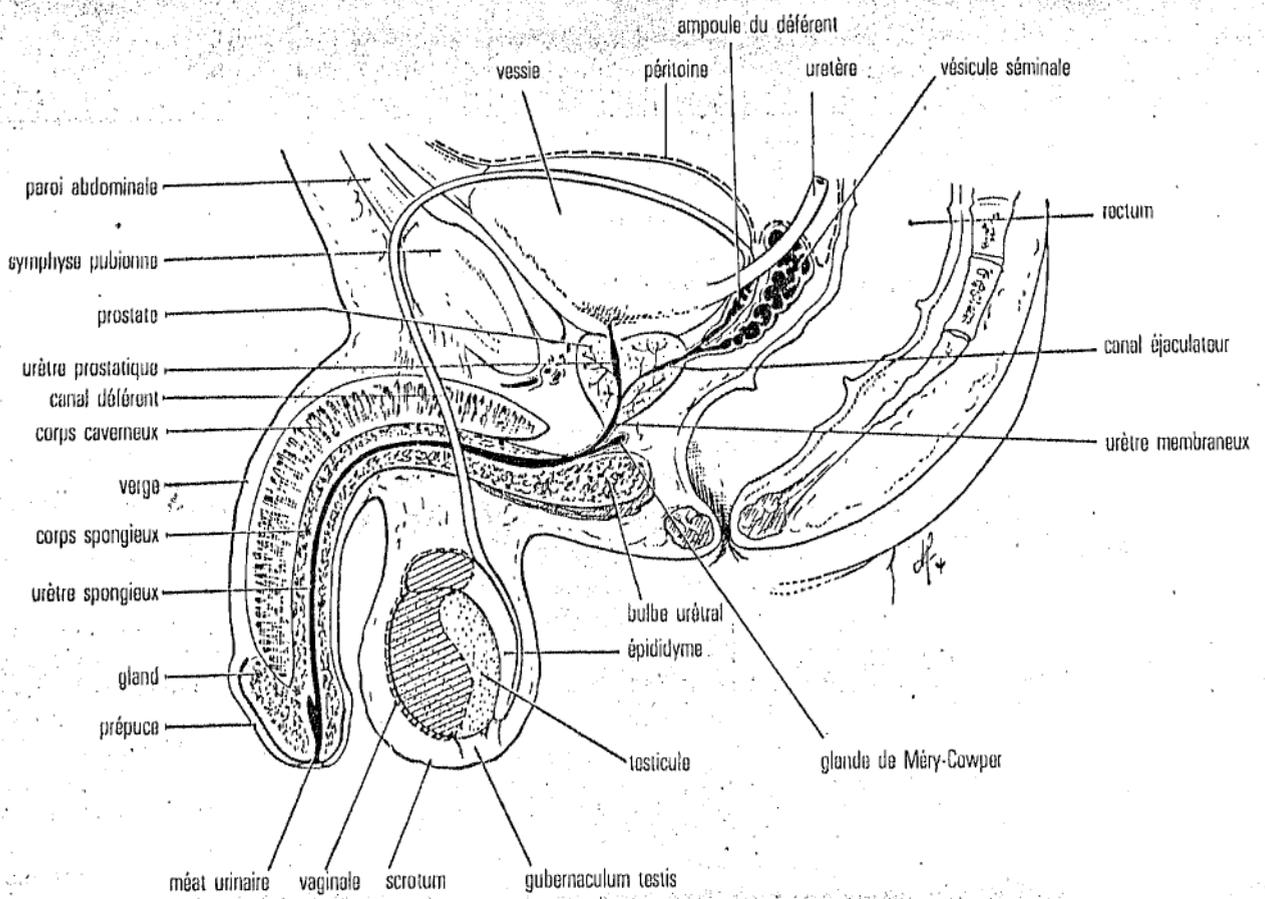
# elle doit être réversible à l'arrêt de traitement

# elle doit être d'utilisation " confortable " pour les deux partenaires et peu onéreuse = **acceptabilité** .

# elle doit être efficace à près de 100 % et ceci rapidement, l'indice de Pearl doit être inférieur à 1.

Cet indice correspond au nombre de grossesses ( Taux d'échec ) pour 100 années-femmes ( 1 A.F.= 12 cycles ) et se calcule comme suit :

$$\frac{\text{Nombre de grossesses accidentelles} \times 12}{\text{Nombre total de mois d'exposition}} = \text{Indice}$$



## RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

### . I . ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN (44) ( voir schéma pageci-contre )

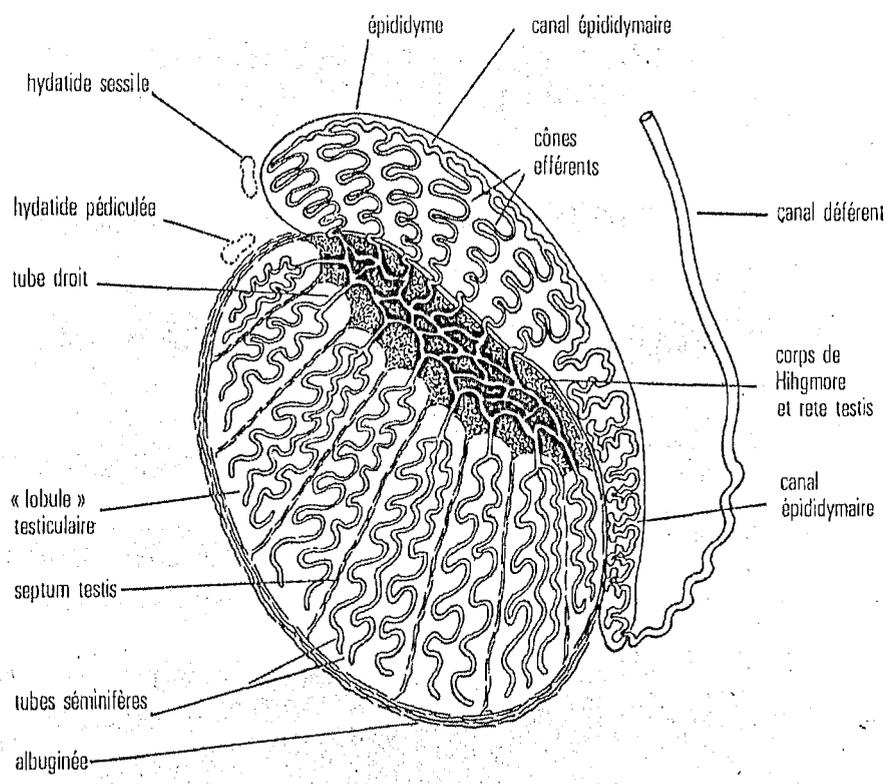
L'appareil génital masculin est constitué de 3 parties essentielles :

- Les testicules
- Les voies spermatiques
- Les glandes annexes

#### *1° Les testicules*

Ce sont des organes pairs siégeant au moment de leur formation embryonnaire dans la cavité abdominale , puis migrant dans les bourses .

La migration débute à la fin du 3ème mois de la vie foetale , atteint l'orifice interne du canal inguinal au 4ème mois , l'orifice externe au 5 - 6ème mois , et la position scrotale à la fin du 8ème mois de la vie foétale .



Ces organes ovoïdes de 4.5 cm sur 2.5 cm en moyenne , dont les bords supérieurs et postérieurs sont coiffés par l'épididyme ( se continuant par le canal déférent ) , sont fixés au scrotum par des éléments fibreux ( gubernaculum testis ) .

Chaque testicule est constitué par un assemblage de divers éléments :

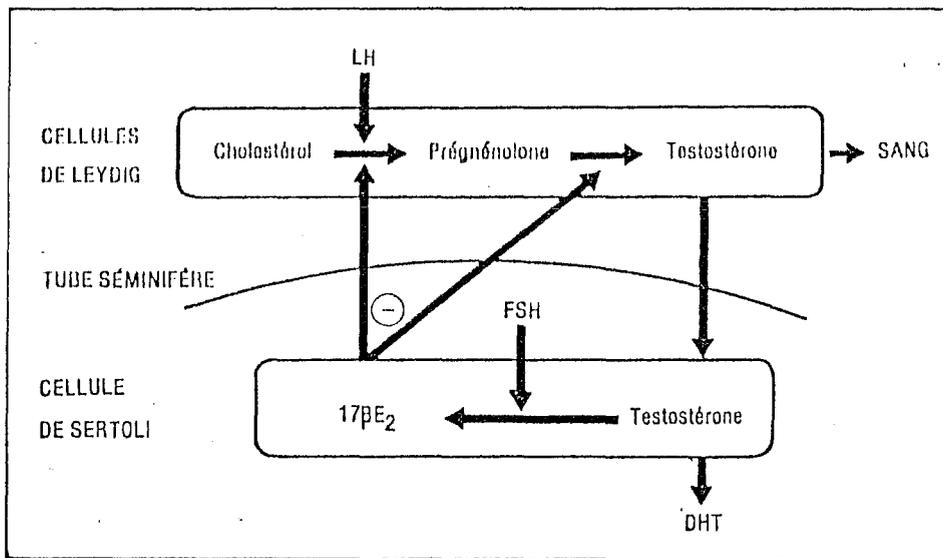
- \* Une membrane conjonctive ou albuginée
- \* Les tubes séminifères
- \* Les espaces interstitiels , situés entre les tubes et où se trouvent les cellules de Leydig .

Le testicule assume une double fonction chez l'adulte pubère :  
(26)

a: Une fonction exocrine dont le produit final est représenté par les gamètes ou spermatozoïdes . Cette fonction est assurée par les tubes séminifères, c'est la *spermatogénèse* .

Le testicule est entouré par une capsule conjonctive ou albuginée . Entre la surface de l'albuginée et le corps d'Highmore sont tendues des cloisons radiaires (les septa testis) qui délimitent 200 à 300 lobules testiculaires .

( schéma page ci-contre ) .



Les tubes séminifères sont au nombre d'un millier environ et logent par 2 ou 3 dans les lobules testiculaires . Chaque tube est constitué d'une "membrane propre" entourant l'épithélium séminal qui comprend : (15)

-- La lignée germinale , ensemble des éléments qui à partir des cellules souches ( ou spermatogonies ) aboutissent au gamète mâle ou spermatozoïde , par une combinaison de divisions et de différenciations cellulaires .

-- Les cellules de Sertoli (48) , qui se trouvent entre les éléments de la lignée germinale et ont :

# Un rôle de cohésion entre les composants de la lignée germinale

# Un rôle dans la barrière "sang-testicule" car la composition du fluide testiculaire est différente de celle du sang et de la lymphe

# Un rôle de phagocytose

# Un rôle dans la stéroïdogénèse

la cellule de Sertoli ne synthétise pas d'hormones stéroïdes , mais elle est équipée pour aromatiser les androgènes en oestrogènes sous l'action de la F.S.H. ( voir tableau page ci-contre )

b. Une fonction endocrine consistant en l'élaboration de diverses hormones qui tiennent notamment sous leur dépendance la morphologie et le fonctionnement d'un grand nombre d'organes ou de tissus . Cette fonction est assurée par les cellules interstitielles ou cellules de Leydig .

Les cellules de Leydig sont situées dans les espaces intertubulaires et ont d'étroits rapports avec les capillaires sanguins et lymphatiques . (44)

Elles élaborent des hormones dites hormones mâles ou androgènes ; telles que la testostérone et l'androstènedione , mais également des hormones sexuelles femelles telles que les oestrogènes .

Ces hormones mâles déterminent la différenciation sexuelle et l'acquisition des caractères sexuels secondaires .

## 2° Les voies spermatiques (44)

Ce sont les canaux évacuant le sperme

### -- Les voies intra-testiculaires

Le tube droit et le rete testis: les spermatozoïdes n'y sont pas doués de mouvements propres . Ce sont de simples voies vectrices

-- Les voies extra-testiculaires

# *Les cônes efférents* qui permettent la progression passive des spermatozoïdes

# *Le canal épидidymaire* dont les cellules ainsi que les glandes annexes produisent des sécrétions qui ont un triple rôle :

. assurer le maintien de la vitalité des spermatozoïdes arrivés dans les voies excrétrices

. conférer aux spermatozoïdes leur mobilité propre

. rendre les spermatozoïdes inaptes à la fécondation par un facteur de décapacitation

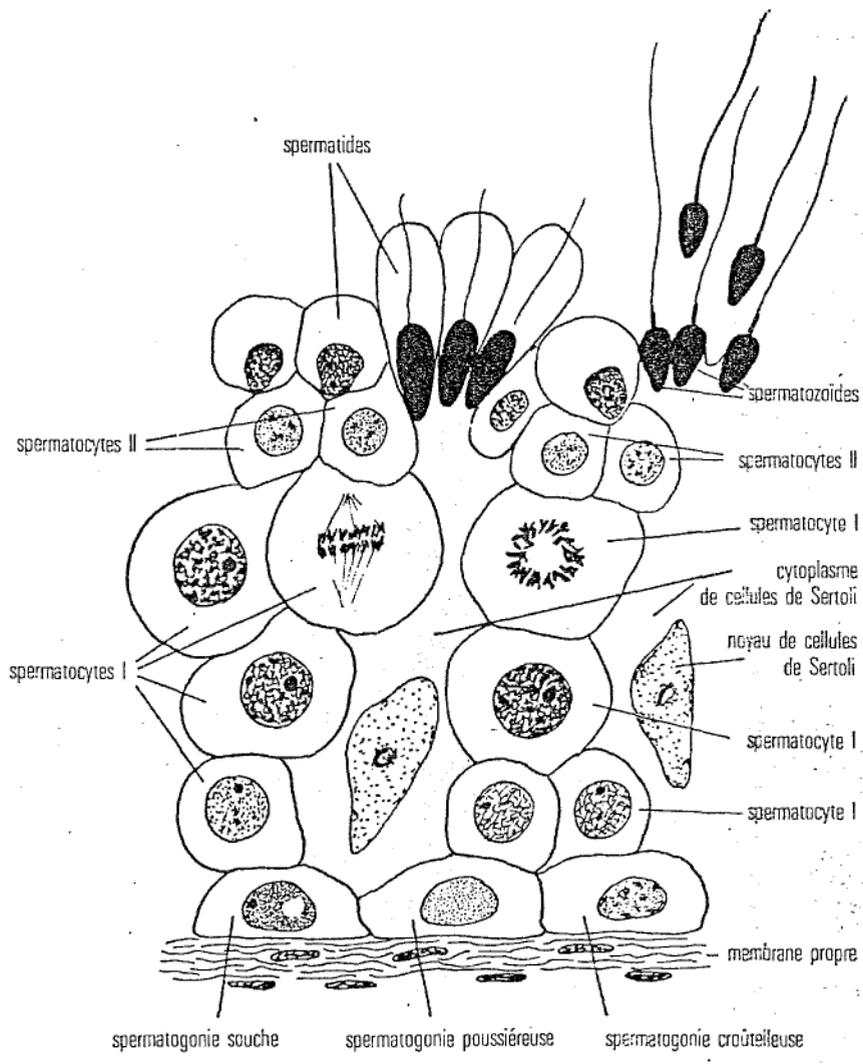
# *Le canal déférent* qui se termine par une dilatation allongée : l'ampoule située au dessus du point d'abouchement des vésicules séminales . Dans cette ampoule s'accumule le sperme dans l'intervalle des éjaculations .

# *Le canal éjaculateur* : simple conduit vecteur

### 3° Les glandes annexes (44)

Elles déversent leurs produits de sécrétions dans les voies excrétrices du sperme, ce sont :

- \* Les vésicules séminales , où sont stockés les spermatozoïdes , qui conservent leur pouvoir fécondant pendant 2 mois
- \* La prostate
- \* Les glandes de Mery-Cowper .



La paroi du tube séminifère (schéma théorique)

## . II . LA SPERMATOGENESE

La chronologie de la formation et la vie des gamètes conditionnent le temps de latence relatif à l'efficacité et à la réversibilité de tout traitement contraceptif .

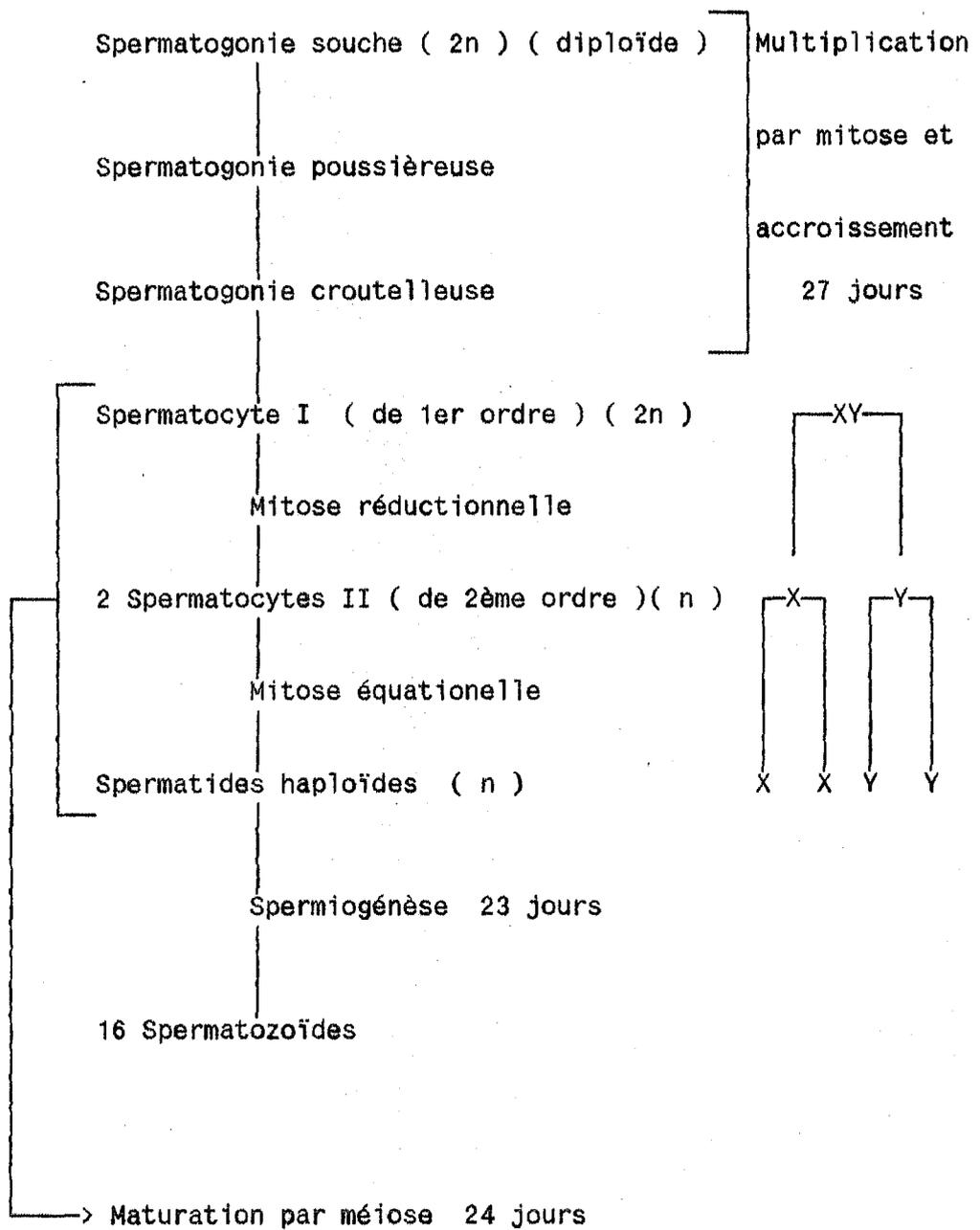
Un rappel sur la spermatogénèse s'impose :

### Le cycle spermatogénique

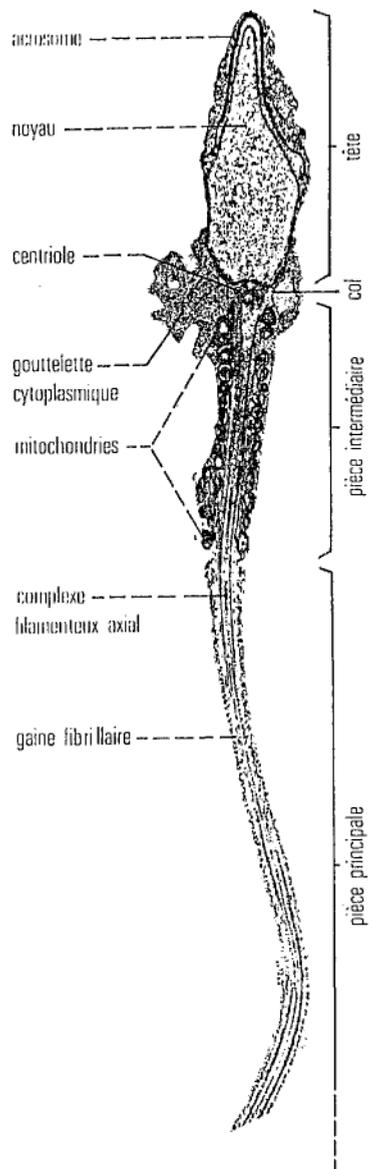
( voir schéma page ci-contre ) (44) (48)

Il est constitué des différentes étapes par lesquelles passe la cellule souche gonadique mâle ( tère cellule de la ligne germinale contenue dans les tubes séminifères mâles ) , ou spermatogonie , pour devenir un spermatozoïde .

Il a une durée de 74 jours chez l'homme . Cette évolution est un processus continu qui se fait en quatre phases , la première débutant à la puberté pour se poursuivre bien qu'étant diminuée , jusqu'à un âge avancé .



Lors de la méiose certaines anomalies de disjonction peuvent intervenir , à des stades différents ( spermatoïde XX ou YY ou XY et 0 . (44)



La spermiogénèse est une phase de 23 jours au cours de laquelle le spermatide ( cellule arrondie banale ) va subir des transformations morphologiques ( sans divisions ) qui aboutiront à une cellule hautement spécialisée : le spermatozoïde ( voir page ci-contre ) . (44)

C'est une cellule longue de 60 microns , comportant :

- > Une tête allongée contenant le matériel chromosomique
- > Une pièce intermédiaire qui donne naissance à
- > Un long flagelle lui permettant de se mouvoir .

Les spermatozoïdes vont acquérir leur pouvoir fécondant et leur mobilité au contact des diverses sécrétions élaborées par l'épididyme , la prostate , les glandes de Cowper et les vésicules séminales . La vie des spermatozoïdes prendra fin au contact de l'oxygène de l'air où le sperme subit une sorte de " liquéfaction " 5 à 20 minutes après l'éjaculation .

Ils sont stockés dans les vésicules séminales et conserveront leur pouvoir fécondant pendant 2 mois , mais ils perdent leur vitalité en vieillissant .

Le repos prolongé entraîne successivement :

- # La disparition du pouvoir fécondant
- # la disparition de la mobilité
- # La lyse des cellules

Tubes séminifères (cycle spermatogénique)	Multiplication (Gonies Ad → Gonies B)	27 J	74 jours (± 2)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• étape de formation</li> </ul> Méiose spermatocytes I                    23 J spermatocytes II                  1 J spermiogénèse                    23 J		
Voies excrétrices	<ul style="list-style-type: none"> <li>• étape de maturation</li> </ul> Tubes droits ↓ rete testis ↓ cônes efférents                    mini 2 J ↓ canal épидидymaire            maxi 21 J ↓ canal défèrent		12 jours (± 10)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stockage avant l'éjaculation</li> </ul> queue de l'épididyme + canal défèrent (+ vésicules séminales) ?		
<b>Total</b>	Mini : 76 J Maxi : ≥ 100 J		90 jours (± 10)

*Aspects chronologiques de la formation et de la vie des gamètes dans les voies génitales masculines.*

Les spermatozoïdes non éjaculés peuvent être éliminés par émission spontanée , être entraînés par l'urine ou encore être absorbés ou phagocytés dans la queue de l'épididyme .

• 1ère remarque .

( voir schéma page ci-contre ) (48)

Tout traitement qui affecte les premiers stades de la spermatogénèse ne peut avoir un retentissement avant  $74 \pm 2$  jrs auxquels il faut ajouter le délai entre le transport , l'accumulation et l'éjaculation , soit environ au total 90 jours ( $\pm 10$ ) d'où la notion d'un délai de 3 mois dans la prescription d'une contraception masculine pour qu'elle soit acceptable et fiable .

• 2ème remarque (44)

Certains facteurs physiologiques pharmacologiques ou physiques sont susceptibles de retentir sur le déroulement de la spermatogénèse . Des carences en protéines , en certains acides aminés ( comme arginine ) , en vitamine A et E peuvent engendrer les lésions testiculaires graves , surtout si le sujet est plus près de la puberté .

De même une ischémie prolongée ( 1 à 6 heures ) , une chaleur excessive  $45^{\circ}\text{C}$  ( la température dans le testicule est de  $34^{\circ}$  environ ) , une exposition des testicules à des radiations

ionisantes , à des ultra-sons, peuvent entraîner une destruction de la lignée germinale . (48) (72)

3ème remarque /

L'éjaculat moyen est de 3ml et contient de 180 à 300 millions de spermatozoïdes puisque 60000 à 100000 spermatozoïdes sont contenus dans 0.001 ml . (= 1  $\mu$ L)

On parlera alors :

( valeurs établies par Guillon en 1958 ) (44)

- >> de sperme normal : de 60 à 100 millions / ml
- >> d'oligospermie modérée : de 30 à 59 millions / ml
- >> d'oligospermie importante : de 10 à 29 millions/ml
- >> d'oligospermie sévère : moins de 10 millions/ ml
- >> d'azoospermie si la concentration est nulle  
( ceci 3 mois après le début du traitement )

Pour une quantité inférieure à 20 millions / ml la fertilisation du gamète femelle est peu probable , cependant des cas de grossesses ont été observés avec un nombre de spermatozoïdes inférieur à 1 million/ml d'où la difficulté de définir un chiffre assurant l'absence de fécondité . (48)

Néanmoins le chiffre de 1 million / ml est la valeur seuil en dessous de laquelle le risque de fécondité devient très faible .

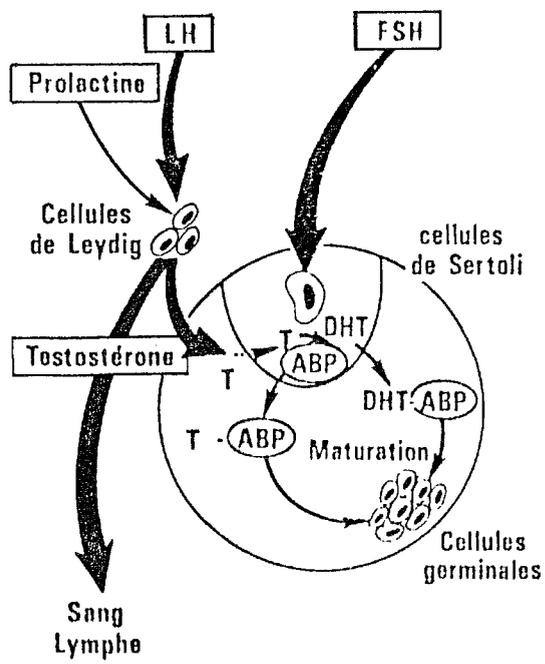
4ème remarque /

Les spermatozoïdes sont animés de mouvements plus ou moins marqués . On peut distinguer ( selon Palmer et Guillon )

(44)

- # Une mobilité normale , se traduisant par des déplacements rapides et rectilignes
- # Une mobilité sur place
- # Une hyper mobilité , se traduisant par des mouvements désordonnés
- # Une immobilité

Normalement 60 à 80 % des spermatozoïdes sont mobiles dans du sperme examiné dans les 2 heures qui suivent l'éjaculation . On parle d'asthénospermie lorsqu'il y a seulement 50 à 60 % de spermatozoïdes mobiles .

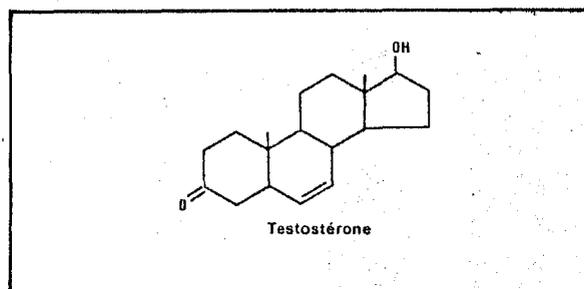


### . III . LES HORMONES SÉCRÉTÉES

#### A LES ANDROGÈNES (25) (44)

Ce sont des substances masculinisantes secrétées par les testicules et les corticosurrénales .

La plus importante : La Testostérone



Sa nomenclature chimique est la  $\Delta^4$  androstène -  $17\beta$  ol - 3 one  
Cette hormone élaborée par les cellules de Leydig est destinée en partie aux tubes séminifères après pénétration grâce à l'Androgène Binding Protéine , ou ABP dans la cellule de Sertoli Elle y sera réduite en dèhydrotestostérone qui :

- . conditionne différentes étapes de la spermatogénèse et la spermiogénèse
- . intervient sur la maturation des cellules germinales dans l'épididyme

( voir schéma page ci-contre ) (26)

- . intervient sur la mobilité des spermatozoïdes en augmentant les concentrations en fructose , acide citrique et phosphatases acides après stimulation de la prostate , des vésicules séminales et des glandes annexes .
- . intervient sur le développement des organes et des glandes sexuelles (71) (26)
- . permet l'apparition et le maintien des caractères sexuels secondaires : hypertrophie du larynx, épaissement des cordes vocales ( timbre de la voix), pilosité , hypertrophie des muscles et des glandes sébacées d'où acné
- . conditionne le comportement mâle et provoque une certaine agressivité
- . avec les autres androgènes surrénaliens :
  - stimule l'anabolisme protéique
  - augmente le glycogène hépatique et tissulaire
  - favorise la rétention hydrosodée
  - augmente l'utilisation des graisses .

## B LES OESTROGENES (26)

Ils sont produits en faible quantité par le testicule et leur rôle est assez mal défini

## C L'INHIBINE (64)

C'est à la fois une hormone et une *cybernine* (37) (36) c'est à dire une substance produite par un tissu dans le but de contrôler par des mécanismes inhibiteurs l'activité fonctionnelle de ce dernier .

Le terme d'inhibine a été introduit par Mac Cullagh en 1932 (48)

L'origine de l'inhibine est mal connue , elle est présente dans la lumière des tubes séminifères .

Sous l'effet des cellules des derniers stades de la spermatogénèse , la cellule de Sertoli , où les cellules germinales produisent une substance de nature peptidique : l'inhibine .

En tant qu'hormone

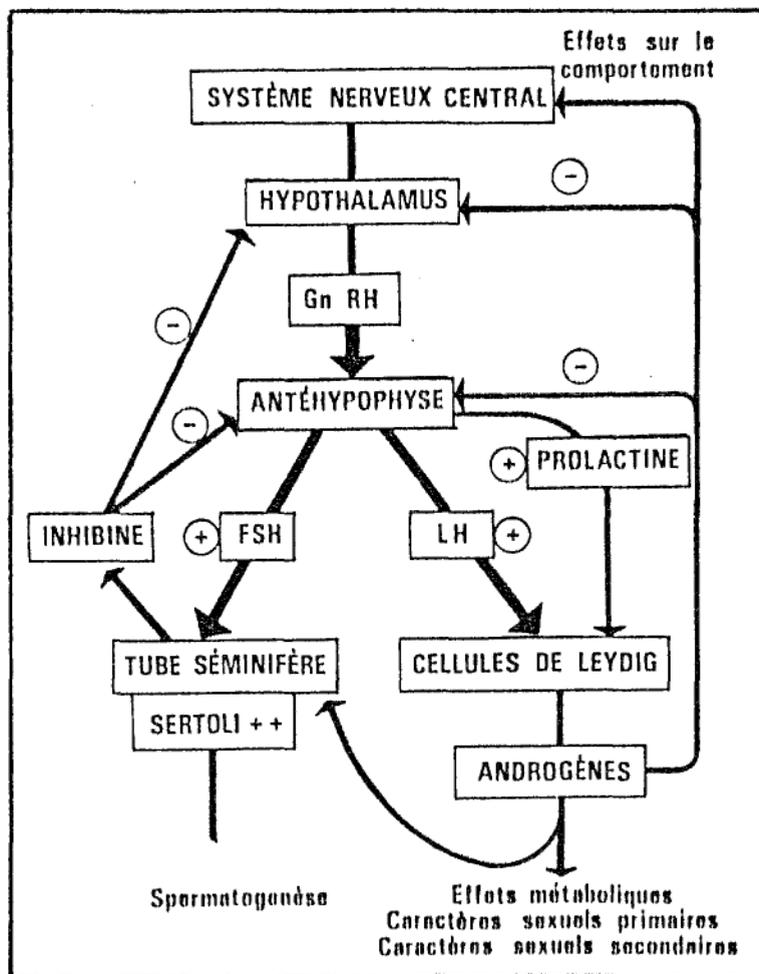
elle agit sur l'hypophyse pour freiner préférentiellement la sécrétion de F.S.H. , ( Hormone Folliculo Stimulante ) .

Elle agit aussi directement au niveau hypothalamique :

- . En diminuant la synthèse de GnRH ( ou LHRH )
- . Ou en stimulant l'activité des enzymes protéolytiques spécifiques de l'hypothalamus

En tant que cybernine

- . En diminuant au niveau testiculaire l'incorporation de l'ADN pendant la spermatogénèse.

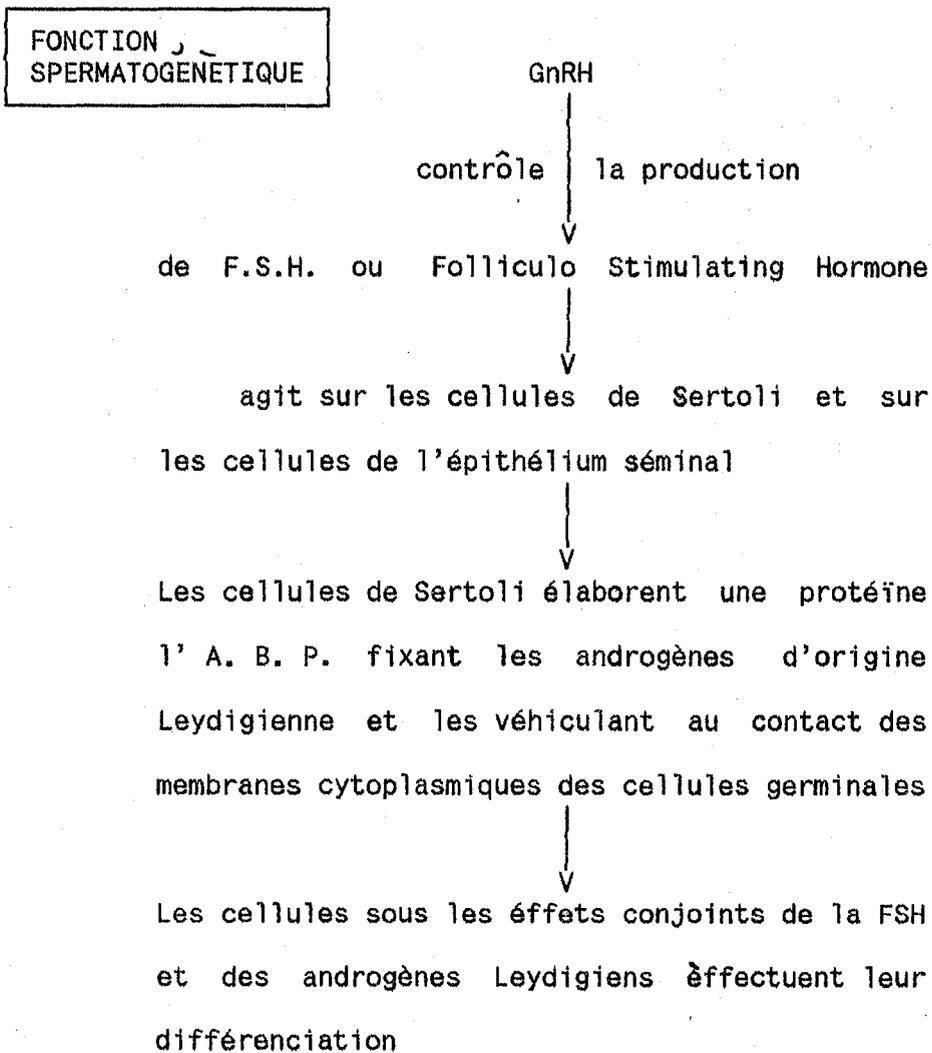


5 Schéma du contrôle neuro-éocrinien testiculaire.

. IV . CONTROLE NEUROENDOCRINIEN DES GLANDES  
GÉNITALES MALES (44) (51)

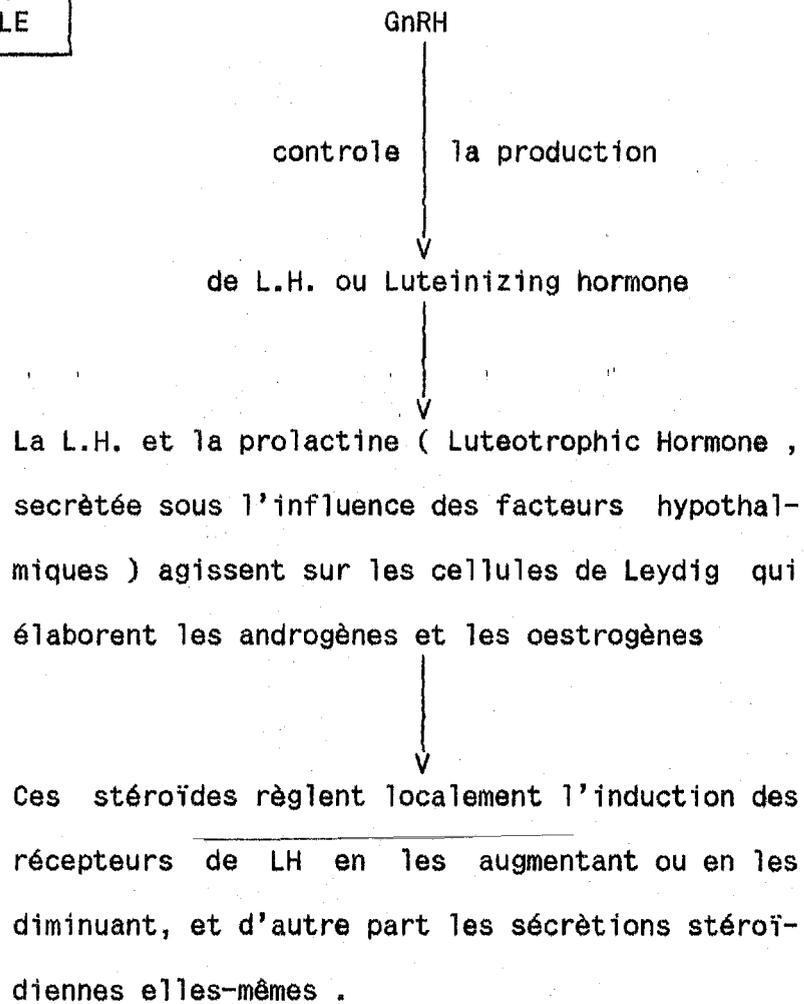
( voir schéma page ci-contre ) (26)

Il sera fait à l'étage hypothalamo-hypophysaire par les hormones gonadotropes . L'hormone hypothalamique GnRH ou LHRH ou Gonadotropin Releasing Hormone contrôle l'élaboration des hormones antéhypophysaires .

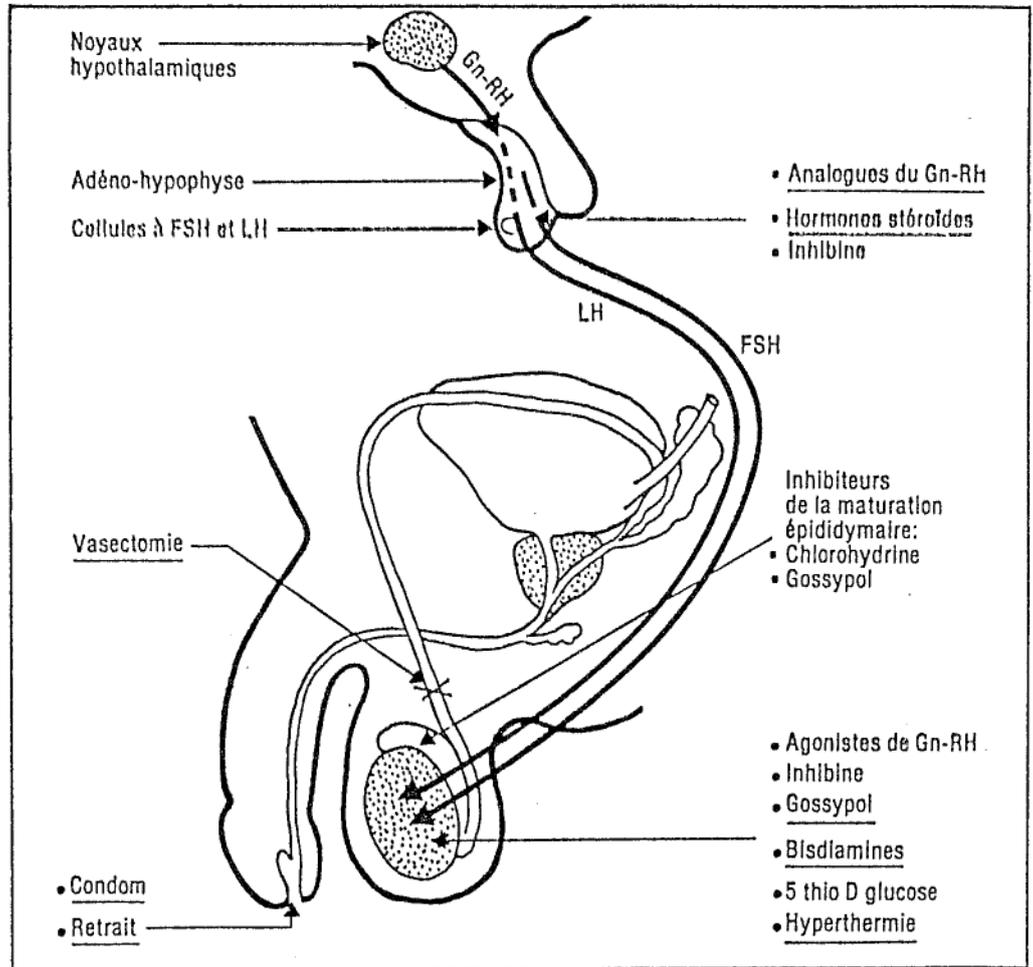


*Un rétro contrôle d'origine testiculaire intervient : l'inhibine freine la production de FSH et de GnRH*

FONCTION  
HORMONALE

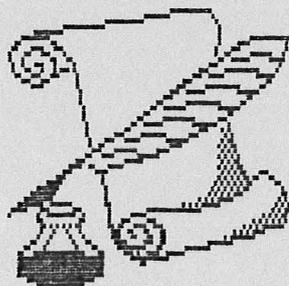


*Ces stéroïdes assurent un rétro-contrôle antéhypophysaire ou hypothalamique , et ferment la boucle neuro-endocrinienne .*



Les différents niveaux d'impact relatifs à une contraception masculine.

# CHAPITRE I



## METHODES FREINANT LA PRODUCTION DES SPERMATOZOIDES

### *Action sur le gonostat hypothalamo-hypophysaire*

Les méthodes hormonales ont pour principe l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines, en particulier de FSH dont l'action par l'intermédiaire de la glande de Sertoli est indispensable à l'évolution des cellules germinales .

La difficulté rencontrée résulte en l'absence de sélectivité du freinage qui s'exerce à la fois sur la LH et la FSH , entraînant une chute de la sécrétion des androgènes testiculaires avec comme conséquences rapides l'impuissance et la perte de libido.

Il existe deux méthodes , l'une par action directe au niveau des testicules , l'autre indirecte sur les mécanismes de contrôle hormonal .

#### - 1 - Les Hormones Stéroïdes

Théoriquement il serait simple d'inhiber la spermatogénèse en administrant des stéroïdes à doses suffisantes pour déprimer la sécrétion de LH et de FSH (70) , ce qui entrainerait une mise au repos du testicule mais ceci reste théorique car les individus réagissent différemment à une même dose de stéroïdes . L'azoospermie n'est pas constante , et l'on assiste à des effets secondaires ( baisse de la libido , risques d'impuissance ) .

- 1.1 - Les Androgènes (34)

Ils constituent la méthode la plus intéressante car à faible dose, la testostérone déprime l'axe hypothalamo-hypophysaire et normalement l'apport exogène doit compenser la chute de testostérone endogène, puisque la spermatogénèse est freinée.

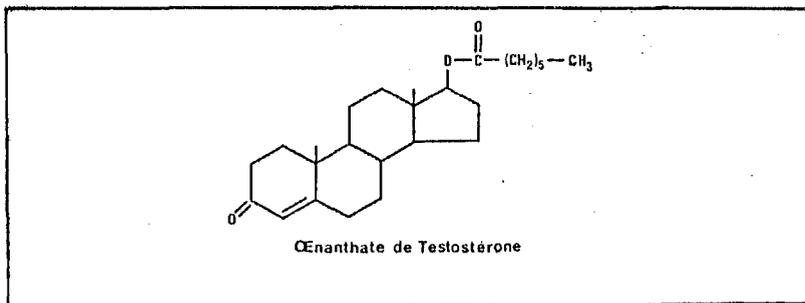
Pour éviter la diminution de la libido et de la virilité on doit administrer les androgènes à doses importantes.

Il faut savoir également que l'hormone naturelle ne peut être administrée par voie orale car elle est très rapidement catabolisée par le foie, d'où l'utilisation d'esters de la testostérone.

----- La Testostérone -----

L'œnanthate de Testostérone

Androtardyl<sup>R</sup>



A raison de 200 mg I.M.(70)(87) par semaine ou tous les 10 à 12 jours, on assiste à une chute spectaculaire du nombre de spermatozoïdes en 16 semaines avec une azoospermie .

Taux de spermatozoïdes { < 1.000.000 / ml dans la moitié des cas .  
< 5.000.000 / ml dans plus de 95 % des cas .

La LH et la FSH sont effondrées

A l'arrêt du traitement ( essai de 16 à 54 semaines ) la spermatogénèse se rétabli dans tous les cas après au moins 5 semaines .

L'espacement des injections ( 200 à 250 mg toutes les trois semaines ) , n'aboutit à une oligospermie inférieure à 10.000.000 de spermatozoïdes par ml que dans 1/4 des cas .

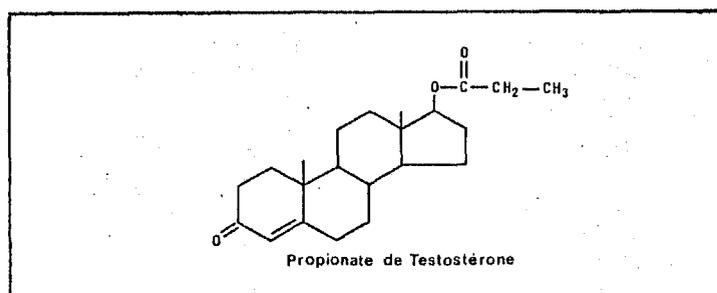
On assiste à une augmentation du taux plasmatique de testostérone avec comme conséquences possibles : (35) (48) (61)

- ° Une prise de poids
- ° Une séborrhée avec acné
- ° Une rétention hydrosodée avec une augmentation de la volémie car la testostérone agit sur le métabolisme hydrosodé
- ° Une augmentation des risques thrombo-emboliques due à une hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie
- ° Une gynécomastie

Autre effet indésirable la concentration plasmatique de testostérone n'est pas régulière , on observe un pic dans les jours qui suivent l'injection , et une baisse dans les jours qui précèdent l'injection , d'où une azoospermie inconstante .

Autre inconvénient que l'on retrouve dans la plupart des cas, l'efficacité est obtenue après 7 à 12 semaines ce qui implique des précautions et des contrôles . (61) (28)

#### Le propionate de testostérone (47) (89)



A la dose de 25 mg/j I.M. on assiste à une azoospermie sans perte de libido mais le protocole est trop lourd ( une injection par jour ) pour en faire une méthode acceptable . ( Heckel et collaborateurs en 1939 , Reddy et Rao en 1972 ) (85)

#### Les androgènes en 17 $\alpha$ substitués (70)

*Undécanoate de testostérone* : 240 mg/jour réduisent la spermatogénèse chez un seul sujet sur sept .

*Méthyltestostérone* (7) : Per os est peu efficace à 25mg/j et hépatotoxique de 75 à 100 mg/j ( risque de cholostase voire de carcinome ) .

En conclusion les hormones de synthèse administrées per os à fortes doses (100 mg/j) entraînent une toxicité hépatique . La seule forme acceptable d'utilisation est représentée par les esters de testostérone ( androgène retard ) en injection intramusculaire mais ils présentent des pics de concentration d'où l'étude d'implants de silastic en sous-cutanés qui délivreraient une dose de testostérone constante . (70)

- 1.2 - Les hormones stéroïdes féminines

Les oestrogènes comme les progestatifs peuvent freiner la spermatogénèse s'ils sont fournis à des concentrations suffisantes .

Mais l'inhibition concomitante de la fonction Leydigienne entraînant une perte de la libido et de la puissance sexuelle, ainsi qu'une gynecomastie constante , rend inacceptable leur utilisation isolée en contraception masculine .

Les oestrogènes entraînent à moyen et long terme une atrophie testiculaire définitive en raison d'un impact direct sur le testicule ( démontré chez le rat ) . (83) (70)

- 1.3 - Association Androgènes Progestatifs

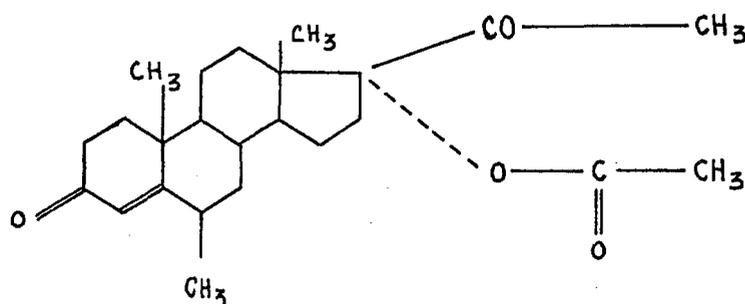
Il paraît préférable d'utiliser une combinaison d'hormones stéroïdes féminines et d'androgènes , ces derniers à des doses pratiquement physiologiques dans le but de pallier la diminution de testostérone endogène . (47)

Résultats des deux expérimentations réalisées par J.F. GUERIN et ses collaborateurs ( CZYBA et ROLLET ), en 1981 et 1982 . (48)(83)(47)(82)(93)(78)

A Première expérience :

Acétate de médroxyprogestérone et un androgène

Acétate de médroxyprogestérone



a. Protocole d'expérimentation

a.1 J.F. GUERIN et ses collaborateurs ont mené cette étude sur 10 hommes âgés de 25 à 32 ans en bonne santé , membres de l'ARDECOM ( Association pour la Recherche et le Développement de la Contraception Masculine ) , qui s'étaient adressés au Laboratoire de Biologie de la Reproduction de l'Hopital Edouard Herriot de Lyon .

Sur ces 10 hommes , 5 d'entre eux sont célibataires , les 5 autres sont mariés et pères d'un enfant au moins . (17)

Tous ont subi un bilan clinique et biologique afin de dépister une éventuelle contre-indication : (48)

- ° Maladie mentale
- ° Poids supérieur de 20 % au poids idéal
- ° H T A supérieure à 15 / 10
- ° Antécédents de phlébite
- ° Insuffisance rénale
- ° Consommation de tabac supérieure à 5 cigarettes / j
- ° Prise de médicaments interférant dans le métabolisme des stéroïdes
- ° Absence de contre-indications biologiques
  - Hypercholestérolémie > 2.4 g / l      N=1.5 à 2.5 g/l
  - Triglycérides > 1.5 g / l              N=0.6 à 1.3 g/l
  - Diabète chimique : glycémie à jeun > 1.10 g / l
  - glycémie 2h après l'ingestion
  - de 75 g de glucose > 1.20 g/l
- ( Valeurs Normales de la glycémie provoquée :  
 0.8 à 1 g/l à T=0 , < 1.6 à T=60mn ,  
 < 1.4 g/l à T=90mn , < 1.2 g/l à T=120mn )
- ° Perturbation des constantes hépatiques
- ° Intoxication alcoolique biologique (  $\gamma$  GT )
- ° Perturbations hématologiques

Le bilan biologique consiste en des dosages  
 plasmatiques de :

- ° Glucose , Cholestérol , Triglycérides  
 ( Bilan métabolique )
- ° Urée , Créatinine ( Bilan rénal )
- ° Transaminases , Phosphatases , Bilirubine ,  
 Gamma glutamyl Transpeptidases ( Bilan Hépatique )

1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> trimestres
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 sujets : Andractim® (gel de DHT) 125 mg/jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 sujets : Andractim® (gel de DHT) 125 mg/jour</li> <li>• 5 sujets : gel de testostérone 125 mg/jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 sujets : gel de testostérone 250 mg/jour</li> <li>• 1 sujet a abandonné après 6 mois de traitement</li> <li>• 1 autre au bout de 8 mois</li> </ul>
10 sujets : Farlutal® (Acétate de médroxyprogestérone) 1 comprimé de 10 mg matin et soir (20 mg/jour).		

*Protocole du traitement (10 sujets).*

(48)

- ° FSH , LH , Prolactine , Oestradiol , Testostérone réalisés à la même heure le matin , et dosés par méthode radio immunologique .

L'évaluation de la fertilité est effectuée au moyen de trois spermogrammes réalisés à 15 jours d'intervalle .

#### a.2 Le traitement

Il associe la prise quotidienne de 2 comprimés de 10mg d'acétate de médroxyprogestérone ( MPA ) , commercialisé sous le nom de Farlutal<sup>R</sup> ( à raison d'un le matin et un le soir ) , à une application thoracoabdominale d'androgène en gel alcoolisé à la concentration de 2.4 % . La nature et la dose de l'androgène ont été modifiées au cours du traitement qui a duré un an . ( voir tableau page ci-contre )

Au cours des trois premiers mois tous les sujets se sont appliqués une quantité de gel correspondant à 125 mg de 5  $\alpha$  dihydrotestostérone ( DHT ) commercialisé sous le nom d'Andractim<sup>R</sup> , au même moment de la journée ( le matin ) et sur les mêmes zones ( thorax , abdomen et cuisses ) .

A partir du 4ème mois en raison de la baisse insuffisante de la concentration des spermatozoïdes, cinq hommes ont accepté de poursuivre l'application de DHT , tandis que les cinq autres l'abandonnaient pour une application de gel de testostérone à la même dose ( c.a.d 125 mg / jour ) .

**A**

Avant <sup>1</sup> traitement		Traitement (mois)				Après arrêt (mois)	
		3	6	9	12	2-3 mois	4-5 mois
Concentration (X10 <sup>6</sup> /ml)	89	36	A 41 B 11	3.2 1.7	1.3 1.7	26	65
Nombre total de spermatozoïdes (X10 <sup>6</sup> )	262	175	A 115 B 38	12 4.3	4.0 5.0	97	216
Volume (ml)	3.8	5	A 3.4 B 3.4	3.2 2.9	3.6 2.2	3.7	4.1
Mobilité (%)	60	55	A 55 B 55	50 40	-	60	60
Anomalies morphologiques (%)	30	33	A 25 B 30	-	-	37	38

<sup>1</sup> = moyennes des paramètres correspondant à la moyenne de 3 spermogrammes/sujet.  
 = remplacement de la DHT par la testostérone.

. Effet moyen du traitement sur les différents paramètres du spermogramme.

(48)

**C**

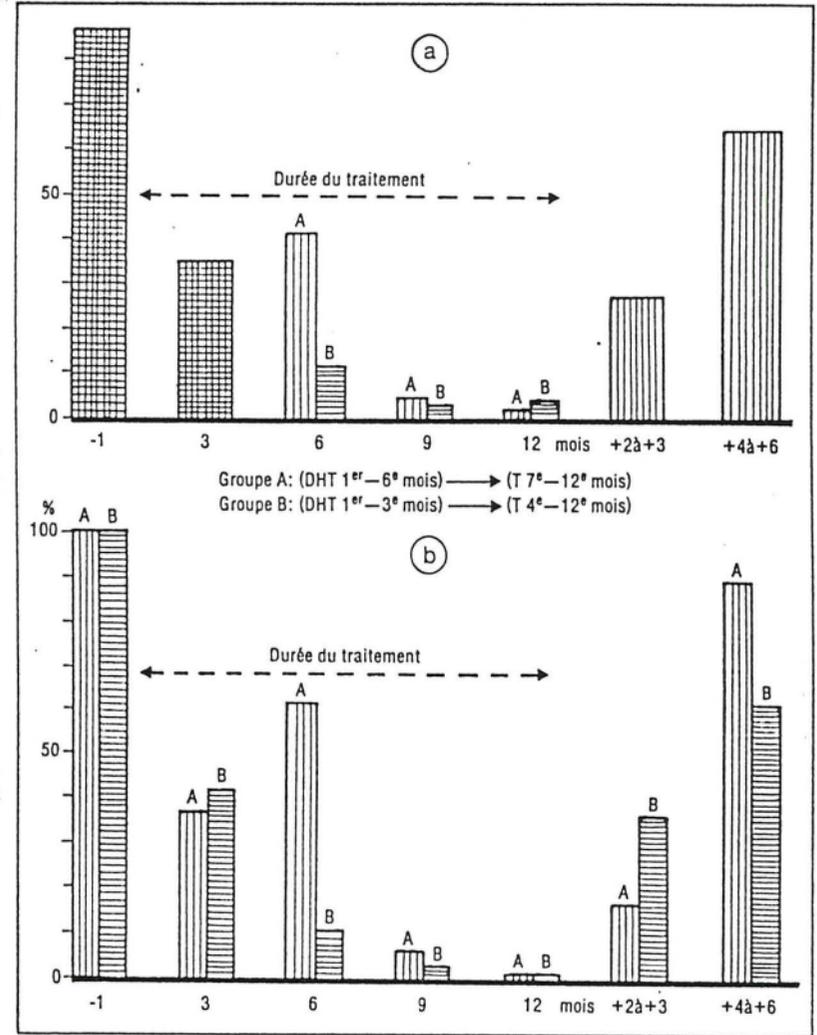
Sujets	Avant <sup>1</sup> traitement	Traitement (mois)				Après arrêt (mois)	
		3	6	9	12	2-3 mois	3-6 mois
1	133	52	72	0	0	9.5	147
2	45	9	23	1.8	0	10	10
3	22	18	21	4.1	1.2	7.8	17
4	63	22	48	6.8	4.1	16	65
5	155	60	0	0	0	13	81
6	113	67	19	1.8	0	123	120
7	56	24	0.6	5.1	6.7	13	52
8	124	39	25	0	0	10	26

<sup>1</sup> = moyenne des numérations de 3 spermogrammes/sujet  
 = remplacement de la DHT par la testostérone.

. Effet du traitement (MPA + androgène) sur la numération spermatique de chaque sujet.

(48)

**B**



. Effets du traitement (MPA + androgène) sur la numération spermatique moyenne.  
 (a) : en valeurs absolues (en Millions/ml)  
 (b) : en % par rapport aux concentrations initiales moyennes respectives dans les deux groupes A et B.

(48)

En raison des résultats obtenus à partir du 7ème mois, les 10 sujets ont reçu un traitement identique de gel de testostérone à la dose de 250 mg / jour .

Deux hommes ont abandonné l'expérimentation au cours du 3ème trimestre pour des raisons personnelles et non pas à cause d'une intolérance organique . Pour rendre les résultats comparables les valeurs les concernant ne seront pas retenues . (17)

## b. Résultats

### b.1 Efficacité

#### \* Modification du spermogramme

( voir tableaux A et B page ci contre )

*Après trois mois* de traitement identique la numération spermatique moyenne a chuté de 89 à 36 millions/ ml ( la plus faible valeur étant 9 pour le sujet n°2 )

*Au bout de 6 mois* apparait une nette différence selon que les sujets ont continué la DHT ( groupe A ) ou remplacé par la T ( groupe B ) .

Pour le groupe A , on note une stagnation de la numération ;  
Pour le groupe B , la chute moyenne apparait très nettement

Si l'on considère les résultats individuels , au bout de 6 mois le sujet N° 5 est azoospermique , le sujet N° 7 présente une oligospermie à moins de 1 million / ml .

( voir tableau C page ci contre )

Durant le 2<sup>ème</sup> semestre où tous les individus sont soumis au même traitement , la numération moyenne est très basse 3.2 millions / ml à 6 mois puis 1.3 à 12 mois pour le groupe A 1.7 million / ml à 6 mois et à 12 mois pour le groupe B .

Individuellement au bout de 12 mois :

5 sujets sont azoospermiques

2 sujets présentent une oligospermie sévère

( 1 et 4.1 M / ml pour les sujets 3 et 4 )

Pour le sujet n° 7 , la numération spermatique qui était tombée à 0.6 million / ml au bout de 6 mois est remontée régulièrement pour se stabiliser à 6.7 millions/ml au cours du 4<sup>ème</sup> trimestre sans que l'on puisse expliquer ce phénomène d'échappement .

Au bout de l'expérimentation les 3 hommes azoospermiques ont décidé de poursuivre le traitement pour une période de :

3 mois ( sujets N° 2 et n° 6 )

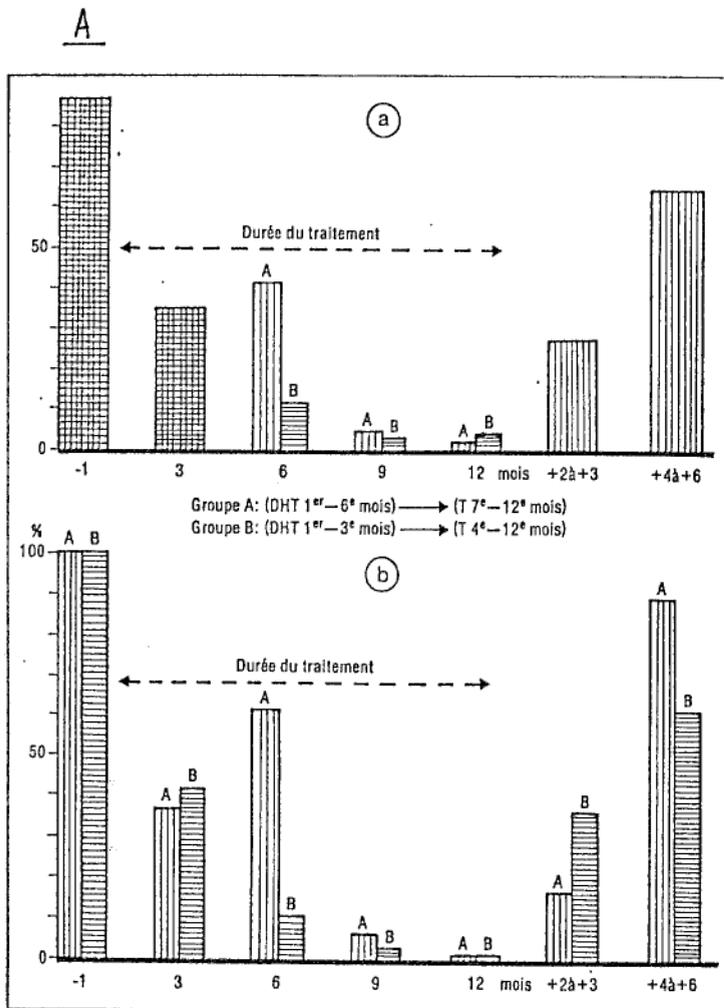
6 mois ( Sujets N° 1 , N° 5 et N° 8 )

Ces hommes sont restés azoospermiques durant toute la phase du traitement .

*Autres paramètres* ( voir tableau A page précédente )

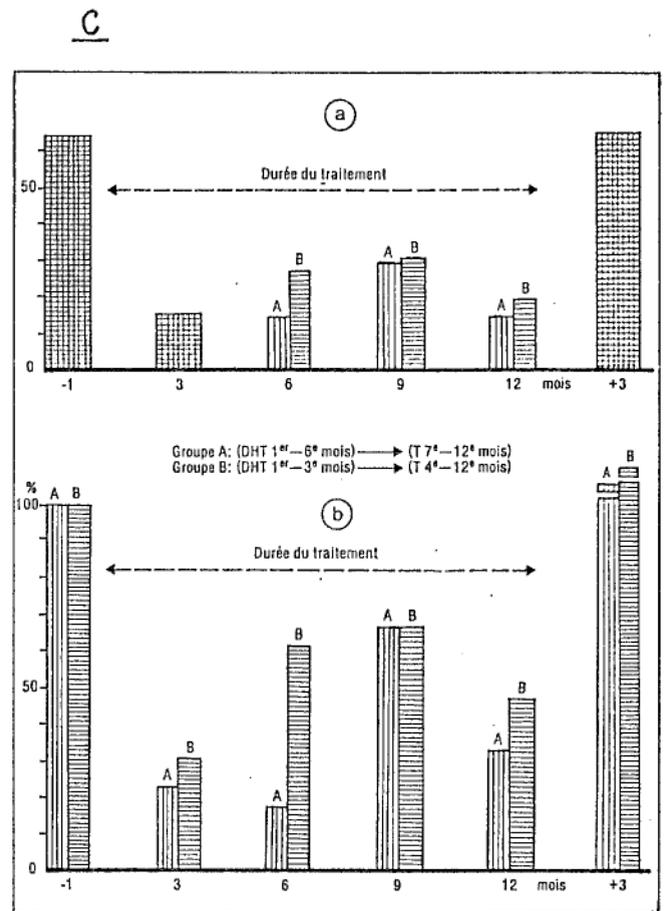
On n'observe pas de variation significative de *volume* après 3 mois de traitement , ni de différence entre les volumes moyens des 2 groupes à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre .

*La mobilité et la vitalité* des gamètes n'ont pas été altérées par le traitement , même lorsque leur concentration dans l'éjaculat était très faible ( < 1 million / ml ) .



Effets du traitement (MPA + androgène) sur la numération spermatique moyenne.  
 (a) : en valeurs absolues (en Millions/ml)  
 (b) : en % par rapport aux concentrations initiales moyennes respectives dans les deux groupes A et B.

(48)



Effets du traitement (MPA + androgène) sur le taux plasmatique moyen de LH.  
 (a) : en valeurs absolues en mU/ml.  
 (b) : en % par rapport aux taux initiaux moyens respectifs dans les deux groupes A et B.

(48)

**B**

— Évolution des taux hormonaux plasmatiques et du spermogramme au cours des 12 mois de traitement

Durée du traitement (mois)	0	3		6	9	12
FSH (U/l)	6.9	2.8	Groupe A	3.8	2.4	2.2
			Groupe B	1.9	1.5	<1.2
LH (U/l)	7.2	1.6	Groupe A	1.4	3.0	2.8
			Groupe B	2.5	3.1	2
Testostérone (ng/ml)	6.0	1.6	Groupe A	1.4	4.8	6.7
			Groupe B	3.1	4.8	7.2
Concentration en spermatozoïdes (millions/ml)	78	33	Groupe A	42	10	0.8
			Groupe B	12	2.2	0.7
Mobilité des spermatozoïdes %	60	55	Groupe A	55	50	—
			Groupe B	55	40	—

Groupe A : sujets traités durant 6 mois à la DHT, puis passage à la testostérone.  
 Groupe B : passage à la testostérone au bout de 3 mois seulement.

(93)

*La survie* des spermatozoïdes était également  
excellente ( 40 % au bout de 7 heures )

\* Modification des taux hormonaux plasmatiques

<> Les gonadotrophines

( voir tableau A et B page ci contre )

F S H

Au bout de 3 mois , le taux moyen est abaissé de moitié .

Au 6ème mois , apparait une différence entre les groupes A et B  
( 3.6 mU / ml pour le groupe A , 1.9 mU / ml pour le groupe B )

Ces taux vont baisser encore et pour le groupe B ils  
se situeront au dessous du seuil de sensibilité de la méthode ,  
soit 1.2 mUI / ml .

L H

( voir tableau C page ci contre )

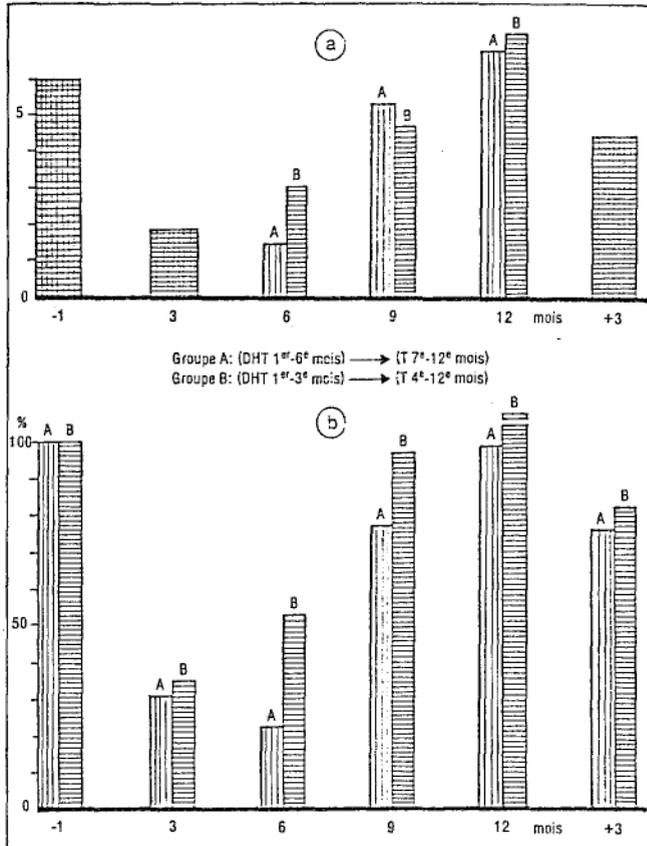
Son taux moyen est encore plus abaissé que celui de la  
F.S.H. ( moins de 30 % de la valeur initiale ) .

Une différence apparait entre les deux groupes au bout de 6 mois  
dans un sens opposé à celui observé pour la F.S.H. : la L.H.  
remonte à 60 % pour le groupe B qui a remplacé la DHT par la T.

Un test de stimulation au GnRH a confirmé l'efficacité  
de la freination hypophysaire :

2.6 mUI / ml pour la F.S.H.	} Valeurs initiales	[	1.6
4.9 mUI / ml pour la L.H.			1.8

A



Effets du traitement (MPA+androgène) sur le taux plasmatique moyen de testostérone.  
 (a) : en valeurs absolues en ng/ml.  
 (b) : en % par rapport aux taux initiaux moyens respectifs dans les deux groupes A et B.

(48)

	Avant traitement	Traitement (mois)			Après arrêt (+3)
		3	6	12	
Glycémie (m moles)	5.3	5.1	A 5.2	B 5.2	5.0
			B 4.8	A 4.8	
Cholestérol (m moles)	4.8	4.7	A 4.9	B 5.2	5.1
			B 4.9	A 5.1	
Triglycérides (m moles)	0.80	0.87	A 0.86	B 1.05	0.91
			B 1.00	A 1.12	
γ G T (UI/l)	24	27	A 27	B 22	26
			B 27	A 25	

MPA = remplacement de la DHT par la testostérone.

Effets moyens du traitement (MPA + androgène) sur quelques paramètres métaboliques et hépatiques.

(48)

## <> Les stéroïdes sexuelles

### La testostérone

( Voir tableau A page ci-contre )

Le taux de testostérone est très abaissé au bout de trois mois pour tous les sujets , ainsi qu'au terme de six mois pour le groupe A .

A ce stade une constatation a été faite : la valeur moyenne du groupe B ne dépassait guère 50 % de la valeur initiale d'où la décision de doubler la dose de T .

Ainsi au 9ème et 12ème mois la testostérone moyenne dans les deux groupes est proche de celle mesurée avant l'expérimentation ( prouvant l'efficacité de la double dose de T ) .

#### b.2 Tolérance (17)

En dehors du bilan hormonal le bilan biologique n'a été perturbé chez aucun sujet comme le rapporte le tableau B page ci-contre . La concentration plasmatique de triglycérides a légèrement augmenté mais de manière non significative .

Aucune observation n'est à formuler en ce qui concerne le bilan clinique à l'exception d'une prise de poids modérée ( 1 à 3 Kg ) , chez quatre hommes ( poids reperdu au cours du 2ème trimestre ) . Ceci à la différence des injections où l'on avait noté des prises de poids de 5 à 9 Kg en moyenne en moins d'un an de traitement .

Aucun trouble de la libido n' a été signalé ; certains sujets ont remarqué une poussée d'acné sur les régions de pénétration du gel .

### b.3 Réversibilité

Chez les sujets azoospermiques , les premiers spermatozoïdes sont généralement réapparus au cours du 2ème mois suivant l'arrêt du traitement .

### c. *Conclusion* . 1ère remarque

Cette expérimentation permet de démontrer le rôle synergique indispensable de la testostérone dans la freination hypophysaire alors qu'au départ l'hypothèse de travail était :

Le progestatif seul a un effet contraceptif par freination gonadotrope ;

L'androgène associé intervient pour rétablir un taux plasmatique physiologique .

La 5  $\alpha$  DHT avait été choisie car elle représentait la forme active de l'androgène dans la plupart des récepteurs tissulaires et avait en outre l'avantage de ne pouvoir être convertie en oestrogène diminuant le risque de gynécomastie , mais la 5  $\alpha$  DHT n'a aucune action freinatrice sur la F.S.H. .

### . 2ème remarque

On constate que la mobilité des spermatozoïdes n'est pas modifiée au cours de la diminution de la spermatogénèse , alors que lors d'une infertilité par oligospermie , on constate une asthénospermie . La réduction importante du taux d'hormones circulantes est sans effet sur la mobilité et les spermatozoïdes conservent leur pouvoir fécondant .

En conclusion , cette méthode présente un bilan positif quant à son innocuité à moyen terme et sa réversibilité.

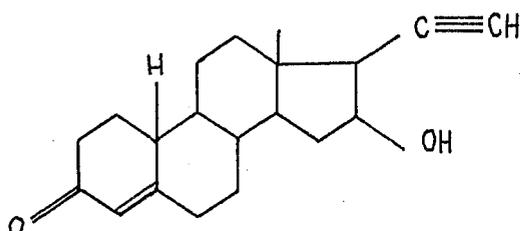
Son efficacité n'a pu être totale que chez cinq sujets sur huit.

Le critère de confort est difficilement appréciable car l'absorption de deux comprimés à laquelle vient s'ajouter une double application percutanée de gel, est ressentie comme un protocole lourd.

Il existe également une autre contrainte, celle de surveiller l'azoospermie ou l'oligospermie, ainsi que les critères biologiques à intervalles réguliers.

## B Deuxième expérience (48)

### 19 nor ethistérone et testostérone



#### a. Protocole d'expérimentation

a.1 J.F. GUERIN et ses collaborateurs ont mené cette étude sur douze hommes, membres de l'A.R.D.E.C.O.M., soumis au même bilan clinique et biologique que précédemment.

#### a.2 Traitement

Il associe application thoraco-abdominale quotidienne d'une dose correspondant à 250 mg de testostérone sous forme de gel, à la prise orale et quotidienne d'acétate de 19 norethistérone mercialisé sous le nom de Primolut-Nor<sup>R</sup>.

Deux posologies ont été testées et la répartition laissée au choix des expérimentateurs.

	Avant traitement		Traitement (mois)	
			2-3	6-9
Numération spermatique (millions/ml)	A	79	0.16*	0*
	B	53	0*	2.8*
FSH (mU.I./ml)	A	8.6	1.2*	1.1*
	B	7.4	1.0 <sup>1</sup> *	1.3*
LH (mU.I./ml)	A	6.9	1.7*	1.5 <sup>1</sup> *
	B	6.7	1.5 <sup>1</sup> *	2.2*
Prolactine (ng/ml)	A	8.3	16*	19*
	B	10.5	26*	16.5
Estradiol (pg/ml)	A	24	22	34
	B	25	22	33
Testostérone (ng/ml)	A	4.9	3.7	4.4
	B	3.9	4.2	5.6

Groupe A = prise quotidienne de 5 mg de progestatif (6 individus).  
 Groupe B = prise quotidienne de 10 mg de progestatif (6 individus).  
<sup>1</sup> = dosages inférieurs au seuil de sensibilité pour tous les individus.  
 \* = significativement différent de la valeur initiale correspondante.

*Effets moyens du traitement (19 noréthistérone + testostérone) sur la numération spermatique et les taux hormonaux plasmatiques moyens.*

(48)

Six sujets ont absorbé 5 mg / jour soit 1/2 comprimé ,  
ils constituent le groupe A .

Six sujets ont absorbé 10 mg / jour soit 1 comprimé ,  
ils constituent le groupe B .

### a.3 Contrôle du traitement

Identique à l'expérience précédente , c'est à dire  
tous les trois mois .

### b. Résultats

( voir tableau page ci-contre )

#### \* Modification du spermogramme

<> Dans le groupe A

Dés la fin du 2ème mois de traitement , un sujet est  
azoospermique , deux ont moins de 100000 spermatozoïdes dans  
l'éjaculat .

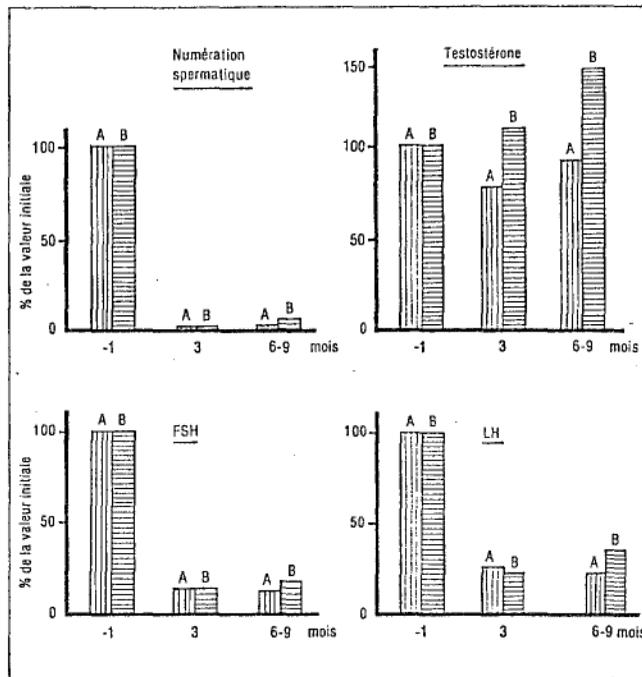
Au début du 4ème mois , quatre hommes sont azoosper-  
miques , le cinquième présente une oligospermie très sévère ,  
( 0.2 million / ml )

Du 5ème au 9ème mois , l'azoospermie est atteinte et  
se maintient pour tous les individus du groupe A

<> Dans le groupe B

Dés la fin du 2ème mois , quatre sujets sur six sont  
azoospermiques.

Au troisième mois tous les sujets sont azoospermiques  
et se maintiennent jusqu'au 9ème mois à une exception près, pour  
un homme la numération est brutalement remontée à 17 millions/ml  
au cours du 6ème mois pour atteindre 30 millions/ml au 9me mois.



Effets du traitement (19 noréthistérone + testostérone) sur la numération spermatique et les taux hormonaux plasmatiques moyens, pour les neuf premiers mois de l'expérimentation.

(a) : groupe des sujets recevant 5 mg/J de Primolut-Nor.  
 (b) : groupe des sujets recevant 10 mg/J de Primolut-Nor.

*Au début du 4ème trimestre on a vu réapparaître des spermatozoïdes dans l'éjaculat de deux sujets .*

#### *Autres paramètres*

##### *. Mobilité*

Bien que la chute de la numération spermatique ait été plus rapide , et plus marquée que dans l'expérimentation précédente , la mobilité des spermatozoïdes reste bonne même en cas d'oligospermie sévère ( < 1 million / ml )

Modification des taux hormonaux plasmatiques

( voir tableau page ci-contre )

##### <> Les Gonadotrophines

F S H

*Au 3ème mois de traitement , le dosage de la F.S.H. plasmatique est en dessous de la limite de sensibilité de la technique à l'exception d'un sujet du groupe A ( 2.1 mUI / ml ).*

*Au bout de 6 mois , la F.S.H. reste indosable pour quatre hommes sur cinq du groupe A et trois hommes sur six du groupe B . Dans ce dernier les trois valeurs qui dépassent la limite de sensibilité sont néanmoins inférieures à 2 mUI / ml . Le sujet pour lequel la numération est remontée présente un taux très bas : 1.5 mUI / ml .*

L H

Les observations sont comparables à celles décrites pour la F.S.H. . Au bout de 6 mois la valeur la plus forte a été observée chez le sujet "réfractaire" à la contraception .  
( 3.9 mUI / ml )

<> Les stéroïdes sexuelles

La Testostérone

Le taux moyen reste stable pendant la durée du traitement

b.2 Tolérance

. Aucune modification des paramètres métaboliques et hépatiques

. Aucune prise de poids sensible dans les deux groupes

. Aucun trouble de la libido

. Par contre on note l'apparition assez fréquente au cours du 1er trimestre d'une gynécomastie

. Au moment de cette expérience on a découvert et on a parlé *d'effet virilisant* sur les partenaires avec l'application percutanée de l'androgène .

Dans notre expérience , il n'a été observé aucune manifestation clinique d'une imprégnation androgénique chez les compagnes des contraceptés ( hirsutisme modéré au dessus de la lèvre supérieure et sur la face supéro-interne des cuisses ) .

En revanche si cinq femmes avaient une testostéronémie parfaitement normale ( limite supérieure 0.75 ng / ml ) , chez les autres les taux plasmatiques étaient supraphysiologiques puisqu'au moins égaux à 1 ng / ml ; la plus forte valeur atteignant 2.8 ng / ml.

Ces résultats sont étonnants et sans explications fiables puisque le délai entre les applications le matin et les rapports sexuels était important .

Chez trois couples , 10 à 15 minutes après l'application du gel

les hommes ont pris une douche systématique . La chute de testostérone féminine a été spectaculaire puisque les trois valeurs sont retombées dans la zone physiologique :

$$\left. \begin{array}{l} 0.66 \\ 0.27 \\ 0.46 \end{array} \right\} \text{ ng / ml } \text{ contre } \left\{ \begin{array}{l} 1.0 \\ 1.5 \\ 2.8 \end{array} \right. \text{ ng / ml}$$

Une hypothèse a été émise :

10 % de la dose quotidiennement appliquée sont absorbés en quelques minutes tandis que les 90 % restants stagnent sur la peau sous la forme de cristaux qui en principe s'inactivent rapidement avec l'évaporation du solvant alcoolique .

La testostérone pourrait constituer une exception :

la dissolution des cristaux dans la sueur constituerait une solution hormonale active capable de pénétrer chez la partenaire par voie percutanée à l'occasion d'un rapport sexuel .

### b.3 Réversibilité

Identique à l'expérimentation précédente

### c. Conclusion

Les 19 nor stéroïdes constituent des freinateurs gonadotropes plus puissants que le MPA . Les taux plasmatiques de gonadotrophines sont rapidement effondrés ainsi que la numération spermatique .

Du point de vue de l'efficacité contraceptive , il y a peu de différence entre les deux posologies étudiées .

L'azoospermie est plus rapidement obtenue avec 10 mg / jour ( 2 à 3 mois ) qu'avec 5 mg / ml ( 3 à 4 mois ) .

Cependant le maintien du taux de gonadotrophines est plus satisfaisant avec 5 mg qu'avec 10 mg ( trois individus ont présenté

une remontée de FSH concomitante à l'apparition des spermatozoïdes chez deux de ces individus ) .

Le sujet dont la numération est remontée de manière spectaculaire ( 30 millions / ml ) pose le problème classique de la possibilité d'échappement à ce type de freination, même si son taux de FSH reste très bas , 1.5 mUI / ml .

La réponse du testicule à la stimulation hypophysaire varie considérablement d'un individu à un autre . Pour certains un taux très faible de FSH circulante suffira à faire redémarrer la spermatogénèse , pour d'autres cela correspondra à un arrêt de la production des spermatozoïdes .

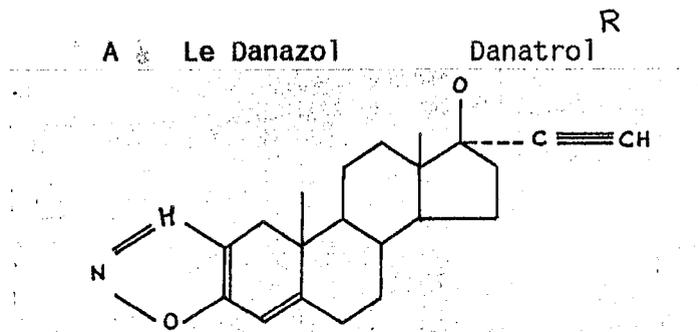
D'autres problèmes à part la virilisation des partenaires , est l'apparition d'une petite gynécomastie ( qui n'apparaissait pas avec le MPA ) dans le groupe recevant le plus fort dosage de progestatif .

Ainsi, la prise de 5 mg / jour de Nor éthistérone constitue le traitement contraceptif le plus intéressant associé à la testostérone .

Des deux expériences , A et B , la seconde paraît la plus intéressante , mais la remontée de la numération chez trois sujets nous incite à la prudence et laisse penser que : *Plus la freination gonadotrope initiale est forte, plus la chute de la numération est rapide, mais plus le risque "d'échappement" de l'axe Hypophyso-gonadique est élevé .*

D'autres combinaisons ont été étudiées comme l'acétate de medroxy progestérone et l'oéanthate de testostérone (1) mais aucune n'a conduit à une inhibition suffisante de la spermatogénèse .

- 1.4 - Les autres stéroïdes



Le Danazol, ou 2.3 isoxazol 17 éthynyl testotérone est considéré comme un androgène incomplet .C'est un antigonadotrope puissant à action centrale prédominante : il bloque la réponse hypophysaire après stimulation par le GnRH .

Le Danazol est utilisé chez la femme , dans l'endométriose ou dans les mastoses rebelles , et chez l'enfant contre les pubertés précoces vraies . (22)

Il se présente sous forme de gélules à 200 mg .

L'administration de 600 mg de Danazol / jour entraîne une chute variable des constantes du spermogramme , mais déprime la libido de façon importante , à tel point que l'administration concomitante de testostérone est indispensable .

Le stéroïde inhibe la spermatogénèse au stade du spermatocyte II / spermatide , ou avant .

Association Danazol - Testostérone (28) (85)

Ulstein et ses collaborateurs (97) ont étudié plus particulièrement l'action contraceptive de deux types d'association :

Danazol + Méthyl Testostérone

Danazol + Oenantate de Testostérone

FIGURE 1

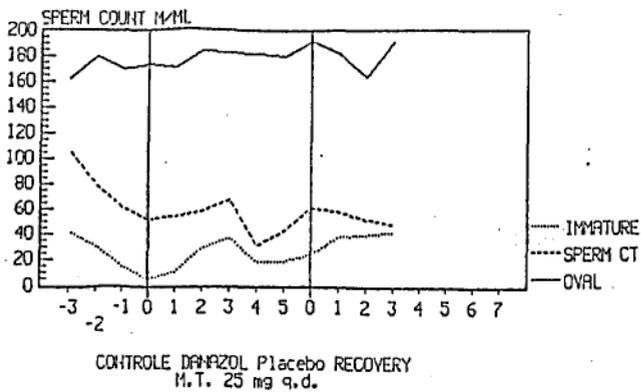


FIGURE 2

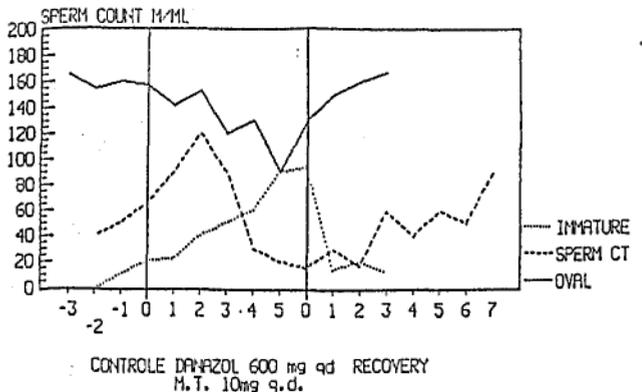


FIGURE 3

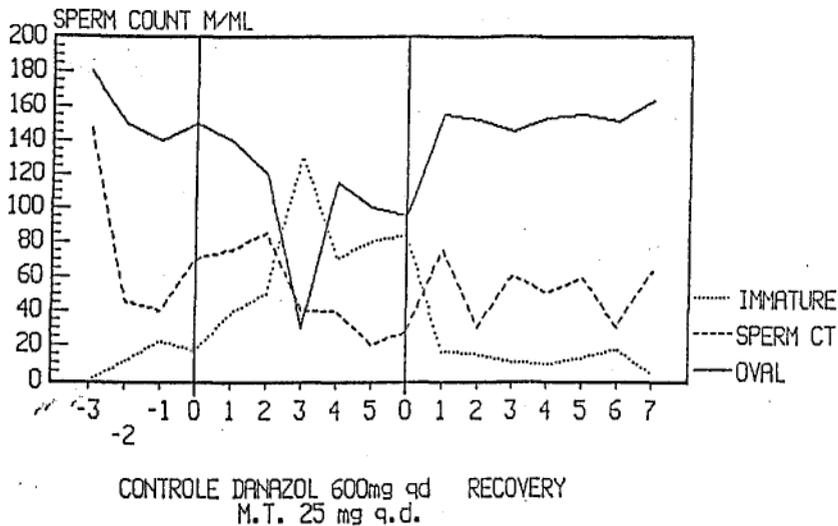


FIGURE 4

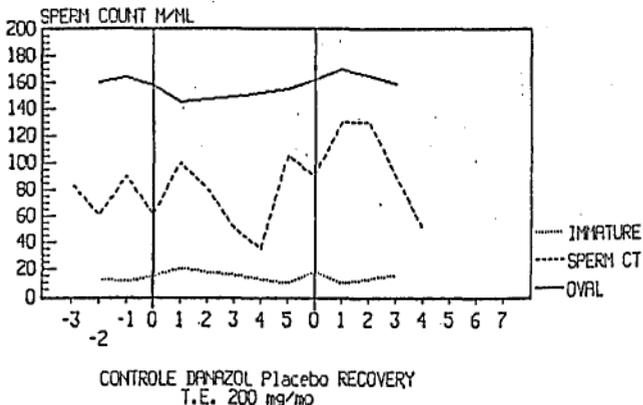


FIGURE 5

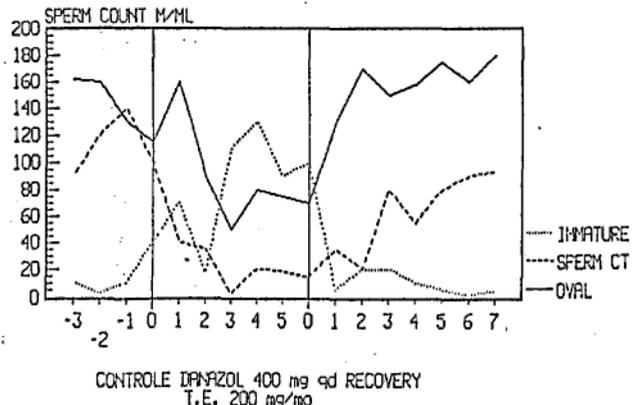
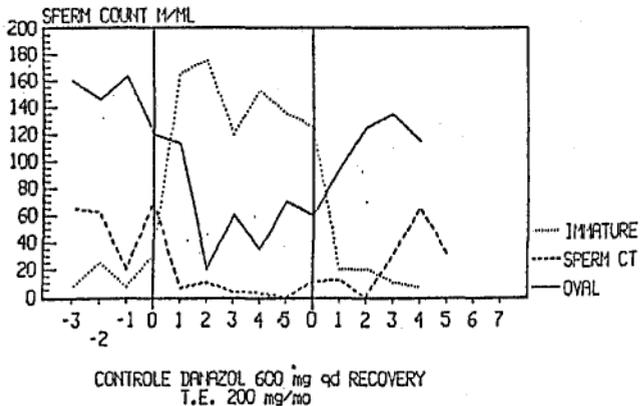


FIGURE 6



Effet de l'association DANAZOL - OENANTHATE de  
TESTOSTERONE (TE) sur la concentration en  
spermatozoïdes (sperm count) et sur la morphologie  
des spermatozoïdes normaux, (OVAL) et immatures  
(IMMATURE) chez le sujet normal pendant 6 mois  
et après (RECOVERY) le traitement.  
D'après ULSTEIN et ses collaborateurs

L'étude regroupait 41 hommes volontaires en 1975 et se déroulait sur plus de douze mois (6 mois de traitement et 6 à 7 mois de surveillance) .

Groupe	Nbre	Traitement
I	4	Danazol placebo + méthyl testostérone 25 mg / j per os
II	6	Danazol 600 mg + méthyl testostérone 10 mg / j per os
III	9	Danazol 600 mg + méthyl testostérone 25 mg / j per os
IV	4	Danazol placebo + Oenanthate de testostérone 200 mg / mois en IM
V	11	Danazol 400 mg + Oenanthate de testostérone 200 mg / mois en IM
VI	7	Danazol 600 mg + Oenanthate de testostérone 200 mg / mois en IM

La recherche de la meilleure posologie combinée donne le meilleur rapport efficacité / tolérance à l'association : Danazol 600 mg /j et Oenanthate de testostérone 200 mg IM /mois

A cette posologie l'azoospermie est atteinte en six semaines , précédée par une augmentation progressive du taux , des formes immatures et atypiques ( spermatozoïdes sans queue ou sans tête ) . ( voir graphiques page ci-contre )

Les résultats de l'association Danazolméthyl testostérone ont été plus décevants .

Paulsen et Skoglund (88) ont utilisé le Danazol seul à la dose de 600 mg / j par voie orale , isolément sans résultat vraiment probant sur la spermatogénèse , mais en potentialisant cette action par du propionate de testostérone ( 10 mg en I.M. 3 fois par semaine ) ou de l'oénoanthate de testostérone ( 200 mg par mois en I.M. )

Ils obtiennent chez l'homme une chute très importante du nombre des spermatozoïdes ( 1er groupe : 2 M ; 2ème groupe: 1 Million )

#### Réversibilité

Le retour à la normale s'effectue en 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement quel qu'il soit .

#### Tolérance

Les effets secondaires sont peu nombreux :

- \* Prise de poids inférieure à 3 kg
- \* Gynécomastie

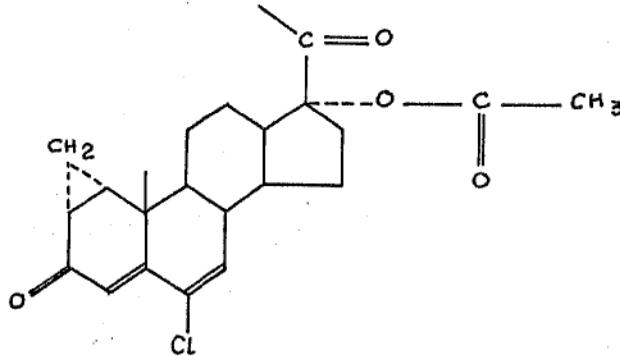
On ne note aucune modification de la libido et de la virilité des individus au cours du traitement .

#### Conclusion

Il s'agit d'une méthode efficace , réversible , mais nécessitant des posologies élevées . De plus le Danazol possède une éventuelle toxicité hépatique .

## B Les antiandrogènes : Acétate de cyprotérone

Commercialisé sous le nom de Androcur<sup>R</sup> en comprimés dosés à 50 mg . (4)



L'acétate de cyprotérone est un anti-androgène qui s'oppose à l'action de la testostérone sur son récepteur cytoplasmique . Il présente également une action anti-gonadotrope qui lui permet d'avoir une action inhibitrice sur la spermatogénèse car les cellules germinales ont besoin de testostérone pour se développer .

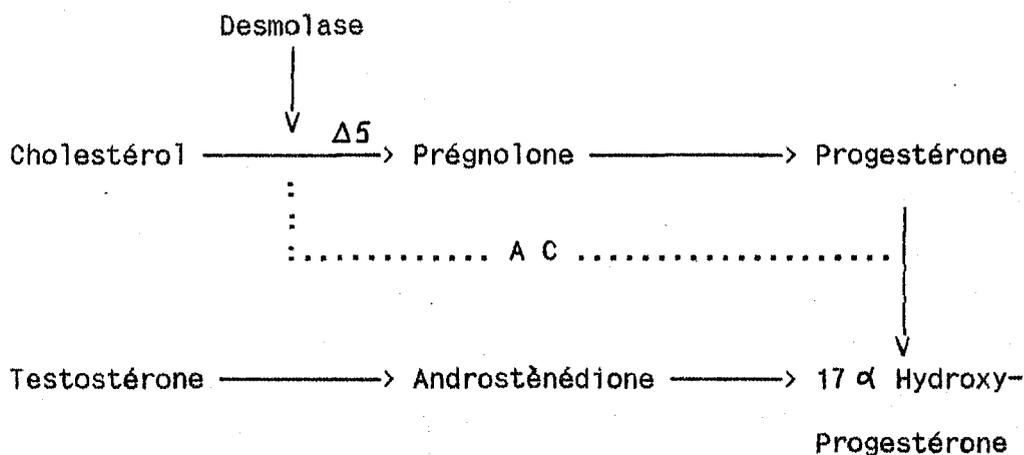
### Mécanisme d'action

#### *Effet anti-androgène*

L'acétate de cyprotérone se lie aux récepteurs intracytoplasmiques de la cellule cible des androgènes .

Il inhibe compétitivement la fixation de la testostérone et de la dihydrotestostérone . (10) (101)

De plus il bloque la synthèse de la testostérone en agissant aux deux étages . (26)



### *Effet antigonadotrope*

L'acétate de cyprotérone inhibe la production des gonadotropines hypophysaires F.S.H. et L.H. entraînant :

- ° Un blocage de la spermatogénèse au stade spermato-  
cyte / spermatoïde , au niveau de l'épididyme
- ° Une atrophie des cellules de Leydig

### Traitement (28)

Au tout début, l'acétate de cyprotérone fut administré à la dose de 100 à 300 mg per os à des sujets psychiatriques accusés de déviation sexuelle . (2)

On observe une azoospermie obtenue en 6 semaines avec réduction du volume de l'éjaculat , une chute du taux plasmatique de F.S.H. , L.H. et de la testostérone d'où une suppression complète de la libido entraînant un calme dans l'hyperactivité sexuelle des sujets .

Le défaut de testostérone ne peut être compensé par un apport exogène car il serait lui même la cible de l'action anti-androgène de l'acétate de cyprotérone .

On note une dépression , une fatigue , et une réduction de la pilosité . (12)

L'emploi à cette dose est donc proscrit

Des études ont été faites pour essayer de dissocier l'effet anti-fertilité de l'effet anti-sexualité .

Une étude a été faite chez 15 sujets normaux pendant 26 semaines de traitement avec 10 à 20 mg d'acétate de cyprotérone et pendant les 16 semaines suivant l'arrêt du traitement .

#### Efficacité (28)

On note :

- une diminution importante de la concentration en spermatozoïdes avec augmentation des formes anormales et non fécondantes dès la 4ème semaine de traitement .

- une diminution de la mobilité des spermatozoïdes

La capacité de pénétration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale est également diminuée.

On note aussi une absence de modification du taux de F.S.H. et de L.H. . La testostéronémie chute de 40 % puis remonte progressivement , expliquant la légère baisse de la libido .

Enfin on ne note aucune diminution du volume de l'éjaculat

#### Réversibilité

Le retour à la normale s'effectue entre quatre et douze semaines après la fin du traitement .

### Conclusion

L'acétate de cyprotérone ne peut être employé comme contraceptif à cette dose car il ne garantit pas une efficacité absolue du fait qu'il n'y a pas d'azoospermie .

Il est employé :(12)  *dans le traitement du cancer de la prostate dans le cas d'un hirsutisme important chez la femme en association avec un oestrogène.*

- 2 - La Gonadolibérine ou GnRH

- 2.1 - Généralités

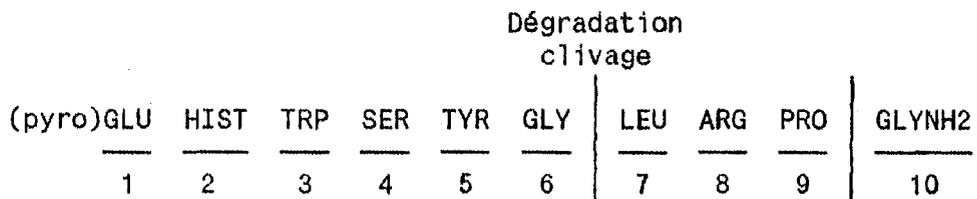
L'hormone hypothalamique appelée parfois LHRH / FSH-RH ( Schally et collaborateurs ; Geiger et collaborateurs ) ou LHRH ( " L. H. Releasing Factor " ) est secrétée par les neurones de l'hypothalamus , véhiculée par le système porte hypothalamo-hypophysaire où elle commande la synthèse et l'excrétion des hormones gonadotropes : LH et FSH . (44)

Du fait de cette élaboration de gonadotrophines on tend de plus en plus à utiliser le sigle *GnRH* .

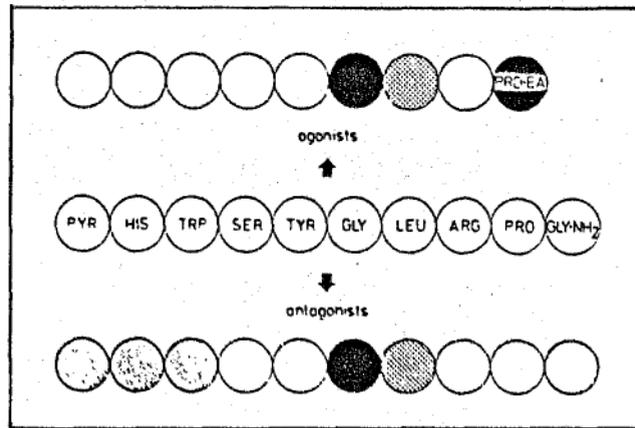
La découverte et la caractérisation par A.V. SCHALLY en 1971 , de ce décapeptide laissait supposer son usage en contraception masculine . (62) (84)

Le problème majeur est la durée de la demi-vie du GnRH qui est extrêmement courte ( environ 2 à 4 minutes ) ce qui ôte tout intérêt thérapeutique .

La séquence peptidique du GnRH est la suivante :



Le site actif est représenté par la séquence 2.3



**Fig. 1:** Séquence des amino-acides du décapeptide GnRH. Les agonistes du GnRH sont obtenus par des substitutions en position 6 et 10. Les antagonistes du GnRH, possédant une forte activité inhibitrice, sont obtenus par des substitutions en position 1, 2, 3, 6 et 10. Des modifications en position 7 sont possibles aussi bien pour les agonistes que pour les antagonistes (de Sandow, 1982).

Le but de l'utilisation du GnRH en contraception :  
Obtenir par modification ou clivage une molécule dont l'activité sera supérieure et qui aura un effet prolongé .

On peut empêcher le GnRH de stimuler ses récepteurs hypophysaires : (38)

1. En empêchant le GnRH d'atteindre ses récepteurs par neutralisation dans le sang portal hypophysaire au moyen d'anticorps anti-GnRH .
2. En bloquant les récepteurs par des antagonistes chimiques
3. En utilisant les effets inhibiteurs à long terme des agonistes du GnRH
4. Nous avons vu dans un précédent chapitre que l'on peut s'opposer à la sécrétion et à l'excrétion du GnRH par les neurones hypothalamiques grâce aux cybernines intragonadiques .

#### - 2.2 - Anticorps AntiGnRH

L'immunisation contre le décapeptide peut être active ou passive

##### ° a ° Immunisation active

Elle est obtenue au bout de 2 à 3 mois au moyen d'injections intraveineuses répétées chez les animaux males ( Rats ou lapins ) , de leurs propres GnRH couplés à une grosse protéine porteuse .

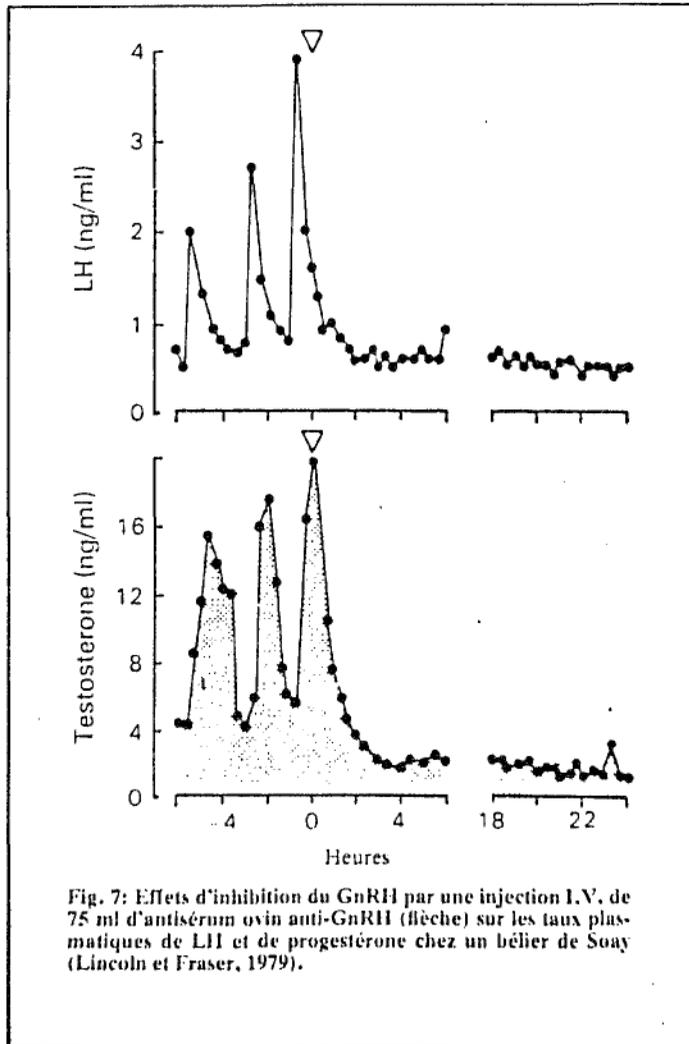


Fig. 7: Effets d'inhibition du GnRH par une injection I.V. de 75 ml d'antisérum ovin anti-GnRH (flèche) sur les taux plasmatiques de LH et de progestérone chez un bélier de Soay (Lincoln et Fraser, 1979).

Ces injections vont permettre à l'animal de développer des anticorps anti GnRH, qui neutralisent le GnRH, entraînant une diminution de LH et de FSH.

Une diminution des taux sériques de testostérone est constatée avec comme conséquences:

- Une inhibition de la spermatogénèse
- Une involution (régression) des vésicules séminales et de la prostate. (39)

Chez l'homme cette méthode est difficilement applicable car :

- La réponse immunitaire est difficile à maîtriser et peut conduire à une stérilité définitive.
- Elle varie d'un sujet à l'autre
- Elle demande 2 à 3 mois pour être active
- Elle nécessite l'emploi d'adjuvants puissants et non sans danger pour l'homme.

° b ° Immunisation passive (38)

Elle se fait à l'aide d'un anti-sérum spécifique homologué qui neutralise sélectivement le GnRH. Cette méthode a été utilisée pour connaître le rôle du GnRH. Ainsi le rythme de la décharge de LH à partir de l'hypophyse dépend de la stimulation par le GnRH.

Ces décharges cessent lorsque l'on administre une injection intraveineuse de 75 ml d'antisérum Ovin anti-GnRH chez le bélier (Lincoln et Fraser 1979). (voir schéma page ci-contre)

Ce sont des inhibiteurs compétitifs du LHRH endogène possédant une structure analogue à celle de l'hormone, obtenus par modification des acides aminés en 1.2.3.6.7 et 10. (44)

Les antagonistes sont dépourvus d'activité intrinsèque et réduisent la sécrétion de FSH et LH.

#### Resultats expérimentaux chez l'animal

Un antagoniste du GnRH, le [ Ac<sup>Δ3</sup>-Pro<sup>1</sup>-D-Phe<sup>2</sup>-D-Trp<sup>3,6</sup>, N<sup>α</sup>-Me-Leu<sup>7</sup> ] GnRH a fourni chez le rat un moyen d'inhiber la fertilité à la dose journalière de un milligramme en injection sous-cutanée.

On observe : (62)

- Une diminution sanguine de la testotérone
- Une inhibition de la spermatogénèse
- Une involution des testicules, des vésicules séminales et de la prostate ( si le traitement est maintenu )
- Une disparition du mouvement copulatoire.

#### Perspectives chez l'homme

Les premières tentatives thérapeutiques chez l'homme sont en cours, elles sont néanmoins limitées par la libération d'histamine qu'entraînent les antagonistes après injection sous-cutanée. Une étude récente montre que ces composés ont une durée de vie longue ( environ 18 h ) ce qui représente un avantage.

Temps	Dose/Jour (µg)	Voie	Effet	Référence
Phase folliculaire				
Jours 1-3	50	sc	Corps jaune déficient	Sheehan <i>et al</i> 1982b
1-14	10	im	Anovulation	Baumann <i>et al</i> 1980
1-28	5	sc	Anovulation	Nillius <i>et al</i> 1978
1-28	400	nasal	Anovulation	Bergquist <i>et al</i> 1979b Schmidt-Gollwitzer <i>et al</i> 1981
Phase Lutéale				
Jours 0-5	100	sc	Corps jaune inadéquat	Koyama <i>et al</i> 1978
0-14	600	nasal	Corps jaune inadéquat	Bergquist <i>et al</i> 1980a
6-9	500	nasal	Lutéolyse	Lemay <i>et al</i> 1979
(1 jour)	x2			
5-8	50	sc	Lutéolyse	Sheehan <i>et al</i> 1982a
(1 jour)				

Le problème de la substitution androgénique demeure et laisse subsister un doute quant à leur efficacité chez l'homme . Il est à noter que ces molécules sont également en cours d'étude chez la femme .

#### - 2.4 - Agonistes du GnRH (62) (38)

Les agonistes du GnRH résultent de la substitution d'un acide aminé dextrogyre en 6 et d'un groupement éthylamide en 10 par un autre acide aminé ou une séquence d'acide aminé .

##### ° a ° Résultats expérimentaux chez l'animal

Chez le rat et le chien mâle les agonistes, à 50 mg/j entraînent

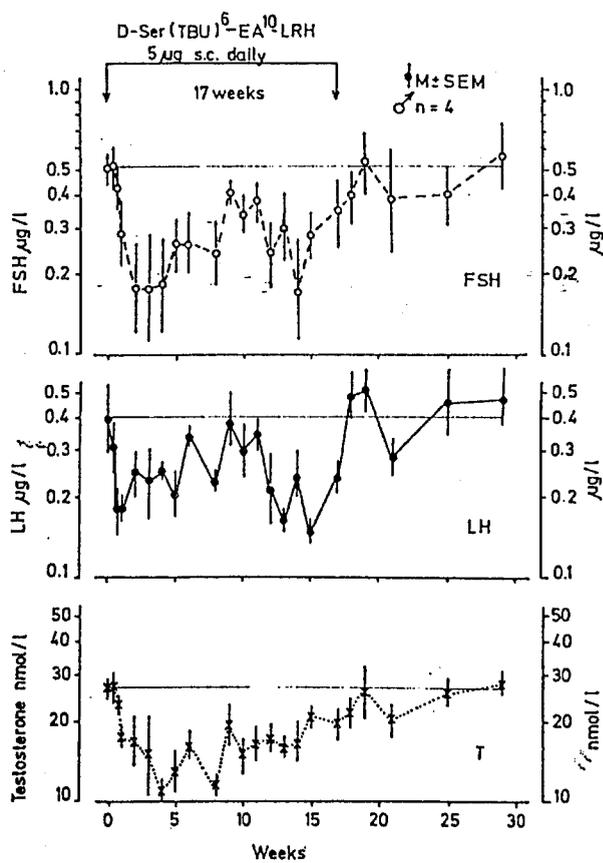
- Une baisse des taux de testostérone
- Une involution des testicules , des vésicules séminales et de la prostate
- Une oligospermie

Mais la réponse varie d'un mâle à l'autre , selon l'espèce .

##### ° b ° Résultats chez l'homme

Les agonistes furent en premier lieu essayés chez la femme comme inhibiteur de l'ovulation . Ils sont utilisés sous forme d'injection journalière intramusculaire ou sous-cutanée, ou sous forme de spray nasal à doses plus élevées de l'ordre de 400 à 600 mg / jour . ( voir tableau page ci-contre )

L'administration sous cutanée à quatre hommes de [ ( D - Ser - But<sup>1</sup> )<sup>6</sup> - des - Gly<sup>10</sup> ] GnRH éthylamide à raison de 5 µg par jour et ceci pendant 17 semaines entraîne une



*Fig. 1.*

The mean basal serum levels of FSH, LH and testosterone in 4 men during and after the 17-week treatment period with daily sc injections of 5 μg of D-Ser(TBU)<sup>6</sup>-EA<sup>10</sup>-LRH.

diminution des concentrations basales de LH , de FSH et de testostérone sans modification de la spermatogénèse . (13)

( voir document page ci-contre )

Un autre traitement à dose plus élevée , 50 $\mu$ g/j d'un agoniste de [ D - Trp<sup>6</sup> - des - Gly<sup>10</sup> ] GnRH éthylamide administré en sous cutané pendant 10 semaines a provoqué chez l'homme :

- Une oligospermie
- Une chute de la testostérone à des valeurs très basses entraînant :
  - . Une diminution de la libido
  - . Une impuissance
  - . Des bouffées de chaleurs

Administré tous les 4 jours , l'agoniste réduit le nombre de spermatozoïdes sans que l'on n'atteigne les valeurs associées à une diminution de la fertilité .

#### ° c ° Mécanismes d'action

Les analogues ont une activité biologique accrue du fait de la modification de la structure du décapeptide qui a pour but d'augmenter la durée de vie et l'affinité pour les récepteurs pituitaires du GnRH ( Hypophysaire ) et de diminuer le temps de dissolution du complexe hormone-récepteur .

Une injection unique d'agoniste chez l'homme entraîne une décharge massive de gonadotrophines ,(73) mais une administration quotidienne répétée produit une diminution rapide de la réponse hypophysaire avec une chute des taux sanguins de testostérone .

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour tenter d'expliquer cette action :

- Une sur-stimulation de la fonction gonadotrope hypophysaire conduisant à une désensibilisation de cet organe cible
- Une fréquence de décharge inappropriée de gonadotrophines (consécutive à une sur-stimulation) entraînant une désensibilisation gonadique
- Les agonistes du GnRH pourraient à long terme exercer des effets inhibiteurs directs au niveau testiculaire par l'intermédiaire des sites réceptifs existant au niveau des cellules de Leydig ( prouvé chez le rat ) (87)

Les quantités supra-physiologiques de gonadotrophines produites par une administration journalière d'agoniste du GnRH et les caractéristiques non physiologiques de la décharge des gonadotrophines représentent certainement la première cause de la réduction importante des récepteurs testiculaires de LH , entraînant une diminution de la réponse stéroïdogénique du testicule .

D'autres hypothèses ont été proposées , notamment un déficit en une enzyme testiculaire : la  $17\alpha$  Hydroxylase .

### *Efficacité*

Le délai d'apparition de l'oligospermie , 7 à 18 semaines et l'absence d'azoospermie durable , limitent pour l'instant l'application de cette méthode . (62)

### *Réversibilité*

L'effet hypophysaire est réversible dans les 14 semaines suivant l'arrêt du traitement . La réversibilité de l'effet testiculaire reste à démontrer ( s'il existe chez l'homme ) . (18)

### *Innocuité*

La suppression de la spermatogénèse consécutive à l'inhibition de la biosynthèse de testostérone par les cellules de Leydig entraîne les effets indésirables habituels ( perte de la libido , chute de cheveux , impuissance ) . Une substitution androgénique est donc nécessaire . (77)

*En conclusion* , au cours de ces dernières années , beaucoup d'espoirs se sont fondés sur les analogues de la GnRH ( agonistes et antagonistes ) , et ils représentent une nouvelle approche de la contraception sans que l'on ne puisse privilégier l'un ou l'autre .

Les antagonistes en évitant la phase de stimulation initiale de la production de la L.H. et de F.S.H. semblent plus intéressants .

Les études chez l'homme pour évaluer les caractéristiques d'efficacité et de réversibilité sont en cours . (34)

Mais les agonistes semblent être capables de supprimer la fertilité chez l'homme à une dose journalière inférieure à la quantité d'antagonistes qui serait nécessaire pour rendre stérile un rat mâle .

### - 3 - Les cybernines intragonadiques

Les cybernines sont des substances produites par un tissu dans le but de contrôler par des mécanismes inhibiteurs l'activité fonctionnelle de ce même tissu ou de l'organe que ce tissu compose ( définition proposée par Guillemin en 1978 ). Il s'agit donc d'hormones tissulaires . (48) (64) (37) (36)

Les cybernines produites par les gonades modulent la réponse de ces structures aux stimulines libérées à distance telles que les gonadotrophines ( F.S.H., L.H. ), la prolactine .

Il existe un certain nombre de cybernines , les plus connues à l'heure actuelle , pouvant être impliquées dans la contraception masculine sont :

- Les Gonadocrinines
- L'inhibiteur de la fixation de FSH sur son récepteur : le FSH - RBI
- L'inhibine

#### - 3.1 - Les gonadocrinines

L'administration de hautes doses de L.H. et de H.C.G. ( 5000 UI , 2 fois par semaine en I.M. ) provoque une altération de la fonction gonadique chez l'animal d'expérience , tant mâle que femelle : diminution du poids des testicules , arrêt et involution de la maturation folliculaire , réduction de la sécrétion des stéroïdes sexuels . Cet effet a été également observé en administrant à l'animal du GnRH et ses agonistes mais

élément surprenant , cet effet inhibiteur persiste lorsque l'animal est hypophysectomisé .

Le testicule (comme l'ovaire) contient des récepteurs spécifiques et de haute affinité pour le GnRH au niveau des cellules de Leydig d'où un effet inhibiteur direct du GnRH sur les gonades . (16) (100)

*Rappel* : l'HCG est utilisé chez la femme pour déclencher l'ovulation ; chez l'homme pour la différenciation des cellules de Leydig et la stimulation de la sécrétion d'androgènes .

Ying et Guillemin en 1980 ont montré qu'il existait dans le liquide interstitiel , un facteur peptidique de type GnRH , de poids inférieur à 3500 daltons , capable de se fixer sur les cellules de Leydig ( réduisant ainsi le nombre des récepteurs capables de capter le message de la L.H. ) et de réduire la stéroïdogénèse à ce niveau et donc la spermatogénèse.

L'origine de ce facteur , paraît être la cellule de Sertoli chez le mâle .

Aucune application clinique n'a encore été réalisée à ce jour .

### - 3.2 - F.S.H. - R.B.I.

Il existe dans les extraits aqueux testiculaires ( Reichert et Abou Issa 1977 ) et dans le liquide du rete testis de bélier ( Moodbdri et collaborateurs 1980 ), un peptide d'un poids moléculaire de l'ordre de 700 daltons , ( correspondant à une séquence de 5 à 7 acides aminés ) , inhibant la fixation de FSH sur son récepteur . (36) (64)

Chez l'homme on ne connaît pas encore l'origine de FSH - RBI ni son mode précis de régulation . (37)

La FSH est indispensable à l'initiation et au maintien de la spermatogénèse .

\* Elle induit la formation d' ABP ( Androgène Binding Proteïne par les cellules de Sertoli . Cette protéine de liaison est nécessaire à la maturation des spermatozoïdes .

\* Elle stimule directement la multiplication et la différenciation des spermatogonies par des récepteurs propres sur ces cellules .

Ainsi toute inhibition de fixation de la FSH à ses récepteurs sur les cellules de Sertoli et sur les spermatogonies pourrait conduire à un arrêt de la spermatogénèse .

Lorsque ce peptide et ses analogues pourront être synthétisés , ils constitueront des contraceptifs d'intérêt majeur .

### - 3.3 - L'inhibine

Le terme d'inhibine a été introduit par Mac Cullagh en 1932 à propos d'une substance hydrosoluble extraite du testicule qui empêcherait l'apparition de modifications histologiques dans l'épiphyse après castration . (48)

La définition de Mac Cullagh a été affinée par De Jong " l'inhibine est une substance hydrosoluble d'origine gonadique exerçant une inhibition spécifique de la sécrétion de FSH par l'antéhypophyse " . (64)

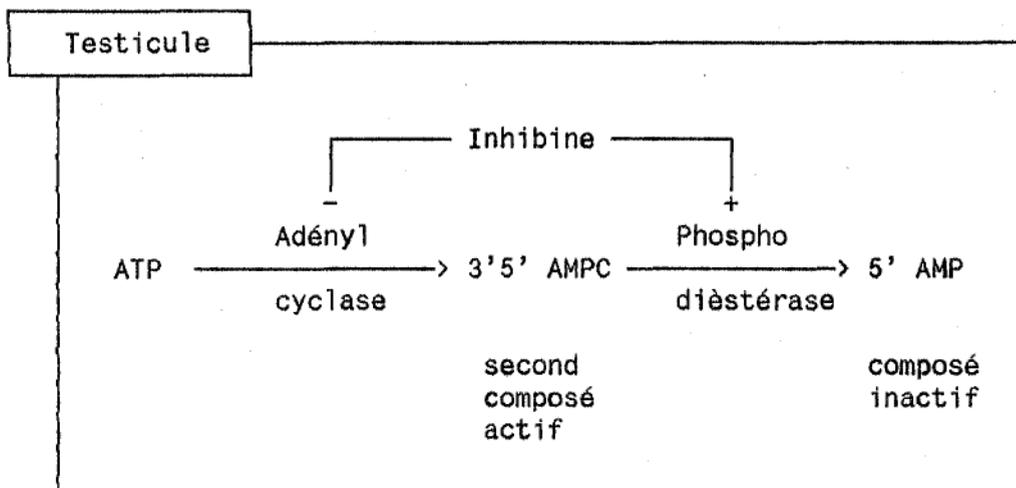
Ce polypeptide est une hormone qui agit : (36) (37)

\* au niveau hypophysaire ( par un mécanisme inconnu ) en freinant sélectivement la sécrétion de FSH sans agir sur la LH et donc sans induire les troubles provoqués par la carence en testostérone . (37)

\* au niveau hypothalamique en modulant la synthèse de GnRH et ceci en fonction de l'activité spermatogénique du testicule .

Mais c'est également une cybernine car au niveau gonadique l'inhibine a un rôle local :

- Elle inhibe spécifiquement la liaison de la FSH à ses récepteurs testiculaires
- Elle réduit les quantités d'AMP cyclique dans le testicule en diminuant l'activité de l'adénylcyclase et en augmentant celle de la phosphodièstérase.

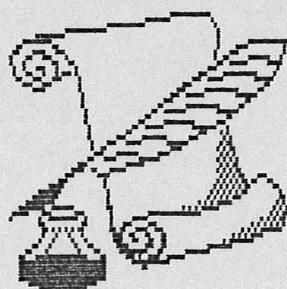


- Franchimont et ses collaborateurs ont montré que l'inhibine réduit in vivo l'incorporation de thymidine tritiée au niveau des spermatogonies intermédiaires. L'inhibine contrôle donc localement les mitoses des spermatogonies . (48)

Son utilisation comme contraceptif pourrait être envisagée dans l'avenir , en raison du point d'impact qu'elle possède au niveau hypophysaire et testiculaire .

A l'heure actuelle la séquence d'acides aminés constitifs de l'inhibine n'a pas pu être déterminée.

# CHAPITRE II



## INHIBITEURS DE LA MATURATION EPIDIDYMAIRE

- 1 - Physiologie de l'épididyme (44) (22)

L'épididyme est un canal de 6 à 7 mètres de long , pelotonné sur lui même et relié au testicule par l'extrémité terminale des canaux efferents . Le liquide sécrété par les cellules de Sertoli , traverse passivement le rete testis , et pénètre dans le canal épидидymaire par les canaux efferents .

L'épididyme assure le transport des spermatozoïdes vers le canal déférent , mais également leur maturation .

Il a été montré que c'est au cours du transit épидидymaire , que les spermatozoïdes acquièrent leur pouvoir fécondant . La durée moyenne du passage à travers l'épididyme est de l'ordre de 12 Jours . Là , les spermatozoïdes vont subir des transformations biochimiques et physiologiques qui sont directement en relation avec les activités sécrétrices de l'épithélium épидидymaire et la composition du fluide épидидymaire , ( elles-mêmes sous la dépendance des androgènes ).

Les cellules de l'épithélium épididymaire possèdent trois fonctions ; *sécrétion* , *absorption* , *concentration* , qui jouent un rôle déterminant sur la composition du fluide épididymaire , dans lequel les spermatozoïdes en transit poursuivent leur maturation qui se traduira par trois acquisitions :

<> Développement du pouvoir fécondant

Il est l'expression de la maturation physiologique des spermatozoïdes , d'une mobilité vigoureuse et de l'aptitude à reconnaître l'ovule et à fusionner avec lui au moment de la fécondation . Ces phénomènes sont déterminés par l'environnement androgénodépendant de l'épithélium épididymaire .

<> Apparition de la mobilité

Responsable de la propulsion des spermatozoïdes en relation avec le taux d'AMP cyclique .

<> Modifications de la surface membranaire au cours du transit

Elles concernent la répartition de charges négatives sur la membrane cytoplasmique, la nature des glycoprotéines , la composition antigénique .

On empêchera la maturation des spermatozoïdes en transit de deux façons , soit directement en perturbant leur biologie , soit , indirectement en modifiant la composition de leur environnement . (34)

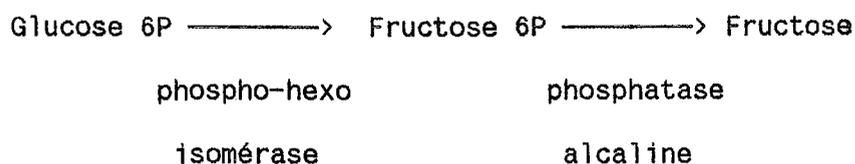
Ces méthodes seraient idéales chez l'homme en raison de leur rapidité , de l'ordre de quelques jours au lieu des 2 à 3 mois auxquels nous étions habitués avec les agents interférant au niveau de l'hypophyse .

De plus , elles seraient idéales du fait de l'absence de risque d'effets mutagènes (la mitose étant terminée à ce stade) et du fait qu'elles ne nécessiteraient pas l'utilisation d'une thérapeutique hormonale substitutive ( le testicule et donc la libido ne sont pas touchés ) .

L'épididyme représente un site extra-gonadique de choix pour le contrôle de la fertilité masculine .

Il faut savoir qu'au cours de leur passage dans l'épididyme , les spermatozoïdes vont trouver l'énergie nécessaire à leur survie et à leur développement , grâce au catabolisme de divers substrats du fluide épидидymaire : (22)

- glucose
- fructose . Il provient du liquide séminal , et son précurseur est le glucose sanguin .



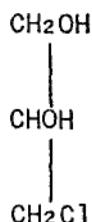
- acide lactique résultant de l'activité glycolytique du tissu épидидymaire .
- glycerol métabolisé par les cellules épидидymaires ou transporté à partir du sang .
- lipides , produits du métabolisme des cellules épithéliales de l'épididyme comprenant des acides gras à longue chaîne , principalement dans la queue , de la carnitine et de l'acétyl carnitine avec des concentrations croissantes de la tête à la queue . L'épididyme tire la plus grande partie de son énergie de l'oxydation des lipides .

Certains composés vont interférer sur le métabolisme énergétique des spermatozoïdes épидидymaires : (99)

- notamment :
- l'Alpha chlorhydrine
  - les sucres chlorés

- 2 - l'Alphachlorohydrine ou Alphachlorhydrine

L'alphachlorhydrine est un dérivé monochloré du glycérol et répond à la formule : 3 chloro - 1 , 2 propane diol .



*ETUDE CHEZ L'ANIMAL*

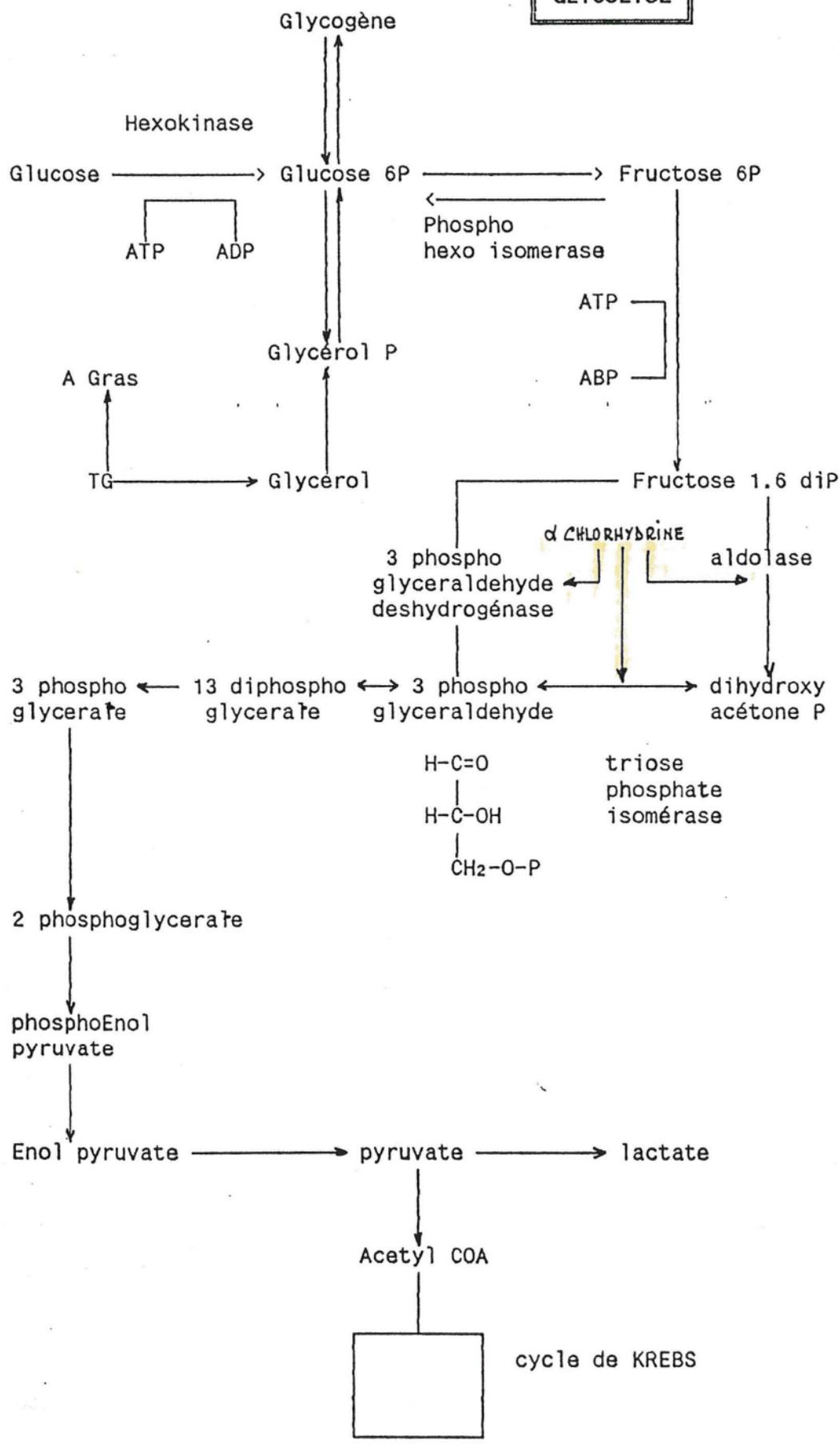
Administré oralement à la dose de 10 mg / Kg / jour , ce composé produit une stérilité réversible chez nombre de mammifères mâles sans altérer la fonction testiculaire .

Des expériences ont été faites par Das et Yanagimachi ( 1978 ) , sur des hamsters mâles ayant ingéré de l'alphachlorohydrine pendant une semaine à des doses de 30 à 100 mg / Kg / jour .

A la fin du traitement réalisé avec des doses élevées d'environ 100 mg/ Kg/ Jour , les auteurs ont constaté l'absence du pouvoir fécondant et la perte de mobilité des spermatozoïdes épидидymaires et éjaculés . Une semaine après l'arrêt du traitement , les spermatozoïdes ont retrouvé leur pouvoir fécondant .

Sinha Hikim (92) après une injection unique sous-cutanée de  $\alpha$  Chlorhydrine à la dose de 50 à 100 mg/Kg chez des rats, a montré l'absence d'effets sur le poids des testicules et des glandes annexes .

**GLYCOLYSE**



( cours de Biochimie du Professeur Laturaze )

( Faculté de Pharmacie , Grenoble )

L'effet contraceptif se manifeste sans modification de la spermatogénèse ou du comportement sexuel , de plus il est totalement réversible .

#### **MECANISME D'ACTION**

L'action de l'alphachlorhydrine semble s'exercer sur les spermatozoïdes de la queue de l'épididyme en agissant sur le métabolisme énergétique des spermatozoïdes épидидymaires durant leur maturation .

Mohri et ses collaborateurs en 1975 ont étudié l'action de cet agent sur des spermatozoïdes de béliers en présence de glucose et de fructose marqués au Carbone 14 ; l'absence de lactate dans le milieu , quelques jours après le début de l'incubation , a permis de tirer des conclusions sur l'effet inhibiteur de l'alphachlorhydrine sur les enzymes de la glycolyse .(1034)

Ils ont pratiqué une autre expérience in vivo sur des béliers traités par 25 mg/kg/jour per os d'alphachlorhydrine afin d'étudier l'activité enzymatique sur du sperme frais .

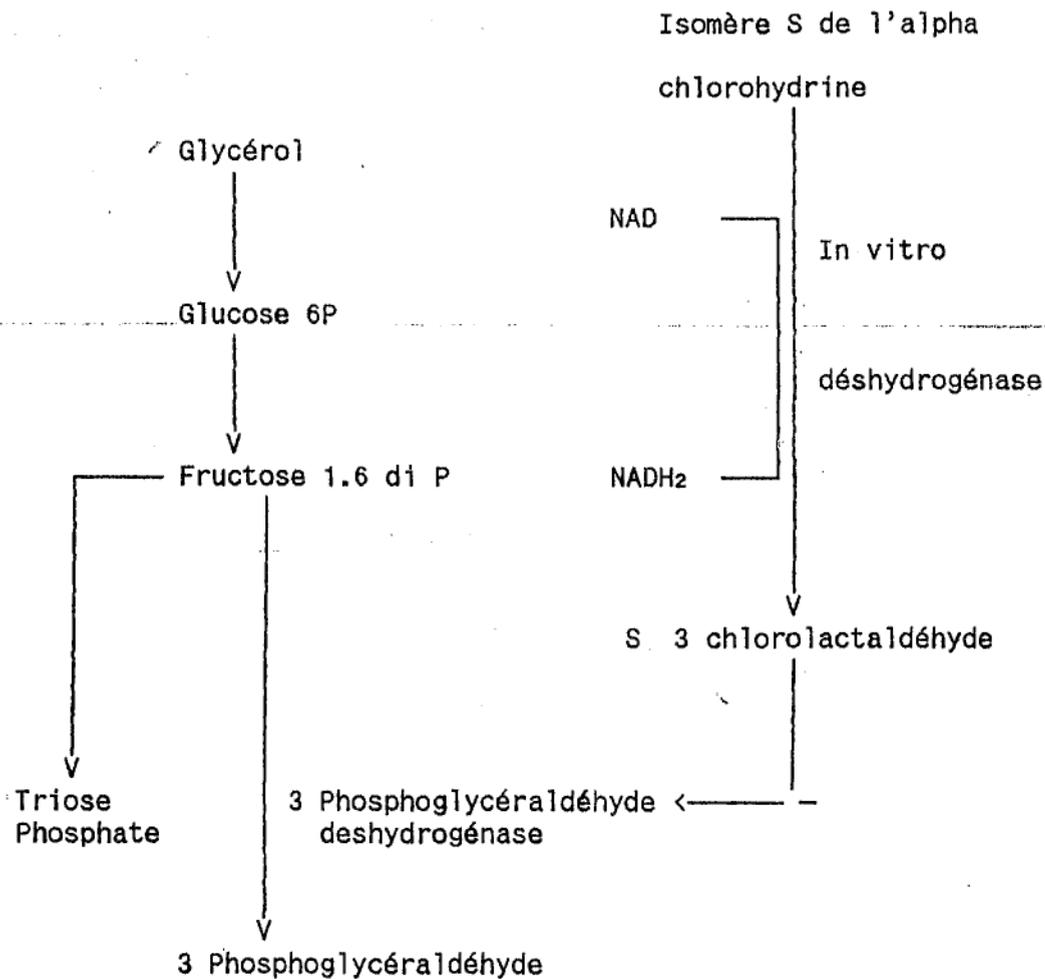
Les chercheurs ont constaté que l'effet inhibiteur s'exerçait au niveau des trioses phosphates de la voie de la glycolyse .

L'activité de la glycéraldéhyde 3 phosphate déshydrogénase est inhibée , l'aldolase et la triose phosphate isomérase semblent également touchées .

Ceci entraîne une chute spectaculaire de la concentration intracellulaire en ATP des spermatozoïdes , ainsi qu'une perte de leur mobilité .

Ceci fut également démontré par Jones et ses collaborateurs en 1985 in vitro . (55) (56) (94)

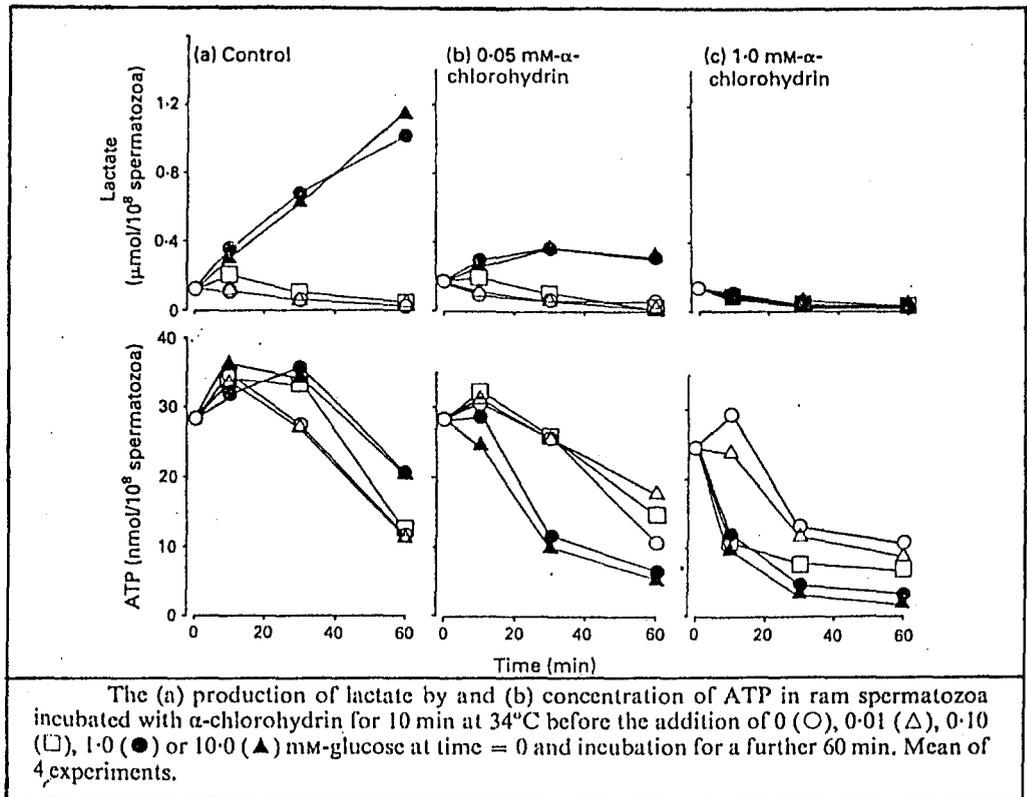
Pour eux , c'est l'isomère S de l'alphachlorhydrine qui après transformation en (S) 3 chlorolactaldehyde par un mécanisme N A D dépendant , inhibe la 3 phosphoglyceraldehyde deshydrogenase .



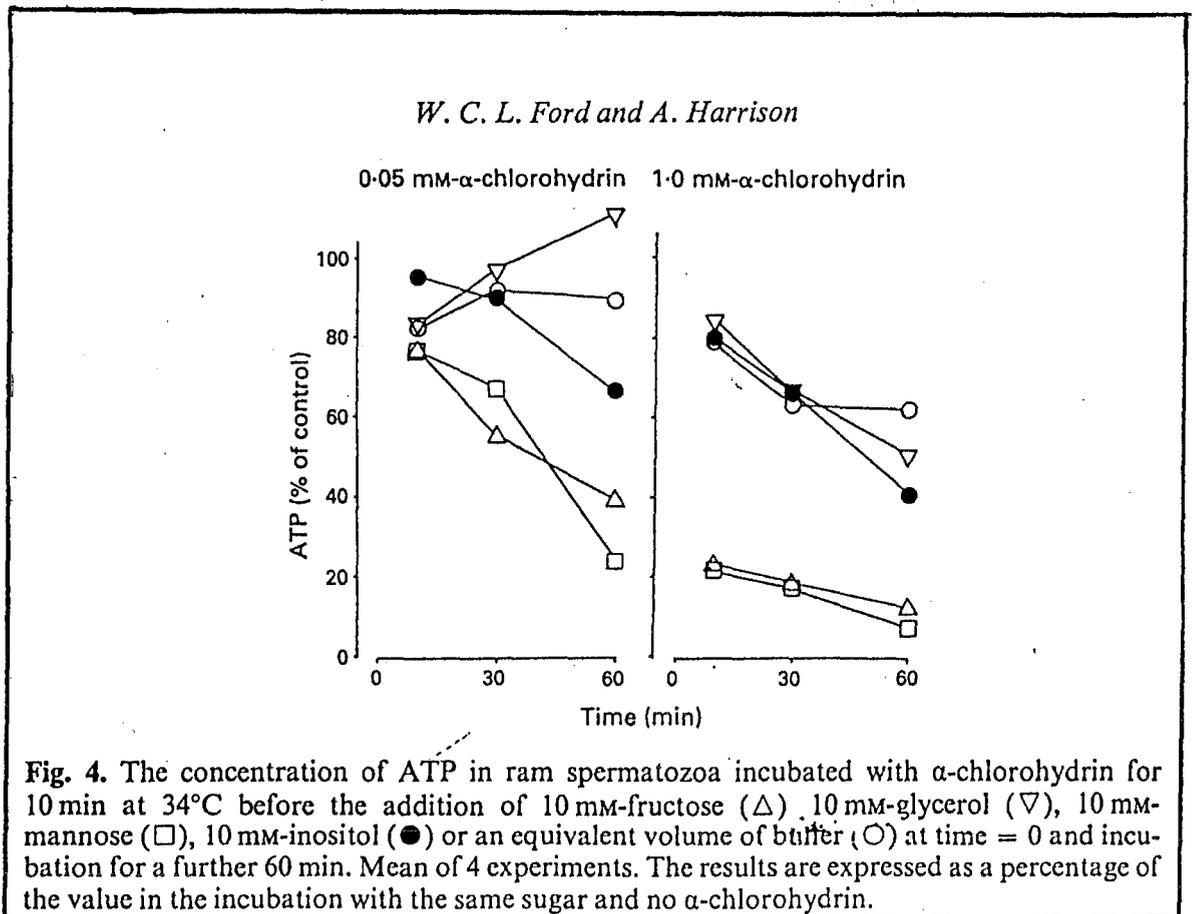
( Cours de biochimie du Professeur Laturaze )

( Faculté de pharmacie , Grenoble )

**A** (33)



**B** (33)



Ford et Harrison en 1985 , en travaillant sur des testicules de bœuf et du sperme de sanglier , remarquèrent qu'en l'absence de glucose , les effets de l'alphachlorhydrine étaient relativement faibles , et que l'addition de glucose à des doses croissantes entraîne une baisse d'ATP et de Lactate ( confirmant l'expérience de Mohri ) , avec une accumulation de fructose 1/6 di phosphate et des trioses phosphates . (33) (32) ( voir schéma A page ci contre )

Ils essayèrent d'autres sucres , tels que le fructose, le mannose et l'inositol ( qui n'est pas un substrat ) .

Seuls les deux premiers ont entraîné une perte d'ATP.

( voir schéma B page ci-contre )

D'autres hypothèses furent avancées .

Pour Crabo et ses collaborateurs (17) l'alphachlorhydrine déprimerait la fonction épидидymaire chez le rat et le bœuf , en interférant sur la synthèse et le métabolisme des lipides au niveau de la queue de l'épididyme .

#### **UTILISATION CHEZ L'HOMME**

La découverte d'effets toxiques sur la moëlle osseuse ( entraînant des altérations de l'hématopoïse ) et sur les nerfs ( entraînant des paralysies ) , au cours d'expérimentations chez le singe , à la dose de 30 mg / j , ont interdit l'utilisation chez l'homme . (7) (29)

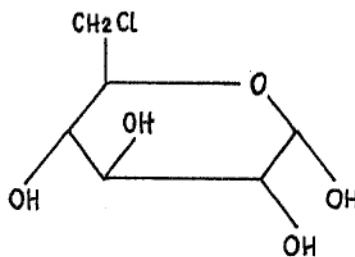
L' $\alpha$  chlorhydrine et ses analogues font l'objet de nombreuses publications . (14) (43)

- 3 - Les sucres chlorés

Les chercheurs ont essayé de travailler sur d'autres substances capables d'inhiber la glycolyse des spermatozoïdes épидидymaires et en particulier sur les dérivés chlorés :

- Du désoxyglucose

( en particulier le 6 chloro 6 désoxyglucose )



*ETUDE CHEZ L'ANIMAL* ( Fort et Waites 1980 ) in(70)

Administrés à des rats mâles par voie digestive à la dose de 120 à 240 micromoles / Kg / Jour , pendant 7 jours , ces sucres chlorés provoquent une stérilité réversible , quatre semaines après l'arrêt du traitement . La même expérience avait été entreprise par Hearn en 1978 chez des singes mâles et avait conduit aux mêmes conclusions .

### **MECANISME D'ACTION**

Ces dérivés chlorés agissent en inhibant la glycolyse au stade du spermatozoïde épидидymaire diminuant ainsi le contenu en ATP des gamètes mâles et perte de leur mobilité .

Néanmoins le spermatozoïde peut obtenir ses substrats énergétiques par d'autres voies métaboliques que la glycolyse , ce qui implique que d'autres mécanismes peuvent intervenir dans l'explication de la toxicité de ces produits sur les gamètes .

Pour Jones et Ford , le 6 chlorodésoxyglucose , après transformation en chlorolactaldéhyde inhiberait la 3 phophoglycéraldéhyde desydrogénase contenue dans les spermatozoïdes du cobaye . (56)

### **UTILISATION CHEZ L'HOMME**

Les effets secondaires de ces sucres chlorés étant importants chez les animaux d'expériences en particulier une hyperglycémie par inhibition de la glycolyse , dès lors n'ont pu être appliqués à l'espèce humaine . (7)

La fonction épидидymaire étant androgéno-dépendante une autre voie d'approche pourrait être l'inhibition de la protéine spécifique de transport des androgènes :

l'Androgène-Binding-Proteïne ou ABP (48) (51)

L'ABP est une glycoprotéine , élaborée par les cellules de Sertoli et libérée ensuite vers la lumière tubulaire .

\* 1 \* L'ABP transporte les androgènes vers les cellules cibles : les cellules germinales du testicule.

\* 2 \* L'ABP contribue à la captation des androgènes par les cellules cibles .

\* 3 \* En liant les androgènes l'ABP entraîne une augmentation de la concentration dans le tube seminifère de la testostérone et de sa forme réduite qui sont nécessaires au déroulement correct de la méiose et de la spermiogénèse .

Rousseau et ses collaborateurs ( 1980 ) in (50) , ont synthétisé les ligands spécifiques de l'ABP ne se liant pas aux récepteurs cytoplasmiques des cellules cibles . Ces ligands ont été testés chez le rat et il semble qu'ils diminuent l'acquisition de mobilité des spermatozoïdes dans l'épididyme .

On pourrait également citer dans ce chapitre :

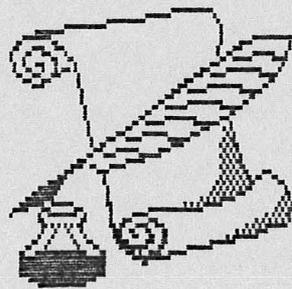
# L'acétate de cyprotérone , qui est à la fois anti-gonadotrope et antiandrogénique

Cette molécule en diminuant le taux de FSH et de LH , bloque la spermatogénèse et la maturation épидидymaire ( voir Chapitre I 1.4 b )

# Le gossypol , qui entraîne une perte de mobilité des spermatozoïdes ( voir Chapitre III .5. )

# CHAPITRE

# III

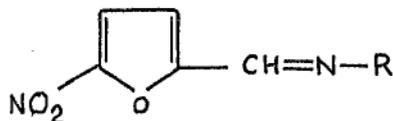


## ACTION AU NIVEAU DU TESTICULE ET DES SPERMATOZOIDES

Elle se fera par :

- 1 - Nitrofuranes et Thiophènes

A Les Nitrofuranes (11) (75) (49) (7)



Ils dérivent d'un hétéro-cycle :

Les plus connus sont: Furandatine<sup>R</sup>

Furadoïne<sup>R</sup>

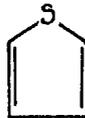
Ercéfuryl<sup>R</sup>

Ce sont pour la plupart des antiseptiques intestinaux et urinaires

Ces molécules se sont avérées interrompre la spermatogénèse au stade " spermatocyte I " , provoquant une stérilité temporaire , réversible , en 9 à 32 semaines après l'arrêt du traitement .

Cependant les doses données pour atteindre une azoospermie ont provoqué de sérieux effets indésirables et toxiques ( surtout gastro-intestinaux ) qui ont fait interrompre toute application humaine .

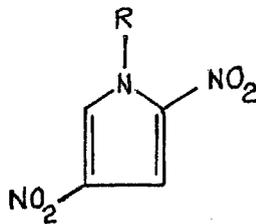
## B Les Thiophènes



Ils dérivent d'un hétérocycle et sont pour la plupart des substances expérimentales .

Les observations concernant ces drogues sont superposables à celles des nitrofuranes .

## - 2 - Les dérivés Dinitropyrroles (7) (49)



Ils dérivent d'un noyau pyrrole , ce sont des composés expérimentaux très actifs au stade du spermatoocyte I du rat .

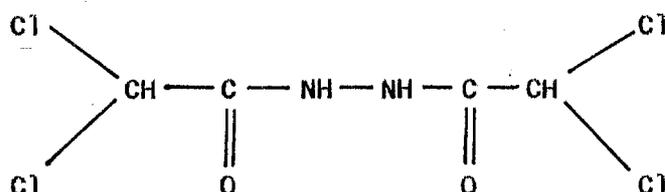
Chez les primates on n'observe aucun effet , puisque l'utilisation chez le singe Rhésus n' a pas entraîné d'arrêt de la spermatogénèse .

Dans ce groupe un dérivé dinitropyrrole en 2,4, le ORF 16-16 est le plus efficace après une administration per os à intervalles de 4 semaines . L'infertilité est obtenue 3 semaines après le début du traitement et dure 4 semaines .

Mais ces composés ne sont pas dépourvus de toxicité et leur effet n'a été prouvé que chez le rat

- 3 - Les Bis Diamines (49) (7) (48)

( en particulier la Bis Dichloroacetyl-Diamine )

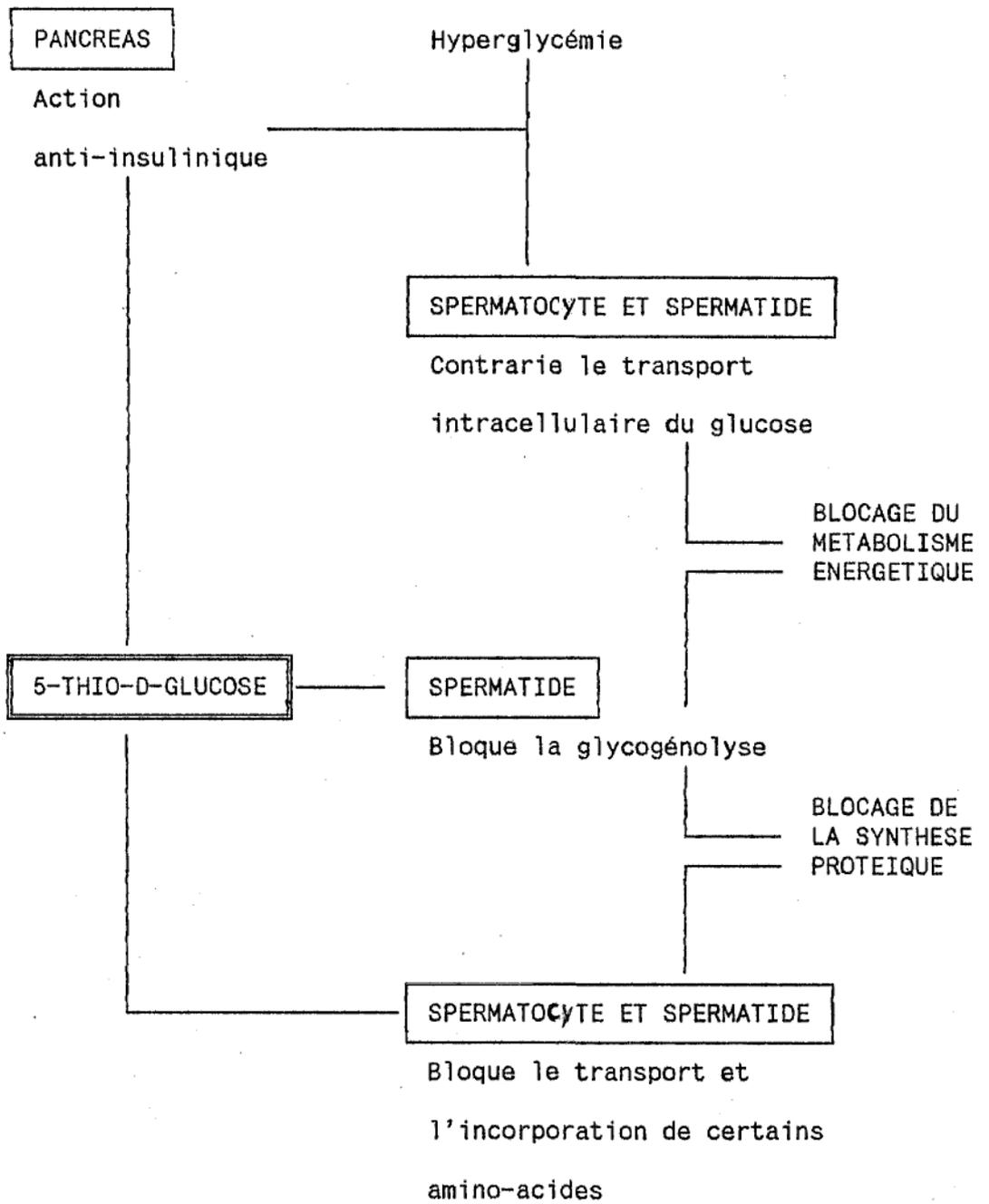


Ce sont des molécules expérimentales .

Elles ont été utilisées chez l'homme avec un certain succès, car elles étaient bien tolérées en l'absence de boissons alcoolisées et entraînaient une oligospermie sévère mais réversible . Elles agiraient essentiellement sur le métabolisme glycolytique des spermatozoïdes .

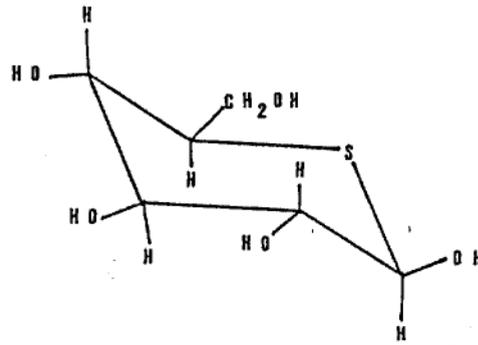
Toutefois elles inhiberaient par le même mécanisme le métabolisme de l'alcool avec accumulation d'acétaldéhyde produisant un effet antabuse : dès que les hommes absorbent la moindre trace d'alcool , ils présentent une arythmie cardiaque .

Les chercheurs ont essayé de modifier la molécule pour lui conserver l'effet antispermatogénétique en perdant l'action antabuse sans toutefois y parvenir .



LES DIFFERENTS POINTS D'IMPACT DU 5-THIO-D-GLUCOSE  
 SUR LE METABOLISME INTERMEDIAIRE DU RAT ET DE LA SOURIS

- 4 - Le 5 Thio D glucose (23) (103)



Les effets du 5 thio D glucose ont été signalés en 1975 par Zysk et ses collaborateurs après une expérimentation sur des souris mâles à la dose de 50 mg/Kg/j per os durant 29 à 49 jours .

Le 5 thio D glucose agirait sur le métabolisme du glucose et sur la synthèse protéique . ( schéma page ci-contre ) Les études microscopiques faites sur les tubes séminifères des animaux traités ont montré la présence de cellules géantes multinucléées dans la région adluminale, ainsi qu'une réduction importante du nombre des spermatocytes et des spermatozoïdes .

Ces effets peuvent résulter d'une perturbation du transport actif du glucose préjudiciable aux cellules germinales ou d'un blocage de la glycogénolyse .

Selon Nahamura et ses collaborateurs ( in 23 ) l'inhibition par les 5 Thio D glucose de l'incorporation de certains acides aminés ( Phe-Leu-Lys-Glu ) entrave la synthèse protéique dans les spermatocytes et les spermatides .

Cette carence en protéines nécessaires à la différenciation et à la maturation est responsable de la dégénérescence des cellules germinales .

Hellman et ses collaborateurs constatèrent que le 5 Thio D glucose inhibait la libération d'insuline par les cellules beta du pancréas , entraînant une perturbation du transport du glucose et apparition d'une hyperglycémie .(123)

Aucune expérimentation n'a été faite à ce jour chez l'homme car certaines constantes biologiques sont modifiées , en particulier la glycémie, et des lésions testiculaires définitives sont apparues chez l'animal .

- 5 - Le Gossypol

C'est un composé phénolique extrait de l'huile de coton et de ses graines . (24) (99)

Les cotonniers appartiennent au genre *Gossypium* qui réunit plusieurs espèces de la famille des Malvacées qui sont très abondantes en Amérique , en Asie et en Afrique .

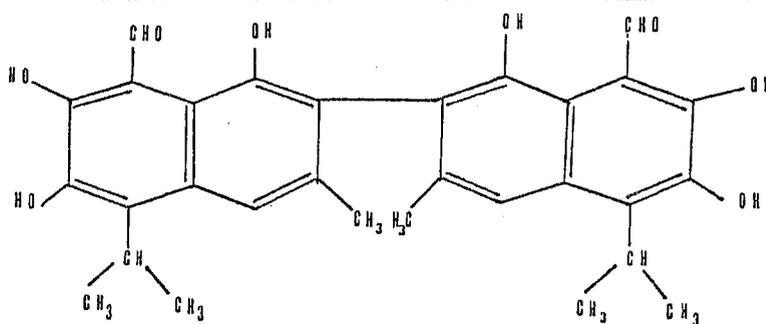
Pour ne pas les laisser perdre , certains paysans de Chine avaient l'habitude de consommer ces graines .

Des études épidémiologiques établirent vers les années 50 que cette alimentation répétée entraînait une forte baisse de la natalité . Circonstance jugée heureuse dans ce vaste pays surpeuplé ! Il apparut très vite que le responsable de cette action était le *Gossypol* ou *Gossipiol* .

Le gossypol est un pigment phénolique qui répond à la formule globale  $C_{30} H_{30} O_8$  , c'est un dimère dont chaque moitié est le Méthyl 3 Isopropyl 5 Trihydroxy 1,6,7 Formyl 8 Naphtalène l'union se faisant par une liaison C<sub>2</sub>-C<sub>2</sub> .

Le terme Gossypol regroupe en réalité trois produits : (79)

- <> Le Gossypol " pur "
- <> Le Gossypol " acétic acid "
- <> Le Gossypol " formic acid "



### L'expérience Chinoise

La découverte du pouvoir antispermatogénique du gossypol a d'abord été faite chez l'homme par Liu Bao Shan en 1957 .  
(95) (102) (76)

Le premier essai clinique a débuté en 1972 sur plus de 8800 volontaires et a montré qu'une oligospermie inférieure à quatre millions de spermatozoïdes pouvait être obtenue dans 99 % des cas au bout de 3 à 4 mois . (48)

Les volontaires recevaient une dose de 20 mg / jour per os pendant 2 mois , suivie d'une dose d'entretien de 60 mg par semaine et ceci pendant 2 ans . Outre l'oligospermie sévère , on observait une tératospermie polymorphe très élevée .

Parallèlement des travaux sont effectués sur des rats mâles avec une administration par voie orale de 15 à 30 mg / Kg de Gossypol acide acétique . (9)

On observe une stérilité au bout de 3 à 5 semaines de traitement avec altération de l'épithélium séminifère :

\* atteinte des spermatides visibles au bout de 2 semaines ,  
des spermatogonies beta après 4 semaines .

Il n'y a pas de lésions histologiques évidentes des cellules de Leydig , bien que la production de testostérone apparaisse très diminuée .

#### *Chez l'homme*

Suivant les doses mises en oeuvre , on observe : (34)

- \* Une diminution de la mobilité des spermatozoïdes, dès 10 mg/j
- \* Une vacuolisation et un gonflement du noyau des spermatides dès 15 à 30 mg/j
- \* La présence de spermatides multinuclées dans le sperme ,  
présentant un flagelle peu développé
- \* Des formes anormales de spermatocytes et spermatides
- \* Une oligospermie allant parfois jusqu'à l'azoospermie , ou  
une augmentation des formes anormales des spermatozoïdes .

Ces modifications seraient dues à des lésions mitochondriales .

*Mécanisme biochimique d'action du Gossypol (34)(48)*  
(9)(79)

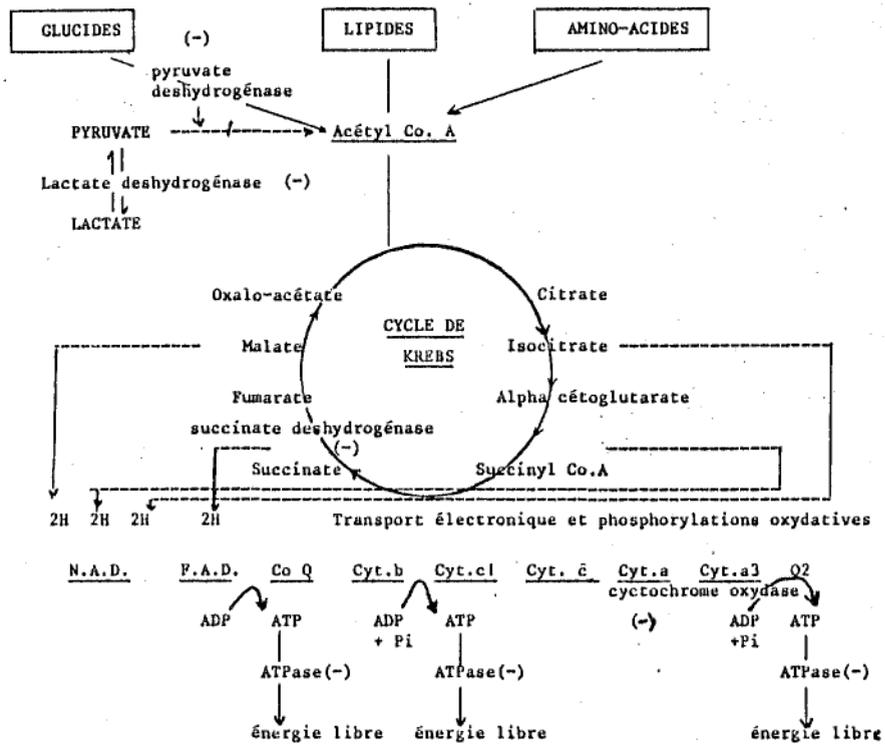
-\*- Chacune des deux fonctions aldehydes du Gossypol peut se combiner avec un groupement NH<sub>2</sub> d'acide aminé pour former le gossypol " lié " ou " bound " , cette liaison entraînant une diminution de l'incorporation des acides aminés au niveau des spermatocytes et des spermatides , perturbant ainsi la synthèse protéique .

-\*- Le gossypol possède en outre la faculté d'inhiber les enzymes spécifiques ( utilisant le NAD comme co-enzyme ) intervenant dans la dégradation des substrats énergétiques et leur transformation en ATP , ainsi que celles intervenant dans l'utilisation de l'ATP .

Parmi ces enzymes nous citerons :

- la succinate déshydrogénase qui transforme le succinate en fumarate dans le cycle de Krebs
- la lactate déshydrogénase ( L.D.H.X ) enzymes spécifiques des spermatozoïdes
- la pyruvate déshydrogénase

-\*- Le gossypol inhibe la phosphorylation oxydative évitant ainsi que l'énergie libérée au cours du transfert des électrons dans les chaînes d'oxydoréduction soit utilisée pour la phosphorylation de l'adénosine diphosphate ( ADP ) en adénosine triphosphate ( ATP ) . Il bloque également la cytochrome oxydase empêchant tout transfert électronique sur l'oxygène donc toute synthèse d'ATP dans la chaîne respiratoire mitochondriale .



**Blocages enzymatiques provoqués pr le gossypol dans les spermatozoïdes. Les sites de blocage sont indiqués par (-). (54)**

-\*- Le gossypol bloque les enzymes intervenant dans l'utilisation de cet ATP : ce sont les ATP ase qui assurent la mobilité du spermatozoïde , en utilisant l'ATP comme source d'énergie propulsive . ( voir schéma page ci-contre )

Ainsi en découplant la phosphorylation oxydative et en inhibant l'ATP ase , le gossypol agit à la fois sur la production d'ATP et son utilisation , et prive les spermatozoïdes de leur énergie propulsive . Leur mobilité en sera donc affaiblie .

*Le gossypol* pourra ainsi être utilisé comme contraceptif vaginal . (96) De plus le gossypol inhibe l'enzyme protéolytique (l'acrosine ) présent dans l'acrosome du spermatozoïde et nécessaire à la pénétration de la membrane pèllucide de l'ovocyte .

#### *Effets secondaires*

Ce composé phénolique n'est pas depourvu d'effets secondaires :

# Le plus grave étant la paralysie hypokaliémique survenue sur 66 hommes ( sur 8800 ) , c'est à dire 0.75 % des cas .

Cette paralysie ne cessant pas toujours à l'arrêt du traitement .

Le mécanisme de cette hypokaliémie reliée à une fuite urinaire reste obscur . ( fuite de K)

Peut-être est-il dû à une augmentation de la synthèse des prostaglandines rénales .

Quian et ses collaborateurs en 1972 et 1981 ont montré que l'administration de potassium ( dose de 1.5 mg/j ) n'augmentait pas la kaliémie dans certains cas , alors qu'un traitement par l'indométacine ( inhibiteur de la prostaglandine synthétase ) à la dose de 50 mg par jour , entraîne une rémission des symptômes de l'hypokaliémie paralysante. (79) (67) (65) (66)

On note également : (36 ) (9)

# une asthénie , dans 12 % des cas .

# une dyspepsie et des nausées dans 7 % des cas en début de traitement .

# une baisse de la libido dans 5 % des cas .

# des vertiges dans 4 % des cas .

# une sécheresse de la bouche dans 3 % des cas .

### *Réversibilité*

La méthode utilisée en 1972 , montrait une efficacité du gossypol comme contraceptif masculin dans plus de 99 % des cas , et ceci après 2 ou 3 mois de traitement .

Malheureusement , la réversibilité a été observée dans 74 % des cas seulement .

Dans une étude pratiquée par Liu et ses collaborateurs sur 2067 hommes traités au gossypol et suivis après arrêt du traitement pendant une durée de 6 mois à 4.5 ans :

- # 74 % ont retrouvé un nombre de spermatozoïdes supérieur à 4 millions / ml
- # 16 % étaient en dessous de 4 millions/ ml
- # 10 % sont demeurés azoospermiques .

Meng Guang Dong rapporte une expérience réalisée sur 46 hommes :  
(74)

- # 39 sont azoospermiques à la fin du traitement (87%)
- # 28 retrouvent un nombre de spermatozoïdes supérieur à 20 millions / ml en 1.1 année (61%)
- # 18 restent en dessous de cette valeur après 1.9 année (39%) , et parmi ces 18 hommes 10 restent azoospermiques (22%).

*1ère Remarque*

Lorsque le traitement atteint le niveau azoospermique la récupération est plus rare que s'il y avait eu oligospermie .

*Relation entre l'azoospermie-oligospermie induite par  
le gossypol et la récupération de la fécondité  
( Meng Guang Dong )*

Décompte spermatique durant le traitement	Récupération en année(s)	Nombre de sujets (sur 2839)	% de récupération
0 Azoospermie	1 an	889	42
	1 an	180	51
	2 ans	135	73
	3 ans	35	43
Inférieur ou égal à 4 millions/ml Oligospermie	1 an	1076	75
	1 an	329	79
	2 ans	139	88
	3 ans	56	84

### 2ème Remarque

La durée du traitement semble influencer sur le taux de retour à la normale comme l'indique le tableau ci-dessous :

*Etude faite par Liu en 1981 sur 42 sujets*

Durée du traitement	Nombre de sujets	Nombre de sujets ayant récupérés	% de récupération
2 mois	12	12	100
1 an	11	10	91
2 ans	10	8	80
3 ans	9	5	55

### 3ème Remarque (9) (79)

Les enfants nés après arrêt du gossypol ( 6 mois à quatre ans et demi ) sont en nombre réduit ( 53 ) tous normaux, sur les 8800 sujets . Il y avait eu 266 grossesses dont 213 ont conduit à des avortements spontanés . ( Liu et collaborateurs )

Les données sont incomplètes pour permettre de conclure sur le faible nombre de grossesses et sur les avortements . Est-ce le décompte spermatique ou le temps de récupération qui sont en cause ? Sont-ce des altérations irréversibles des cellules de Leydig et de Sertoli produisant des spermatozoïdes anormaux ?

### Conclusion

Dans l'état actuel des choses , le gossypol ne répond pas aux critères de contraception que nous avons définis , c'est à dire *innocuité* et *réversibilité* . (3)

Des études sont également en cours, au Brésil, afin de savoir si le principal effet indésirable est retrouvé car les paralysies idiopathiques sont fréquentes en Chine . (19) (20)

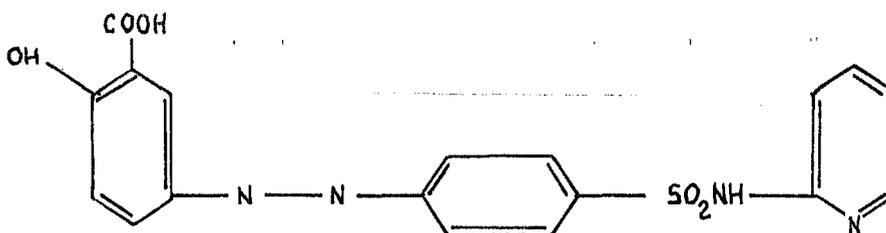
La mise au point d'analogues de ce composé , qui possèderaient les mêmes effet contraceptifs , mais sans effets secondaires , avec garantie totale de récupération de la fertilité après arrêt du traitement , sont en cours . On essaie de déterminer la dose minimale de Gossypol provoquant l'absence de fertilité mais sans effets toxiques rénaux . (41) (68)

### - 6 - Autres substances chimiques

Elles sont en cours d'études , comme :

La Salazosulfapyridine ( Salazopyrine ) est un composé utilisé dans le traitement des colites ulcéreuses . (45) (99)

C'est l'association : acide 5 aminosalicylique et sulfapyridine ( celle-ci et ses métabolites sont responsables de l'action contraceptive )



Les hommes traités avec 2 à 4 g/j per os pendant quatre mois présentent une oligoasthénospermie et sont hypofertiles .

Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement . Mais pris à des doses tolérables , l'effet anti fertilité n'est pas total et, de plus il présente beaucoup trop d'effets indésirables . ( digestifs , allergiques , hématologiques , ...)

Mais , pour certains auteurs , des dérivés de cette substance pourraient présenter une voie de recherche intéressante pour la contraception masculine .

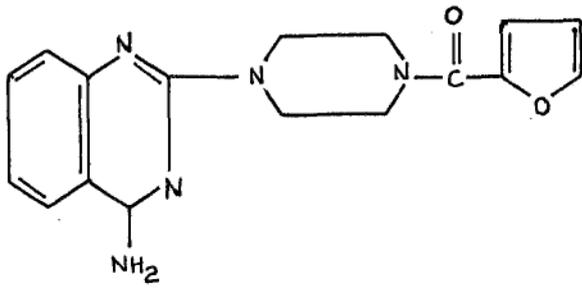
La prazosine<sup>(R)</sup> ( Minipress<sup>R</sup> ) est un composé Alpha 1 bloquant utilisé dans l'hypertension artérielle ou dans l'insuffisance cardiaque. Elle fut également mise à l'étude . En effet Homonnai<sup>(en 59)</sup> et ses collaborateurs avait montré en 1984 que la Phénoxybenzamine ( 30 mg/j ) , bloquait l'éjaculation mais possédait trop d'effets secondaires et il décidèrent de la retirer du marché . La Phénoxybenzamine est un Alpha 1 bloquant .

Il essayèrent alors de prouver que la Prazosine Alpha 1 bloquant ( 0.5 mg 2 fois /j ) possédait des propriétés contraceptives. Ce fut un échec .

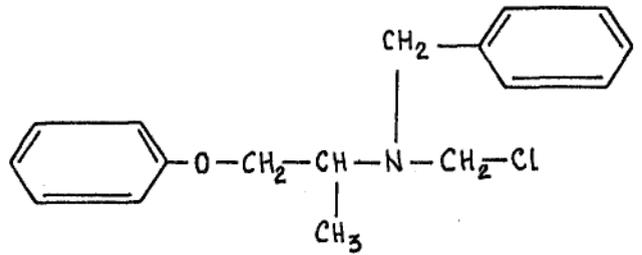
#### Dérivés du Benzyl 1 Indazole 3 Carboxylique acide

La Lonidamine et la Tolnidamine sont en cours d'expérimentation et auraient une moins grande toxicité . (90).

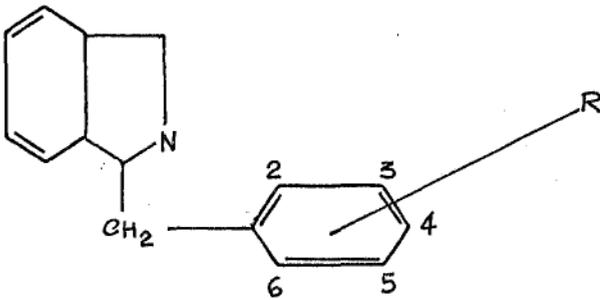
Singh et Dominic relatent une expérience pratiquée en 1985 avec une administration orale de 500 mg /Kg /jour à des souris mâles pendant 28 jours de A F 1312 T S . (91)



Prazosine MINIPRESS<sup>R</sup>



Phenxybenzamine

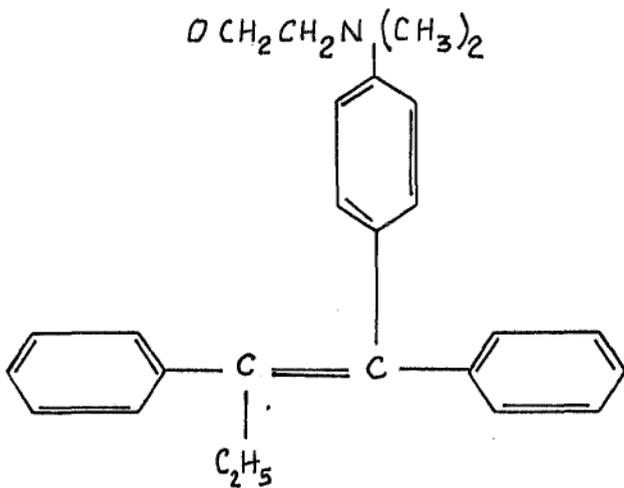


R = 2,4 Cl<sub>2</sub> AF 1890  
Lonidamine

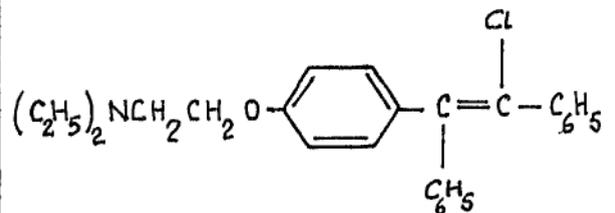
R = 2 CH<sub>3</sub>, 4 Cl AF 1923  
Toldinamine

R = 4 Cl AF 1312

Dérivés du Benzyl 1 Indazole 3 Carboxilique acide



Tamoxifène NOVLVADEX<sup>R</sup>



Clomifène ( citrate )  
CLOMID<sup>R</sup>

Ils notèrent une suppression de la spermatogénèse , une diminution du taux d'ARN et de protéine dans les testicules , des changements histologiques dans l'épididyme .

Les altérations induites sont réversibles à la fin du traitement

#### La Tamoxifène et le citrate de Clomifène

Ce sont des anti-oestrogènes utilisés chez la femme pour le traitement du carcinome mammaire et de ses métastases pour le premier et comme inducteur de l'ovulation pour le second .

Ils sont utilisés chez l'homme dans le traitement des oligospermies modérées et idiopathiques , paradoxalement ils entraînent une suppression de la spermatogénèse à forte dose ( 200 mg/j Clomifène et 20 mg/j tamoxifène ) alors que de faibles doses ( 50 mg/j clomifène et 5 à 10 mg/j tamoxifène ) la stimulent .

Les mécanismes sont encore inconnus , de plus à l'arrêt du traitement l'effet de ces produits continue de faire effet pendant une durée très longue .

Cependant ces produits sont en cours d'expérimentation .

### - 7 - Agents physiques

#### A La chaleur (58) (48) (30) (81)

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1 , la spermatogénèse ne peut se dérouler que dans un environnement thermique déterminé qui est de 34 ° pour l'homme .

Une incidence particulièrement élevée des oligospermies a été constatée chez des travailleurs exposés à une haute température ( Hauts fourneaux , Fours de boulangers )

Le réchauffement des bourses maintenu suffisamment longtemps entraîne une diminution du gradient thermique abdomen-testicule, provoquant ainsi une oligospermie avec troubles de la mobilité et une augmentation des formes anormales des spermatozoïdes. L'azoospermie est très rarement obtenue.

Chez le rat des expériences ont été faites montrant :

- # des lésions de l'épithélium séminifère allant de la simple altération à la destruction complète à 45° C
- # une atteinte des spermatocytes en division ainsi que les cellules en phase de synthèse protéique à 43° C  
A cette température l'effet est transitoire.
- # une diminution de la sécrétion d'ABP par la cellule de Sertoli

Bedford et ses collaborateurs en montrant que la chaleur pouvait perturber de manière importante la fonction épидидymaire chez le rat, pensent que l'effet contraceptif pourrait se manifester par une perte du pouvoir fécondant. (6)

Des expérimentations ont été faites en France sur des sujets de l'ARDECOM, l'une consistant à porter pendant une heure par jour un slip isolant et / ou chauffant, entraînant une hyperthermie locale à 41 / 42°, l'autre consistant à remonter les testicules dans les canaux inguinaux grâce au port d'un slip spécial durant les heures d'éveil.

La température est élevée de 1 à 2° par rapport à la température intrascrotale (Mieusset 1985). (72)

Ceci à entraîné des perturbations du spermogramme , c'est à dire une oligo-asthéo-tératospermie .

Mais cette méthode présente des inconvénients :

- # un inconfort
- # une surveillance de la spermatogénèse afin de déceler des phénomènes d'échappement .

## B Rayons X et ultrasons

### \* Les Ultra sons (58) (30)

Des expériences effectuées chez le rat ont montré une altération réversible de la spermatogénèse par un mécanisme qui paraît spécifique, s'ajoutant à l'élévation thermique locale .

1 W/cm<sup>2</sup> pendant 5 minutes porte la température à 38° C et entraîne une diminution des spermatozoïdes I et II .

2 W/cm<sup>2</sup> pendant 5 minutes portent la température à 40° ± 0.5° C et entraîne l'absence de spermatogénèse .

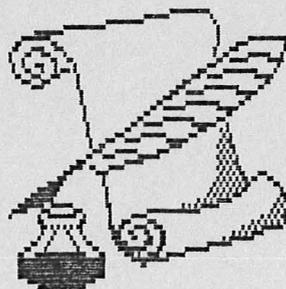
Mais le manque actuel d'information sur les effets secondaires ( risque génétique ) et la réversibilité ne permet plus de penser que cette méthode puisse être utilisée .

### \* Les rayons X

De par les lésions irréversibles qu'ils provoquent , ne peuvent être utilisés dans un but contraceptif.



# CHAPITRE IV



## METHODES EMPECHANT LA PENETRATION DES SPERMATOZOIDES

### DANS LES VOIES GENITALES

Le désir de contrôler les naissances apparait comme l'une des préoccupations essentielles de l'homme dès la plus lointaine antiquité . A cette époque on s'efforce de mettre au point des procédés contraceptifs lorsque la grossesse n'est pas désirée .

Les Egyptiens connaissaient les " préservatifs " comme le montrent les personnages au sexe emmaillotté dans une sorte de fourreau , gravés sur les stèles des temples . Ils connaissaient en outre les spermicides , puisque dans certains textes datant d'Hippocrate , une substance , non identifiée à ce jour , est décrite et semble avoir un effet analogue à notre " pilule " du vingtième siècle . (98) (31)

Ces éléments antiques démontrent le bien-fondé d'une action au niveau de l'éjaculation, ou par création d'un obstacle au niveau des voies génitales .

- 1 - Le coït interrompu ou méthode dite de retrait  
(80)

C'est l'une des plus anciennes méthodes de contraception connue depuis l'antiquité . Elle constituait jusqu'en 1960 la seule contraception pratiquée par 2 / 3 des couples en France ; cette proportion dépasse encore 20 % de la population de beaucoup de pays d'Europe actuellement .

Cette méthode consiste pour l'homme à interrompre le rapport sexuel en retirant son pénis du vagin au moment où il sent que l'éjaculation est proche, elle nécessite donc une bonne maîtrise de soi .

Elle entraîne un manque de satisfaction et une frustration pour le couple qui en diminue l'acceptabilité et chez la femme elle suscite une certaine méfiance . D'autre part son efficacité est douteuse car : (42)

- Il peut y avoir des spermatozoïdes dans le " liquide du désir " , ceci au début du rapport
- Certains hommes ne perçoivent pas l'imminence du premier jet ( particulièrement riche en spermatozoïdes )

- L'éjaculation a lieu au niveau de la vulve et le sperme entre en contact avec la glaire , permettant l'ascension des spermatozoïdes
  
- L'homme n'a pas fait une toilette du pénis et n'a pas " balayé " par une miction le sperme resté dans l'urètre avant la pénétration lors d'un nouveau coït d'où des spermatozoïdes fécondant dans le vagin .

Pourtant l'indice de Pearl ( Nombre de grossesses pour 100 années-femme = 8150 cycles ) serait de 6.7 % comme l'a démontré Vessy et ses collaborateurs .

Cette technique a l'avantage de ne pas être onéreuse , sans danger pour la santé , et complètement réversible mais a les désavantages d'être frustrante et de rendre la femme totalement dépendante du bon " self-contrôle " de l'homme .

Le caractère épidémique des maladies sexuellement transmissibles ( MST ) et notamment le SIDA , a réhabilité dans le monde entier l'usage des préservatifs masculins dit "condoms " ou plus familièrement " capotes " , ce qui a conduit le gouvernement français à abroger une ancienne mesure nataliste qui interdisait toute publicité relative aux préservatifs .

Jusqu'à présent les français étaient peu nombreux à utiliser ces contraceptifs ( seulement 9 % ) alors que :

- 45 à 55 % des couples canadiens
- 37 % des couples britanniques
- 68 % des couples japonais

s'en servent régulièrement et considèrent le préservatif comme une méthode plus naturelle que la pilule .

Le développement des M.S.T. et du SIDA leur a donné de nouveaux arguments pour justifier leur choix . Depuis 1986 , les ventes ont fait un bond important . Chez Prophyltex l'évolution a été de plus de 42 % de 1986 à 1987 .

Les préservatifs ne se trouvent plus uniquement dans les pharmacies mais également en "grandes surface", dans les sex-shop, dans les lieux publics ( distributeurs automatiques ) et par correspondance, afin de vaincre la répugnance ou la timidité des hommes à demander des condoms en pharmacie.

De plus, le préservatif fut accusé de diminuer la sensibilité durant le coït, de dépoétiser la relation sexuelle et bien souvent on lui a reproché son coût élevé.

#### - 2.1 - Historique

Déjà connu des égyptiens dès la plus haute antiquité on signale au moyen âge l'utilisation de boyaux de moutons cousus et assouplis.

La première description scientifique du préservatif est due à Gabriëlle Fallope dans un ouvrage publié en Italie en 1564 et consacré à la syphilis : un linge en forme de fourreau porté sur le pénis pendant les rapports sexuels pouvait prévenir la propagation du " mal français ". Ce fourreau était constitué par du lin imprégné d'une décoction d'herbes astringentes. C'est ainsi que l'on commença à lutter contre la syphilis... (98)

L'utilisation de ce genre d'article en tant que contraceptif s'est développé grâce au docteur Condom , médecin du Roi Charles III d'Angleterre ( 1630 - 1688 ) qui aurait permis de limiter le nombre de ses descendants illégitimes à l'aide de petits sacs préparés à partir de coecum de quadrupèdes ( veaux , porcs , agneaux , moutons ) .

L'invention connut un certain succès , en particulier dans les maisons closes et les Anglais l'appelèrent " riding coat " et les Français " redingotes anglaises " .

La religion désservit le préservatif puisque :

- en 1826 le pape Léon XII qualifiait cette invention de diabolique
- en 1853 sous le pontificat de Pie IX toute forme de rapport entre époux , lorsque le mari utilisait un préservatif , était interdit
- en 1916 sous le pontificat de Benoit XV , la Pénitencerie disait que " si le mari utilisait un préservatif , l'épouse devait lui résister comme à un violeur " .

Lorsqu'en 1839 , Charles Goodyear inventa la vulcanisation ( addition à chaud de soufre au caoutchouc ) , on fabriquera enfin des préservatifs en caoutchouc , sans coutures , bien plus confortables mais encore relativement épais .

Il faudra attendre 1870 pour voir sur le marché des préservatifs en caoutchouc crêpe et ceci grâce à Mac Intosh ( 1er fabricant industriel de préservatifs ) .

Malgré ses imperfections et son relatif inconfort , son utilité prophylactique est reconnue et en 1914 l'Etat-major allemand l'inclua dans le paquetage de l'armée .

Il faudra attendre ensuite 1935 , et la mise au point du latex liquide ( tiré de l'hévéa ) , pour avoir un meilleur confort, une meilleure élasticité et une conservation de plus longue durée en magasin .

En France les préservatifs sont soumis à une norme intitulée NFS 90.032 ( depuis le 23.11.87 ) . Cette norme fixe leurs tailles et leurs types de surfaces , précise des volumes , des pressions d'éclatement , prévoit des essais afin de vérifier l'absence de trous et de zones poreuses , contrôle la stabilité des couleurs et enfin définit les conditions d'étiquetage et d'emballage .

Cette norme est obligatoire , et toute vente de préservatifs sans cette norme est illégale .

Voici quelques précisions concernant les tests appliqués aux préservatifs :

#### *Les dimensions*

Une seule en France , à la différence de certains pays étrangers

Longueur	160 mm	}	Classe 1	150 mm	}	Classe 2
Largeur	52 mm			48 mm		

#### *Test d'éclatement*

Il consiste à gonfler une longueur constante du préservatif avec de l'air , et à enregistrer le volume et la pression au moment de l'éclatement

### *Essais de traction*

Il détermine en % l'allongement jusqu'au point de rupture

### *Test de porosité*

Il repose sur la mesure de la conductivité. Le condom est rempli d'une solution saline qui conduit l'électricité et plongé dans un bain du même électrolyte . Pour être jugé étanche le condom ne doit pas laisser passer le courant .

### *La résistance au stockage*

Elle se fait sur des échantillons vieillis sept jours à 70° C et soumis à l'essai d'éclatement .

### *Les conditions d'emballage*

Les emballages doivent être unitaires , étanches et opaques .

## **- 2.3 - Les principaux préservatifs**

Ils sont classés dans la rubrique " matériel médico-chirurgical " et ne sont pas inscrits au cahier des charges de la sécurité sociale .

On trouve en pharmacie :

DUREX<sup>R</sup>, DUO<sup>R</sup>, FAIR PLAY<sup>R</sup>, MANIX<sup>R</sup>, PROPHYLTEX<sup>R</sup>, OLLA<sup>R</sup>  
LAITEX<sup>R</sup>, PHARMATEX<sup>R</sup>, SUPRATEX<sup>R</sup>.

En grandes surfaces , les plus connus sont :

CROIX BLEUE<sup>R</sup>, DURAPAC<sup>R</sup>, HANSAPLAST<sup>R</sup>, SEDASTERIL<sup>R</sup>,  
PRE PHARMA<sup>R</sup>, PH CONSEIL<sup>R</sup>.

#### - 2.4 - Les conseils du pharmacien

Le préservatif est à utiliser chaque fois qu'il y a un rapport sexuel . Il n'y a pas de périodes " sûres " en ce qui concerne la transmission des MST .

Il doit être mis dès le début des rapports en évitant les coups d'ongles .

Il doit être déroulé entièrement sur le pénis en laissant un espace s'il n'est pas muni d'un réservoir .

Si l'on désire lubrifier le préservatif ( la plupart le sont déjà ) , ne pas utiliser de produits à base de pétrole , d'huile ou de graisse végétale . Utiliser uniquement des gels à base d'eau .

Après l'éjaculation , l'homme doit se retirer en serrant la base du préservatif ( afin de ne pas le perdre et de ne pas laisser échapper de sperme ) .

Ne pas utiliser le préservatif plus d'une fois et le jeter d'une manière sûre : Le préservatif NE SE LAVE PAS !!!

Conserver les préservatifs neufs dans un endroit sec et de préférence frais car la chaleur peut les endommager ( il faut éviter les poches , le portefeuille , et la boîte à gants de la voiture !!! ) .

Ne pas sortir le préservatif à l'avance car l'ozone risque d'endommager le latex .

D'autre part , il est inutile de mettre deux préservatifs l'un sur l'autre , les frottements risqueraient en effet de provoquer des déchirures dans le latex .

Il existe chez Pharmatex , pour plus de sécurité , des préservatifs enduits de crème spermicide à base de chlorure de benzalkonium .

### *Conclusion*

L'indice de Pearl serait inférieur à 3 pour une utilisation correcte du préservatif ce qui rend cette méthode contraceptive assez fiable . Sa nocivité est nulle et il protège en principe contre la transmission des MST , en particulier du tant redouté SIDA .

*En principe* car depuis l'augmentation de ces ventes , le préservatif a fait l'objet de nombreuses études et enquêtes afin de contrôler sa porosité et sa solidité : enquête comparative de la revue " 50 millions de consommateurs " de décembre 1988 . (42)

Sur 41 préservatifs testés :

- \* 2 étaient très bons
- \* 4 " bons
- \* 5 " assez bons
- \* 2 " acceptables

les 28 restants devraient être retirés de la vente .

Ce qu'ils en pensaient : (98) (31)

*La Marquise de Sévigné ( 1626-1696 ) dans une lettre à sa fille , la comtesse de Grignan : " Une cuirasse contre le plaisir , une toile d'araignée contre le danger "*

*Casanova ( 1725-1792 ) : " Il y a dix mois , j'aurais appelé cela une invention du diable , mais j'estime aujourd'hui que son inventeur devait être un homme de bien "*

*Gustave Flaubert , dans une lettre du 18 janvier 1854 adressée à Louise Collet : " On donne dans les bordels des capotes anglaises pour ne point attraper la vérole au contact des vagins pestiférés . Ayons toujours à l'intérieur une vaste capote anglaise afin de ménager la santé de notre âme parmi les immondices où elle se plonge . On jouit moins , c'est vrai et quelques fois la précaution se déchire " .*

*Guy de Maupassant : " Un gâcheur de plaisir " .*

- 3 - La vasectomie (53) (52) (60) (77) (63) (19)

Utilisée dans un but contraceptif , elle est à mettre à part car il s'agit plus d'une stérilisation que d'une vraie méthode de contraception .

Très populaire dans certains pays ( Inde, Chine, USA ) la vasectomie consiste , après incision de la partie haute du scrotum , à sectionner et à ligaturer les canaux déférents , en vue d'empêcher les spermatozoïdes de venir se mélanger avec le liquide séminal au moment de l'éjaculation .

En France la vasectomie n'est pas autorisée officiellement puisqu'il n'existe aucun texte législatif. Les chirurgiens qui la pratiquent , cependant , bénéficient d'une large tolérance de la part des magistrats .

C'est une intervention chirurgicale *simple* pratiquée sous anesthésie locale par microchirurgie ( les complications graves sont limitées au choc dû à l'injection d'un anesthésique local ) .

*Efficace* dans 100 % des cas après un délai de 15 jours à 2 mois . Mais des spermatogrammes de contrôle sont indispensables en raison des risques de reperméabilisation spontanée .

De plus , la physiologie de l'acte sexuel n'est pas modifiée .  
Les spermatozoïdes continuent d'être fabriqués normalement mais  
ils s'accumulent en amont du blocage déférentiel et sont ensuite  
résorbés sur place . On ne constate pas de baisse significative  
des taux de testostérone , de la LH , et de la FSH .

Mais la vasectomie a contre elle un inconvénient majeur  
*Elle est irréversible .*

Après vasectomie si le succès de la reperméation  
a vu ses chances fortement augmentées grâce à la microchirurgie,  
( jusqu'a 90 % dans certaines statistiques ) , le taux de gros-  
sesse reste faible ( 40 % de grossesses maximun dans les meil-  
leures statistiques ) .

En outre , plus on s'éloigne de la date de vasectomie , plus  
les chances de récupération de la fertilité deviennent faibles .

Cette discordance s'explique probablement par l'altération  
définitive des fonctions épидидymaires ( défaut de maturation  
des spermatozoïdes ) , et surtout par l'apparition d'anticorps  
anti-spermatozoïdes qui se développent chez près de 60 % des  
patients opérés .

Cette immunisation est la conséquence probable de l'hyperpression intratesticulaire consécutive au maintien de la spermatogénèse après obturation des canaux déférents permettant le contact entre les spermatozoïdes et les cellules immuno-compétentes après rupture de la barrière sang - testicule .

Fait important, le taux élevé d'anticorps anti-spermatozoïdes est corrélé de manière assez significative avec l'infertilité , mais le rôle pathologique des ces anticorps est mal connu .

La vasectomie est une méthode efficace , sans effets secondaires importants décelables actuellement chez l'homme . Elle s'adresse à des hommes de plus de 35 ans , qui ont déjà 2 ou 3 enfants et qui ne souhaitent plus en avoir .

Le problème principal qui en limite l'usage est bien évidemment l'irréversibilité , ce qui justifie la conservation systématique du sperme avant l'intervention .

( ce sperme est conservé à  $-196^{\circ}$  après avoir été mélangé à un milieu cryo-protecteur ) .

- 4 - L'occlusion différentielle (101) (63)

- 4.1 - Techniques percutanées non chirurgicales

En 1972 Coffey , Freeman ainsi que d'autres chercheurs ont injecté une série de substances chimiques à action sclérosante , à l'intérieur des canaux déférents chez diverses espèces animales .

Plus tard , un mélange constitué de 90 % d'éthanol et de 3.6 % de formaldéhyde a été réalisé et injecté à 10 volontaires . L'activité occlusive déférentielle était moyenne , d'où Davis eût l'idée d'améliorer cette technique en injectant une petite quantité du mélange éthanol - formaldéhyde directement à l'intérieur des canaux déférents au moyen d'un grand nombre de sites d'injection par la voie percutanée .

Les premiers résultats montrent qu'environ 75 % des hommes développent une occlusion déférentielle avec azoospermie consécutive .

La technique a été ultérieurement raffinée dans le but d'augmenter l'efficacité de la méthode. Peu d'effets secondaires ont été rapportés en dehors d'une hémospemie notée au niveau de l'éjaculat de la première ou des deux premières éjaculations après l'injection .

L'hemospermie est une éjaculation de sperme teintée de sang ,  
témoin de l'inflammation de la prostate .

Divers chercheurs ont étudié une technique d'occlusion  
déférentielle utilisant *l'électrocautère* . Une électrode bipo-  
laire est insérée directement par la voie transcutanée , sous  
anesthésie locale, et on fait alors passer un courant électrique  
déterminé . En six semaines , le canal cautérisé développe une  
fibrose extensive et une occlusion .

La simplicité de cette méthode a été mise en évidence  
au cours des premières études cliniques , ainsi que son grand  
pouvoir d'occlusion et l'absence de complication .

Des essais cliniques plus étendus ont été entrepris .

#### - 4.2 - Dispositif réversible

Le caractère irréversible de la vasectomie a incité  
les chercheurs à tenter de mettre au point divers dispositifs  
qui seraient capables d'interrompre très efficacement le flux  
spermatique mais de manière aisément réversible .

Ceci a conduit à la mise au point et à l'implantation de divers dispositifs chez des volontaires :

- Fils de silicone ou de nylon
- Valve capable de laisser passer ou de couper le passage
- Valve tubulaire de type shunt
- Microdisques
- Polymères et fils de métal ( surtout Cuivre ) .

La présence d'un corps étranger dans le canal déférent, selon le matériau utilisé peut être nocif pour la mobilité et pour la fonction des spermatozoïdes , entraînant leur décapacitation . Actuellement aucune méthode d'occlusion différentielle réversible ne s'est révélée satisfaisante . Des problèmes se sont posés , dûs à :

- l'étroitesse de la lumière du canal
- la forte contractibilité de la paroi musculaire du canal qui entraîne un déplacement du dispositif
- la tendance de l'épithélium déférentiel à se régénérer , ce qui entraîne l'apparition de fistules spontanées , avec pour conséquences un contournement de l'obstruction .
- d'autres difficultés d'ordre technique .

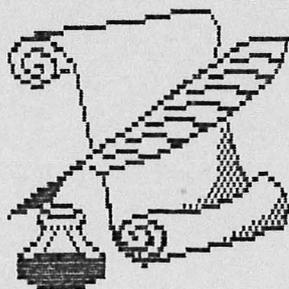
Une technique mérite d'être citée car elle semble plus prometteuse et a atteint le stade du développement clinique chez l'homme .

Elle utilise un bouchon double de polymères , connecté au moyen d'une suture de polymères non bio-dégradables . Il est implanté à l'intérieur de la lumière déférentielle grâce à 2 injections à l'aiguille dans le canal déférent .

La boucle de suture est laissée à l'extérieur du canal , afin de faciliter l'ablation ultérieures'il existe le désir de rétablir le flux spermatique .

# CHAPITRE

# V



## METHODES INHIBANT LE POUVOIR FECONDANT DES SPERMATOZOIDES

### LES SPERMICIDES (2) (3) (101)

Ils se situent à la frontière de la contraception masculine même si la responsabilité et les éventuels désagréments qui en résultent, incombent exclusivement à la partenaire.

Cependant ils concernent l'homme , car :

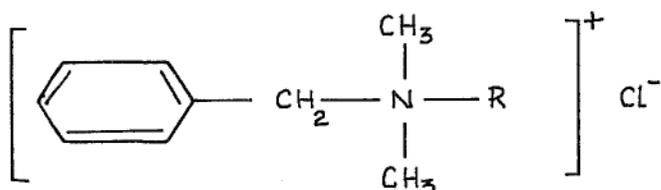
- bien informé et coopérant, il pourra aider sa partenaire à bien utiliser le produit ,
- le produit doit être toléré par le pénis .  
( c'est le cas le plus général ) .

Leur action est due aux tensio-actifs qu'ils contiennent et qui altèrent la structure membranaire des spermatozoïdes et inhibent les activités enzymatiques, aussi bien de la pièce intermédiaire ( perturbant le métabolisme énergétique ), que de l'acrosome , empêchant la pénétration dans l'ovocyte .

Généralement le spermicide peut être utilisé seul ou en plus du préservatif masculin , du diaphragme ou du retrait ,

- 1 - Le chlorure de Benzalkonium ( CdB )

( Chlorure d'Alkyl Benzyl Dimethyl Ammonium )



Le CdB est inscrit au codex 1972 . Il est constitué par un mélange de divers chlorures d'alkyl benzyl dimethylammonium . R = radical alkyl dérivant d'un acide gras

R varie de C<sub>8</sub> H<sub>17</sub> à C<sub>18</sub> H<sub>37</sub>

Il exerce une action inhibitrice et destructrice sur les spermatozoïdes en provoquant un gonflement au niveau de la membrane de la tête , ce qui amène la rupture de celle-ci en moins de 10 secondes .

Il possède de plus , une activité dénaturante sur certains enzymes glycolytiques et respiratoires du spermatozoïde (perturbation de sa mobilité) ainsi que sur l'acrosine , rendant improbable toute pénétration du spermatozoïde dans l'ovule .

Le chlorure de benzalkonium est largement utilisé dans les spermicides , on le trouve dans :

a Alpagelle<sup>R</sup>

crème avec applicateur	}	0.90 g de CdB pour 100 g
crème sans applicateur		
crème unitaire , boîte de 6 doses		

Les excipients sont dans une phase aqueuse , il n'y a donc pas de risque de détérioration du latex des préservatifs .

- <> Durée de protection immédiate : 12 Heures
- <> Pas de renouvellement nécessaire , même en cas de rapports successifs
- <> Les irrigations intravaginales peuvent être faites environ 1 heure après le rapport .

b Chlorure de benzalkonium Theramex<sup>R</sup> ( CdB )

boîte de 20 ovules                      0.0189 g / ovule

- <> Durée de protection : 4 heures au moins après la fusion de l'ovule ( 5 minutes ) .  
L'ovule sera introduit en position allongée .
- <> Les irrigations intravaginales peuvent être faites environ 2 heures après le rapport .

c  $\ddagger$  Comprimés Gynécologiques Pharmatex<sup>R</sup>

Boîte de 12 cprs dosé à 25 mg de CdB

- <> Durée de protection : 3 heures au moins après la dissolution complète du comprimé ( 10 minutes )
- <> En cas de rapports multiples remettre un comprimé
- <> Irrigation vaginale au bout de 2 heures

d  $\ddagger$  Crème Pharmatex<sup>R</sup>

tube de 72 g  
boîte de 6 unidoses de 4.5 g

	1.20 g pour 100 g
--	-------------------

- <> Durée de protection immédiate : 10 Heures
- <> En cas de rapport multiples , remettre une Unidose ou de la crème .

crème Pharmatex + préservatif enduit de chlorure de benzalkonium , dosé à 0.90 g pour 100 g .

e  $\ddagger$  Ovules Pharmatex<sup>R</sup>

boîte de 10  
boîte de 20

	0.0189 g / ovule
--	------------------

En fondant l'ovule recouvre la cavité vaginale d'un film protecteur qui , par sa viscosité ralenti la nage

des spermatozoïdes , puis le principe actif agit comme précédemment en détruisant le flagelle puis la tête

<> Durée de protection : 4 Heures après la fusion de l'ovule ( environ 5 mn )

<> Les irrigations intravaginales peuvent être faites environ 2 heures après le rapport .

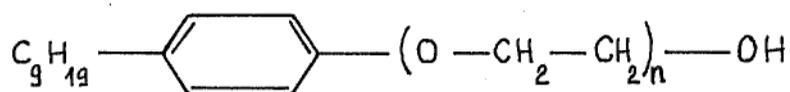
f Tampon Pharmatex<sup>R</sup> (86)

tampon contraceptif imprégné de 5 g de crème dosée à 0.06 g de CdB

<> Durée de protection immédiate : 24 Heures

<> Le tampon n'a pas besoin d'être changé si plusieurs rapports se succèdent .

- 2 - Le Nonoxynol 9



( Paranonyl-phenoxy-polyethoxy-ethanol )

C'est un spermicide par son action létale sur les spermatozoïdes et par la destabilisation physicochimique qu'il entraîne .

Les irrigations intra-vaginales pourront avoir lieu environ 6 à 8 heures après le rapport .

a Patentex<sup>R</sup>

Ovule moussant contenant 0.075 g de Nonoxynol 9

<> Durée de protection , après 10 minutes : 2 Heures

<> l'ovule doit être remplacé . avant chaque rapport

b Semicid<sup>R</sup>

ovules contenant 0.10 g de Nonoxynol 9

<> Durée d'action : 2 Heures

<> En cas de rapports multiples remettre un ovule  
en respectant le délai de 10 minutes .

- 3 - Autres : On citera également

a Génocrem<sup>R</sup>

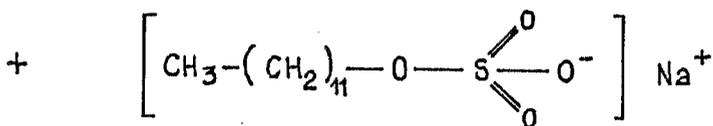
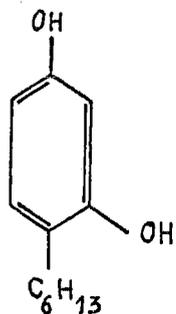
( Hexyl resorcinol + lauryl sulfate de Na )

crème spermicide à ph neutre , utilisée seule ou  
adjuvant d'un obturateur vaginal .

Convient aux femmes ayant des sécrétions insuffisantes

<> Durée de protection : 4 Heures

<> Les irrigations intravaginales peuvent être  
faites environ 8 heures après le rapport .

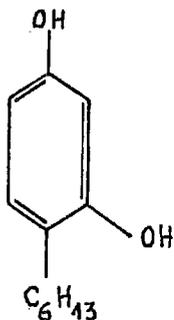


Hexyl resorcinol

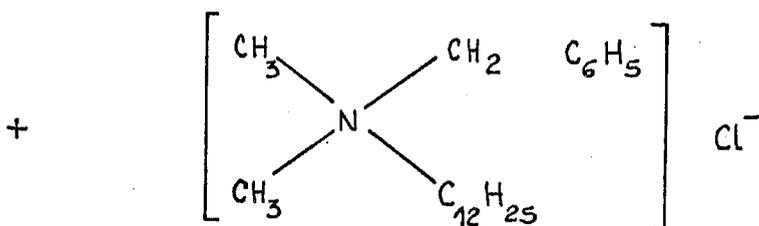
Lauryl sulfate de Na

( Polyphenol antiseptique )

( Tensioactif anionique )



GENOCREM<sup>R</sup>

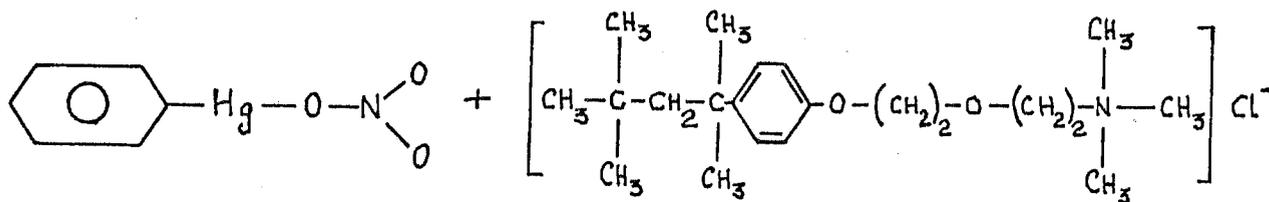


Hexyl resorcinol

Benzododecinium

( Tensio actif cationique )

GENOLA<sup>R</sup>



Phenyl mercure

Benzethonium

( composé mercuriel antiseptique )

( Tensio actif cationique )

Ta - Ro - Cap<sup>R</sup>

b Génola<sup>®</sup>

( Hexyl resorcinol + benzododecinium )

Gel spermicide à ph acide

Convient aux femmes ayant des sécrétions normales

<> Durée de protection : 4 Heures

<> Les irrigations intravaginales peuvent être faites environ 8 heures après le rapport .

c Ta-Ro-CAP<sup>®</sup>

Ce sont des caps solubles , à base de phényl-mercure et de benzethonium .

<> Durée de protection après 5 mn : 2 à 3 Heures

<> Les irrigations intravaginales peuvent être faites environ 3 heures après le rapport .

**En conclusion :** L'indice de Pearl devrait être inférieur à 1 dans le cas d'une utilisation correcte ( sauf pour Ta-Ro-CAP où il est de 4.7 ) mais le pourcentage d'échec est élevé par :

- non respect des temps , avant et après
- oubli de replacer un ovule en cas de rapports multiples
- une courte durée d'action
- l'utilisation de savons

De plus la production journalière de liquide vaginal et cervical a un effet diluant .

Ces spermicides doivent être placés au fond du vagin en position couchée .

Pour les personnes utilisant ce type de contraception l'utilisation du spermicide doit se faire quelle que soit la période du cycle de la femme .

Dans le cas de la survenue ou de l'aggravation de lésion génitale , il faut interrompre l'emploi du spermicide .

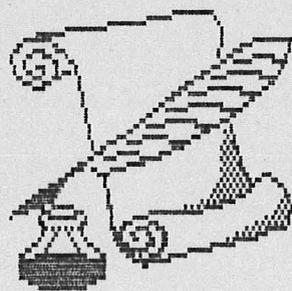
Dans le cas d'un traitement local par voie vaginale il faut attendre jusqu'à la fin de ce traitement pour commencer une contraception par les spermicides , leur efficacité pouvant être annulée .

Il faut proscrire les injections vaginales et l'utilisation locale de savons avant et après le rapport car même à l'état de traces il peuvent annihiler le principe actif .

Après les rapports , une toilette externe à l'eau est possible , une irrigation vaginale sera possible , 1 à 8 heures après le rapport suivant le spermicide utilisé .

Attention à l'eau de mer ou de piscine puisqu'elle risque de diluer les spermicides à longue durée d'action .

# CHAPITRE VI



## APPROCHES IMMUNOLOGIQUES DU CONTROLE DE LA FERTILITE

L'immunisation active ou passive contre un composant du système de reproduction mâle telles que les gonadotrophines et le sperme a donné lieu à de nombreux travaux .

### - 1 - Immunisation contre les gonadotrophines (38)

#### A Anticorps anti-GnRH

( voir Chapitre I , 2.2 )

#### B Anticorps anti-FSH

##### b.1 *Immunisation active* (84)

Elle est obtenue en injectant à celui-ci la sous unité B de sa propre FSH ou d'une fsh étrangère , mais elle entraîne une gradation de la fonction testiculaire .

## b.2 *Immunisation passive*

Moudgal et ses collaborateurs en 1981 , injectèrent à des singes mâles 1 ml de sérum anti FSH homologué , toutes les 48 heures pendant une période de 240 jours , afin de neutraliser sélectivement la FSH circulante .

Cette expérience a été faite par Moudgal et ses collaborateurs en 1981 sur des singes : Ils notèrent :

- ° Une oligo astheno teratospermie après 100 jours
- ° Une absence de fécondation
- ° Les taux de LH et de FSH ne varient pas
- ° Les effets étaient réversibles . Restauration de la fécondité coïncidant à la fin du traitement .

## C Anticorps anti LH

L'immunisation active ou passive contre la LH provoque un dysfonctionnement des cellules de Leydig du rat mâle ce qui induit une diminution de la testostérone et un blocage de la spermiogénèse . (50)

## - 2 - Immunisation contre le sperme

### Les anticorps antispermatozoïdes (101)

Ils peuvent être mis en évidence dans le sérum de femmes et d'hommes . De plus ils peuvent être retrouvés chez la plupart des hommes vasectomisés .

On connaît en pathologie certaines oligo asthenospermies responsables de stérilités masculines et consécutives à une " fracture " du testicule avec effraction de l'albuginée, ce qui entraîne une autosensibilisation au sperme et au tissu testiculaire .

Ces anticorps peuvent être une cause de stérilité en interférant d'une manière ou d'une autre avec la mobilité et/ou la fonction des spermatozoïdes .

Au cours de ces 10 dernières années , divers antigènes spermatiques ont été isolés et caractérisés en particulier le LDH-C4 ( deshydrogénase lactique ) qui semble exister chez différentes espèces .

Il s'agit d'anticorps dirigés contre la deshydrogénase lactique qui réagissent avec les cellules spermatiques intacts entraînant une diminution du pouvoir fécondant et une stérilité s'ils sont injectés à des femelles .

#### Conclusion

Ces méthodes immunologiques paraissent difficilement applicables chez l'homme et nécessitent de nombreuses années de recherches et d'études cliniques , car :

- # - La réponse immunitaire est difficile à maîtriser et de plus la question de la réversibilité de l'état d'infertilité consécutif à une immunisation réussie demande une solution .

- # - Cette technique demande l'emploi d'adjuvants puissants et dangereux

- # - Il existe une variation individuelle de la réponse immunitaire

- # - L'immunisation n'est pas toujours immédiate

### - 3 - Vaccin contraceptif

La revue " Nature " (oct 88 ) révèle qu'un vaccin contraceptif pour hommes et femmes pourrait être commercialisé prochainement . Ce vaccin est le fruit d'un travail d'une équipe de chercheurs américains dirigée par le Professeur Primakoff , il a pour but de rendre les spermatozoïdes incapables de pénétrer dans l'ovocyte et donc de le féconder . (5) (85)

Cette étape nécessaire à la fécondation est liée à la reconnaissance par les spermatozoïdes des sites de réception présents sur l'enveloppe de l'ovocyte .

Ces récepteurs sont des protéines spécifiques d'une autre protéine présente à la surface des spermatozoïdes et appelés Ph 20 chez le cobaye .

Si on réussit à bloquer le Ph 20 , on obtient une contraception efficace à 100 % .

Paul Primakoff a injecté à des mâles et des femelles cobayes des doses purifiées de Ph 20 entraînant une immunisation contre cette molécule , grâce à des antigènes antispermatiques , et une disparition totale de la fertilité , aussi bien femelle que mâle , sans effet secondaire .

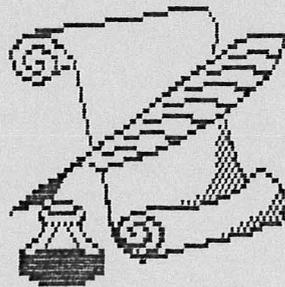
A terme les expériences montrent que la fertilité redevient normale après quelque semaines .

Un analogue du PH 20 efficace sur les spermatozoïdes humains permettrait la réalisation du : " *vaccin anti-conceptionnel* " .

Des questions restent à poser :

- \* Combien de temps faut-il pour une efficacité à 100 % ?
- \* Quelle est la durée de cette efficacité ?
- \* Chez l'homme la réversibilité est-elle totale ?
- \* L'efficacité est-elle reproductible d'un homme à l'autre ?
- \* Peut-il y avoir des risques pour la descendance ?
- \* L'innocuité à long terme est-elle garantie ?

# CHAPITRE VII



## ENQUETE

*Afin d'illustrer les chapitres précédents j'ai réalisé une enquête sur le sujet de la contraception masculine vue au travers de la " pilule pour homme " auprès de personnes d'âges , de professions , et de situations familiales aussi hétérogènes que possible .*

*Vous trouverez dans les pages suivantes les résultats de cette enquête et l'avis général des 362 personnes ayant répondu à mon questionnaire , ce dont je les remercie .*

ENQUETE

Afin de compléter le dossier sur la contraception masculine servant de support à ma thèse de fin d'étude de Pharmacie Je vous remercie de bien vouloir répondre au questionnaire qui vous est proposé ci-dessous.

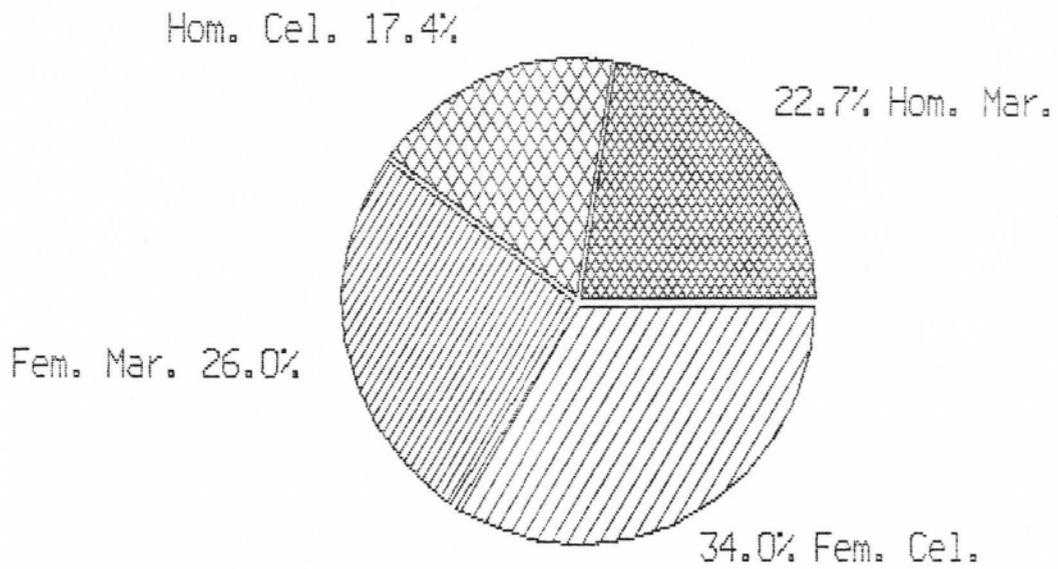
HOMME	<input type="checkbox"/>	18-25 ANS	<input type="checkbox"/>	AGRICULTEUR	<input type="checkbox"/>
FEMME	<input type="checkbox"/>	26-35 ANS	<input type="checkbox"/>	COMMERCANT	<input type="checkbox"/>
		36-45 ANS	<input type="checkbox"/>	ARTISAN	<input type="checkbox"/>
CELIBATAIRE	<input type="checkbox"/>	46-55 ANS	<input type="checkbox"/>	CADRE SUPERIEUR	<input type="checkbox"/>
MARIE(E)	<input type="checkbox"/>	+de 55 ANS	<input type="checkbox"/>	EMPLOYE	<input type="checkbox"/>
				AUTRE .....	

Face au problème de la contraception masculine vous vous sentez	concerné(e)	<input type="checkbox"/>
	peu concerné(e)	<input type="checkbox"/>
	indifférent(e)	<input type="checkbox"/>
Pour l'homme vous considérez que la contraception c'est	normal	<input type="checkbox"/>
	dégradant	<input type="checkbox"/>
	un honneur	<input type="checkbox"/>
Pour l'égalité entre hommes et femmes vous pensez que la contraception masculine peut être	positive	<input type="checkbox"/>
	négative	<input type="checkbox"/>
	sans effet	<input type="checkbox"/>
Souhaitez-vous que la "pilule" pour homme soit un jour l'égale de celle pour femme	oui	<input type="checkbox"/>
	non	<input type="checkbox"/>
	sans opinion	<input type="checkbox"/>
Dans votre couple seriez-vous d'accord pour que l'homme soit responsable de la contraception	oui	<input type="checkbox"/>
	non	<input type="checkbox"/>
	sans opinion	<input type="checkbox"/>
Parler de la contraception masculine en 1988 c'est	d'actualité	<input type="checkbox"/>
	utopique	<input type="checkbox"/>
	dépassé	<input type="checkbox"/>
	sans intérêt	<input type="checkbox"/>
A priori la contraception masculine vous êtes	pour	<input type="checkbox"/>
	contre	<input type="checkbox"/>
	sans opinion	<input type="checkbox"/>

Question réservée aux femmes

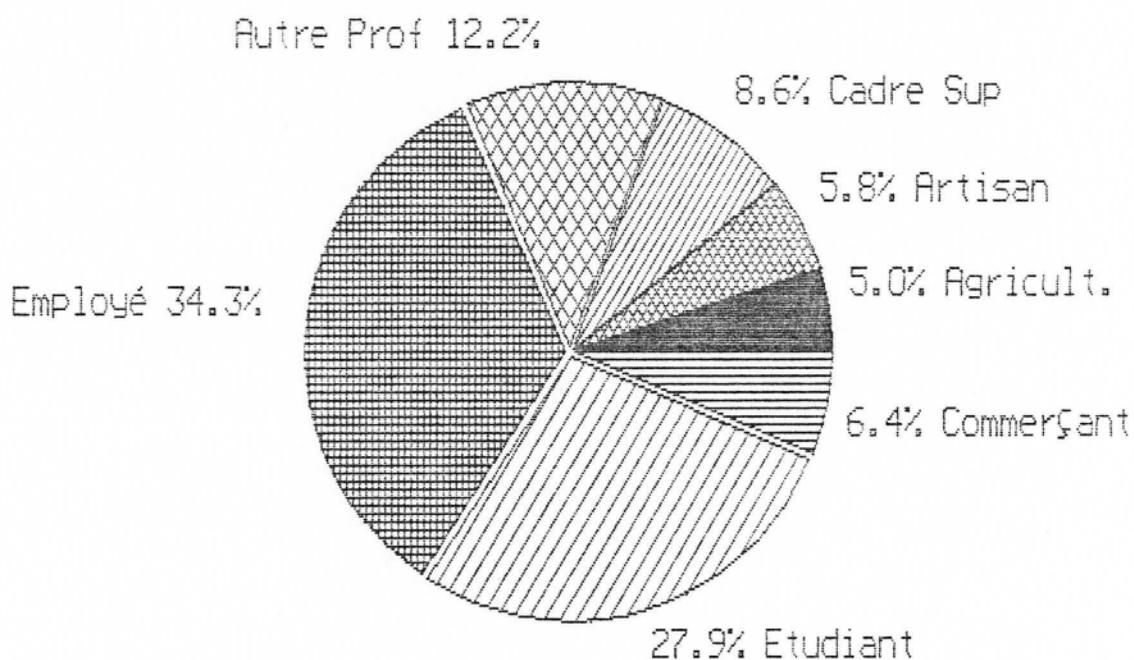
Dans le cas d'une pilule pour homme dont l'efficacité serait égale à celle pour femme ,votre partenaire décide que c'est lui qui la prend . Vous êtes	confiante	<input type="checkbox"/>
	méfiant	<input type="checkbox"/>
	contre	<input type="checkbox"/>
	satisfaite	<input type="checkbox"/>

ECHANTILLONAGE DE L'ENQUETE  
Répartition  
Hommes / Femmes  
Marié(e)s / Célibataires



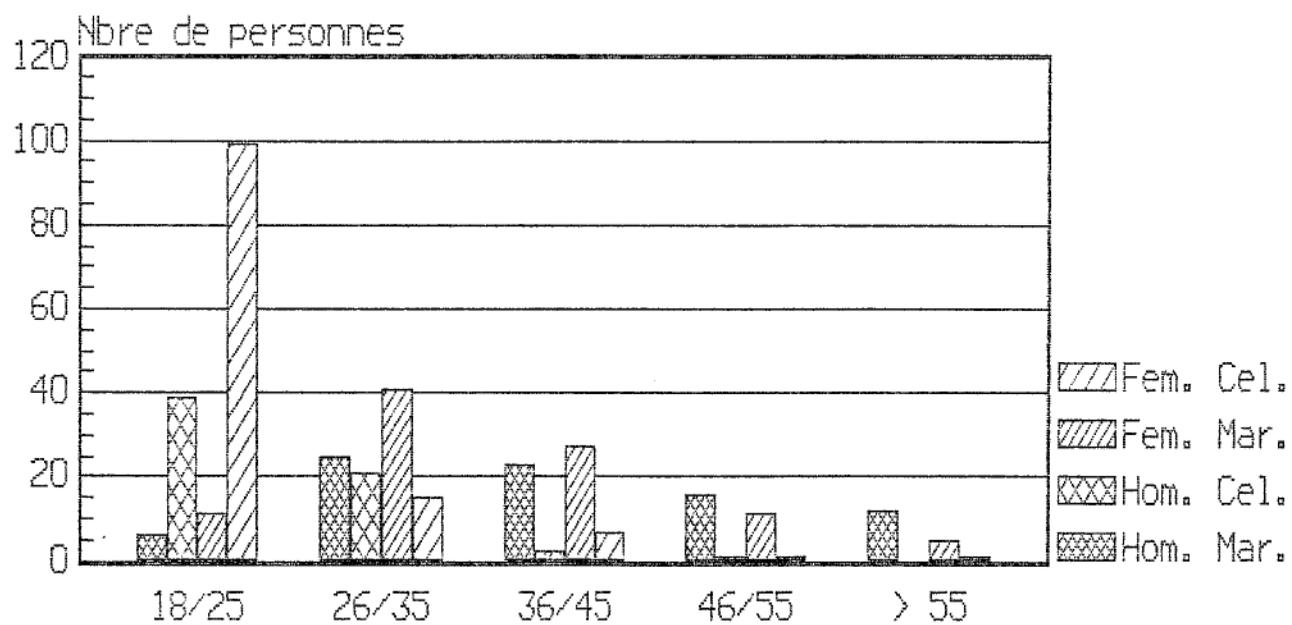
TOTAL DE L'ECHANTILLON : 362 Personnes  
Hommes : 145 Femmes : 217

ECHANTILLONAGE DE L'ENQUETE  
Répartition par profession



TOTAL DE L'ECHANTILLON : 362 Personnes

ECHANTILLONAGE DE L'ENQUETE  
Répartition par tranche d'âge



TOTAL DE L'ECHANTILLON : 362 Personnes

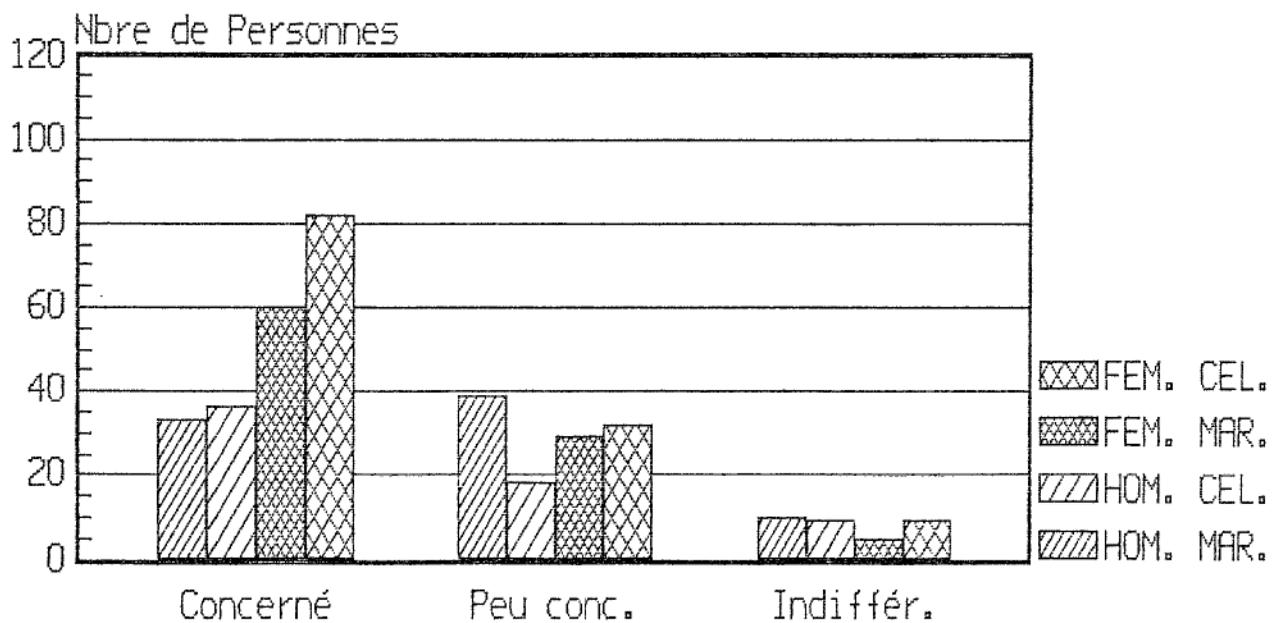
QUESTION N° 1 : Face au problème de la contraception

vous sentez-vous :

Concerné(e)	211
Peu concerné(e)	118
Indifférent(e)	33
<i>TOTAL des Réponses</i>	<i>362</i>

58 % des personnes interrogées se sentent concernées par le problème de la contraception masculine mais on constate que les femmes célibataires ont le sujet très à coeur .

HISTOGRAMME DE LA QUESTION 1  
D'après les critères significatifs

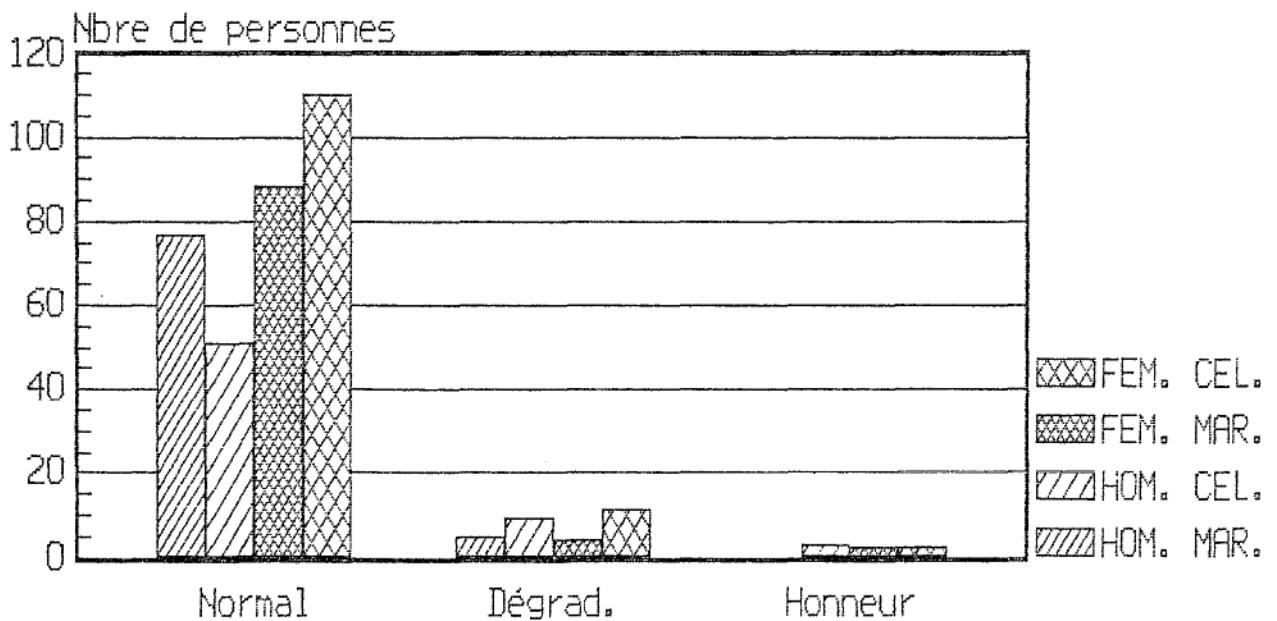


QUESTION N° 2 : Pour l'homme vous considérez que la  
contraception c'est :

Normal	326
Dégradant	29
Un honneur	7
<i>TOTAL des Réponses</i>	
	362

La contraception masculine est considérée comme normale  
par la quasi majorité des personnes interrogées ( 90 % )

HISTOGRAMME DE LA QUESTION 2  
D'après les critères significatifs



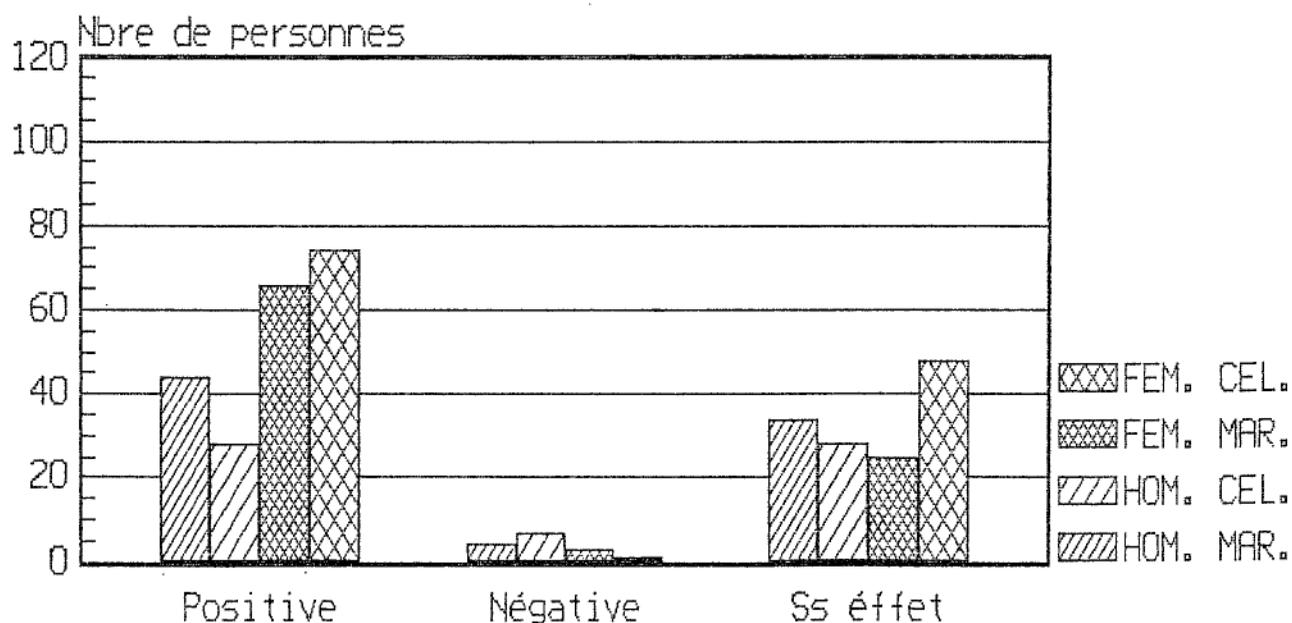
QUESTION N° 3 : Pour l'égalité entre hommes et femmes  
vous pensez que la contraception masculine peut être :

Positive	212
Négative	15
Sans effet	135
<i>TOTAL des Réponses</i>	
	362

La contraception masculine favorise l'égalité entre hommes et femmes pour 59 % des personnes interrogées mais reste sans effet pour 36 % .

### HISTOGRAMME DE LA QUESTION 3

D'après les critères significatifs

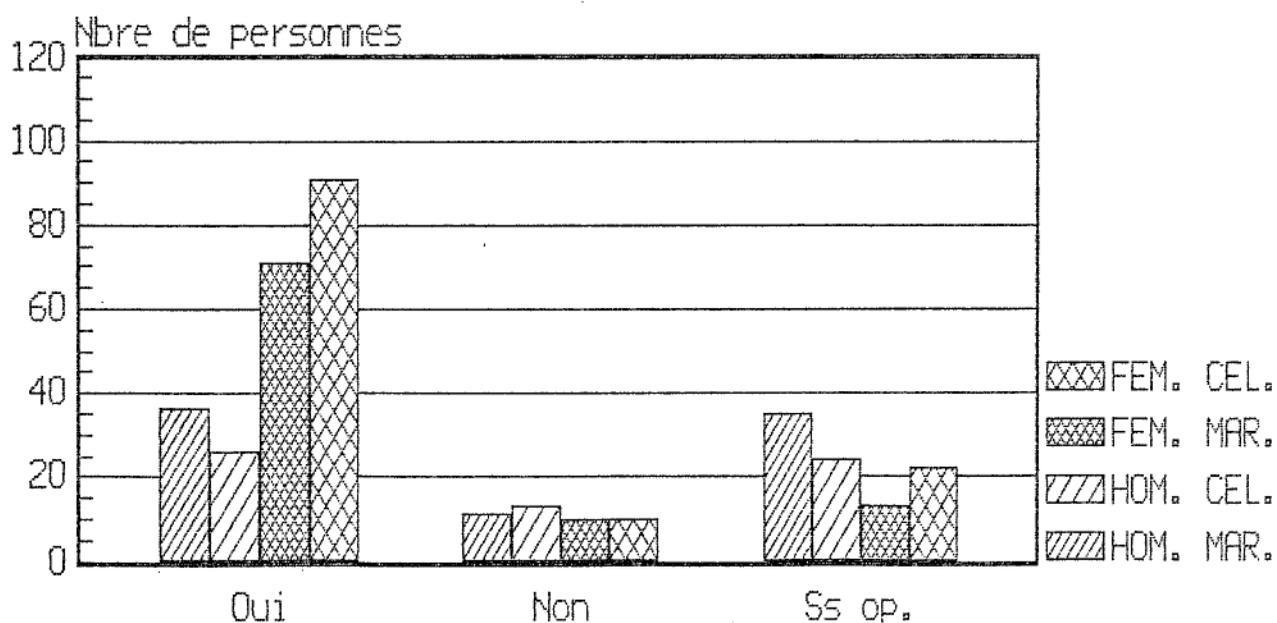


QUESTION N° 4 : Souhaitez-vous que la pilule pour homme soit un jour l'égale de celle pour femme :

Oui	224
Non	44
Sans opinion	94
<i>TOTAL des Réponses</i>	
	362

La contraception masculine l'égale de la contraception féminine , Oui pour 62 % des personnes interrogées mais 26 % ne se prononcent pas .

HISTOGRAMME DE LA QUESTION 4  
D'après les critères significatifs



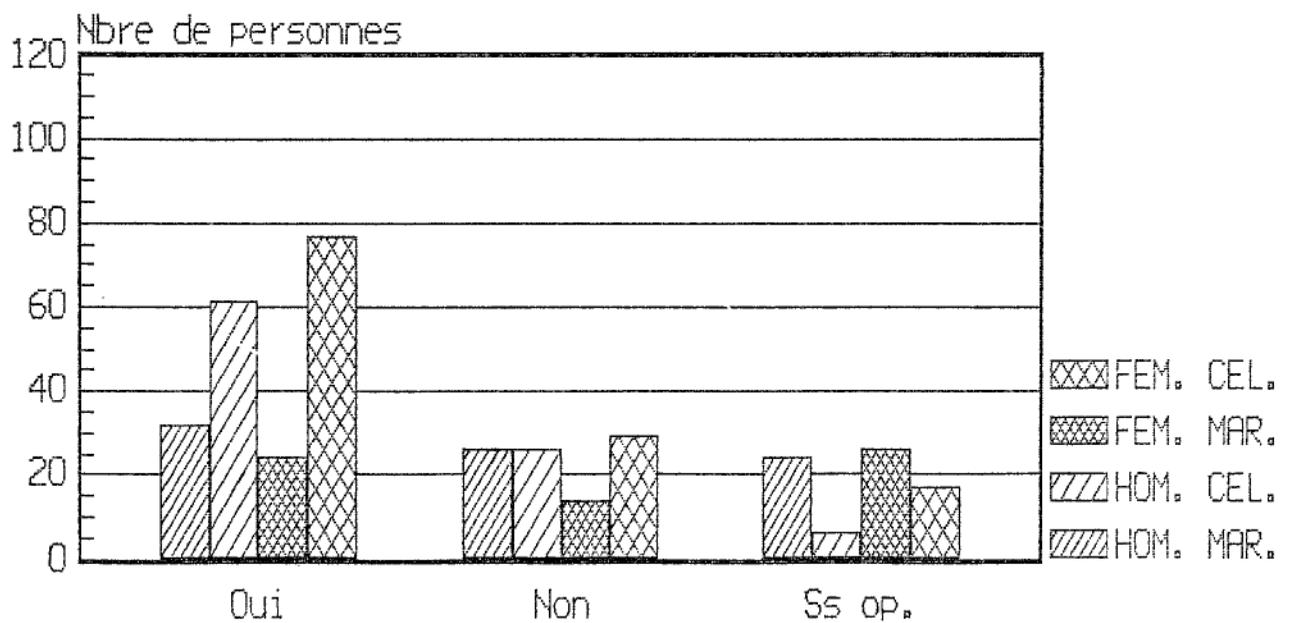
QUESTION N° 5 : Dans votre couple seriez-vous d'accord pour que l'homme soit responsable de la contraception :

Oui	194
Non	95
Sans opinion	73
<i>TOTAL des Réponses</i>	
	362

Les hommes et femmes célibataires majoritairement d'accord pour que l'homme soit responsable de la contraception mais 46 % des personnes interrogées sont contre ou sans opinion

### HISTOGRAMME DE LA QUESTION 5

D'après les critères significatifs

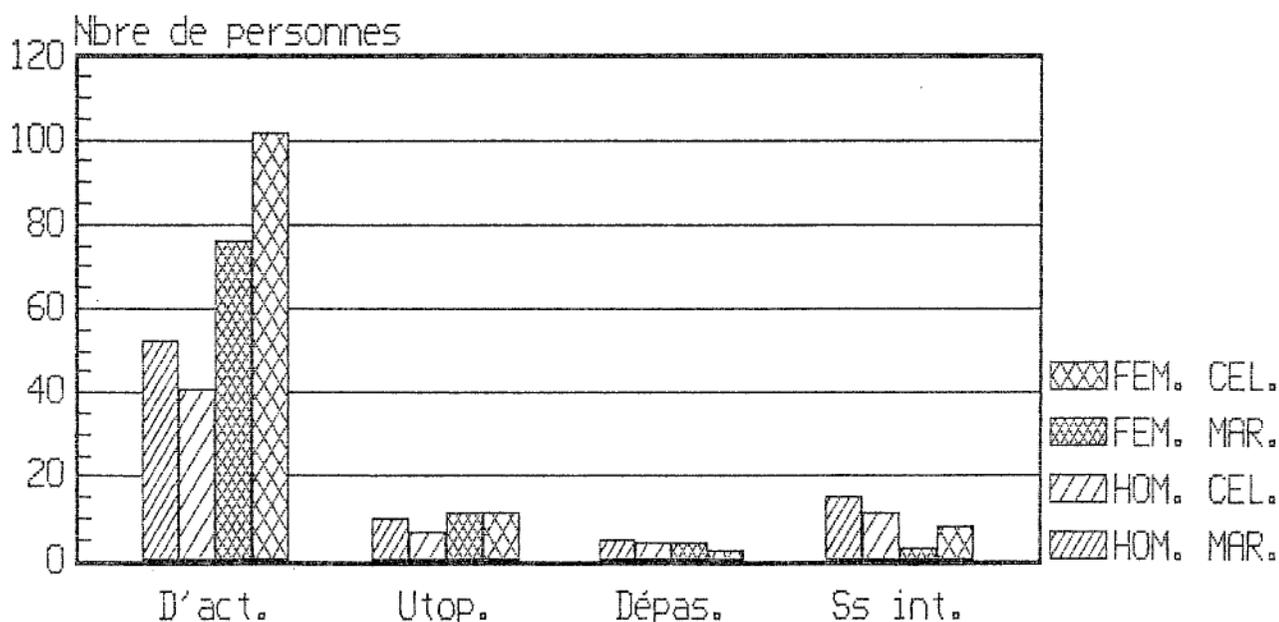


QUESTION N° 6 : Parler de la contraception masculine en  
1989 c'est

D'actualité	271
Utopique	39
Dépassé	15
Sans intérêt	37
<i>TOTAL des Réponses</i>	
	362

Trois personnes sur quatre pensent que la contraception masculine est un sujet d'actualité et digne d'intérêt en 1989 .

HISTOGRAMME DE LA QUESTION 6  
D'après les critères significatifs

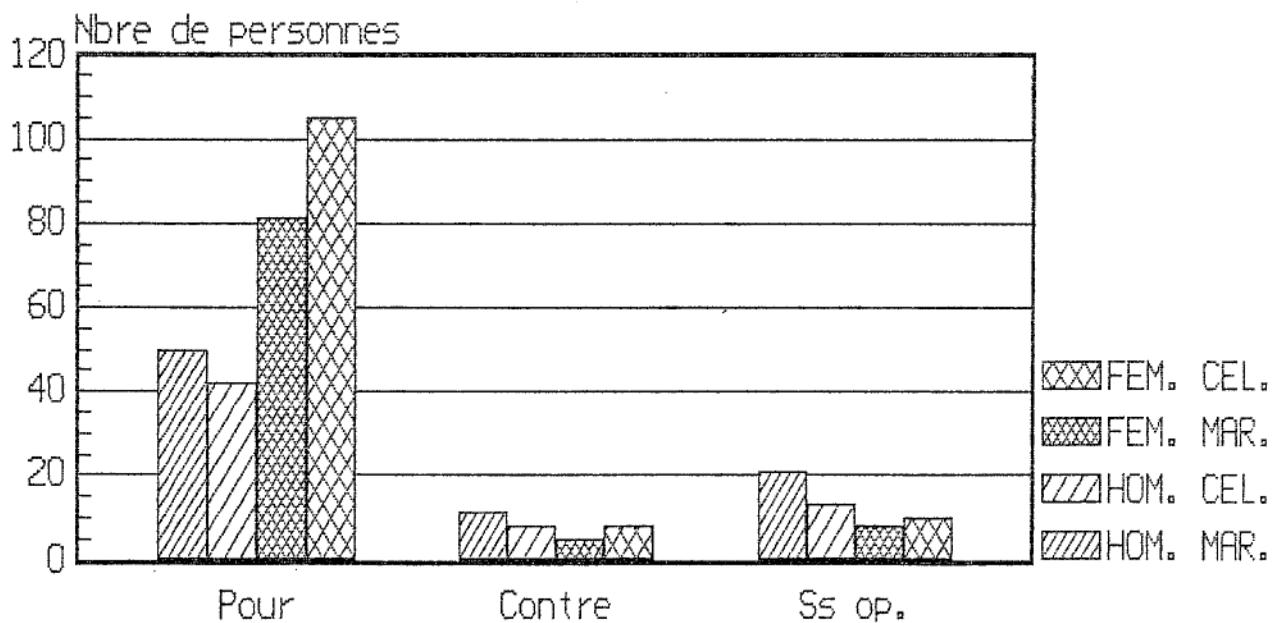


QUESTION N° 7 : A priori , la contraception masculine  
vous êtes :

Pour	278
Contre	32
Sans opinion	52
<i>TOTAL des Réponses</i>	
	362

Plus de 3/4 des personnes interrogées se déclarent  
favorables à la contraception masculine , très peu sont  
contre ( 9 % )

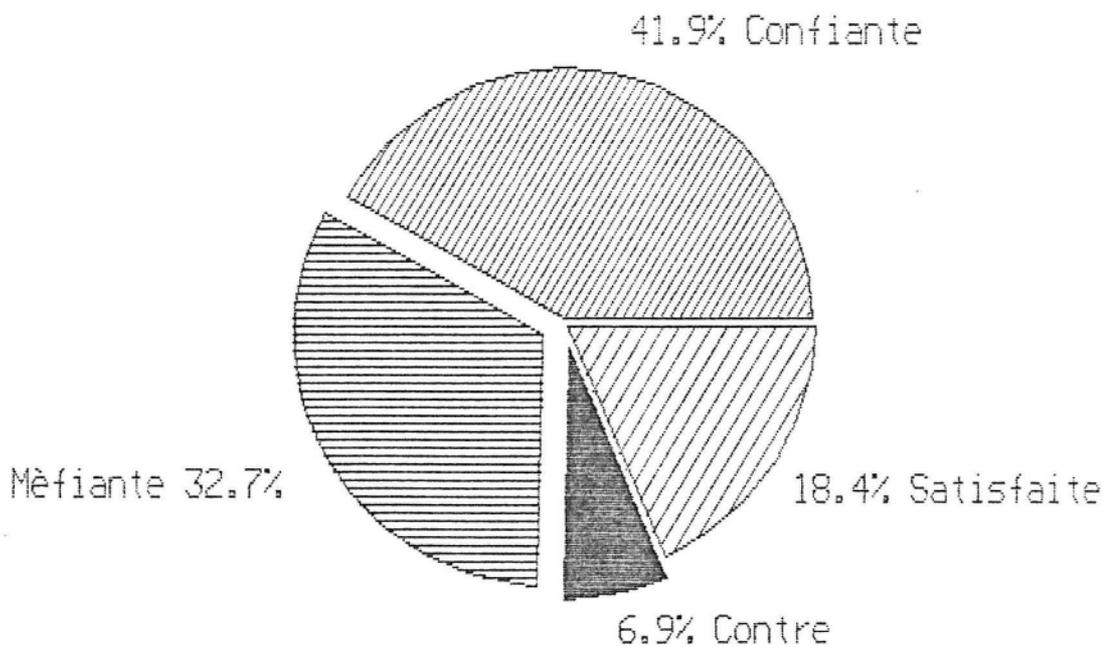
HISTOGRAMME DE LA QUESTION 7  
D'après les critères significatifs



QUESTION N° 8 : ( posée aux femmes seulement )

Les femmes seraient plutôt confiantes et satisfaites si les hommes prenaient la pilule ( 60 % ) mais une femme sur trois reste méfiante ou totalement opposée .

QUESTION 8 : Avis général des femmes sur la responsabilité contraceptive prise par l'homme .



Total des Femmes : 217

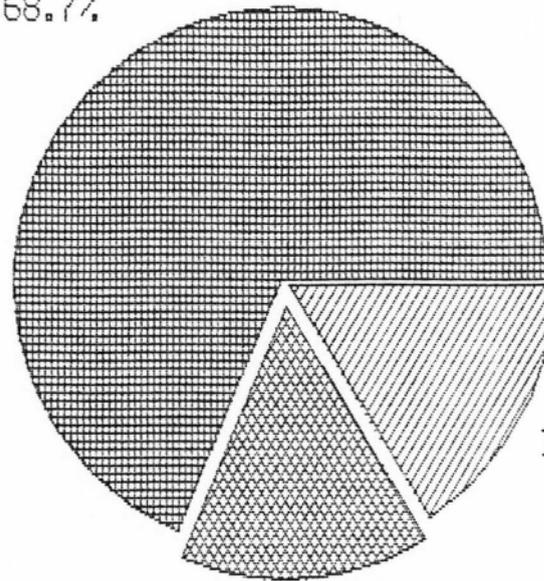
## CONCLUSION DE L'ENQUETE

Les réponses des 362 personnes interrogées sur le sujet de la contraception masculine , permettent de constater que , tous critères confondus , hommes et femmes sont plutôt favorables à la " *pilule pour homme* " ( 69 % ) alors que seulement 15 % seraient plutôt opposés .

Cet avis global vous est présenté page suivante sous forme de graphiques , l'un pour l'opinion générale des personnes interrogées , l'autre étant la répartition par tranches d'âge des 68.7 % d'avis favorables à la contraception masculine .

OPINION GENERALE DES 362 PERSONNES  
INTERROGÉES SUR LA QUESTION DE LA  
CONTRACEPTION MASCULINE

FAVORABLE 68.7%

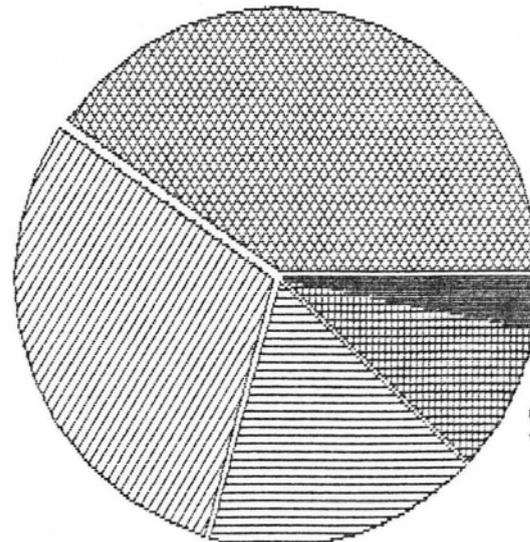


16.2% SS OPINION

15.2% OPPOSE(E)

Répartition par tranche d'âges  
de l'"AVIS FAVORABLE"

40.4% 18/25 ans



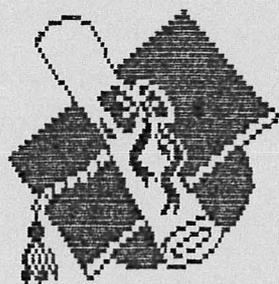
26/35 ans 30.3%

3.0% > 55 ans

9.1% 46/55 ans

17.2% 36/45 ans

# CONCLUSION



## CONCLUSION

Telle qu'elle existe actuellement , la contraception masculine ne pourra pas , à court terme , concurrencer la contraception féminine . Hormis le spermicide , frontière entre ces deux contraceptions , les seules méthodes non expérimentales sont le condom et la vasectomie .

La contraception chimique reste au stade d'expériences et se limite à des échantillons de population réduits .

Toutefois , l'importance des recherches en cours actuellement laisse entrevoir quelques possibilités d'avenir avec les analogues du GnRH , des dérivés du Gossypol , des inhibiteurs de l'ABP , des nouvelles molécules stéroïdiennes ou chimiques , et le vaccin anti-conceptionnel .

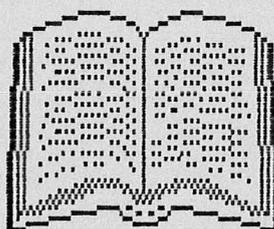
De plus comme le relate notre enquête , 68.7 % des personnes interrogées seraient favorables à une contraception masculine sous forme de " pilule pour homme " .

Les mentalités changent , puisque l'on trouvait il y a quelques années un refus des hommes face au risque d'effets secondaires ou à l'éventuel inconfort d'une contraception masculine .

Ces différents obstacles semblent s'atténuer et Liu prétend même que ses volontaires étaient si enthousiastes d'utiliser le Gossypol qu'ils hésitaient à l'interrompre à la fin du traitement expérimental .

On notera cependant ( Cf enquête ) que même dans le cas d'une contraception masculine efficace à 100 % , une femme sur 3 reste méfiante ( il est vrai que l'échec lui incombera toujours ).

# BIBLIOGRAPHIE



(1) ALVAREZ SANCHEZ P. ; BRACHE V. ; LEON P. ; FAUNDES A.

Evaluation comparative de 5 combinaisons différentes d'acétate de medroxyprogestérone et oenanthate de testostérone utilisées pour la suppression de la spermatogénèse .

Contraception , fertilité , Sexualité , 1983 11 N°2 : 117 - 124

(2) ARVIS G.

La contraception masculine : un futur proche ?

Gynécologie , 1987 38 ( 3 ) : 211 - 214

(3) AUDEBERT A.J.M.

Actualités en contraception .

Contraception , fertilité sexualité , 1985 13 ( 2 ) : 467 - 473

(4) BAUDET J.H. ; BROUQUET J. ; PETER J. ; FOCK YEE F.

Perspectives de la contraception masculine

Gaz. Med. de France , 1979 86 ( 34 ) : 3977 - 3984

(5) BEAUFRERE G.

Contraception partage du risque

Le Journal des Pharmacies et Laboratoires N° 766 10 / 10 / 88 : 1

(6) BEDFORD J.M.

Influence of abdominal temperature on epididymal function in the rat and the rabbit . Am J. Anat. , 1978 152 : 509 - 522

(7) BEGUE-SIMON A.M.

Données actuelles de la contraception masculine non chirurgicales

Contraception , fertilité sexualité , 1982 10 ( 12 ) : 825 - 835

(8) BELAISCH J. ; ROUELLE F. ; ALLART J.P.

Le rôle de l'homme dans la contraception du couple en 1983

La vie médicale , 1983 13 ( 1 ) : 551 - 559

(9) BELAISCH J.

Où en est le Gossypol ?

Actualité gynécologique , 1983 Ed Masson 14ème série : 297 - 304

(10) BELAISCH J.

Contraception masculine non chirurgicale

Le concours médical , 1983 105-20 : 2265 - 2268

(11) BENNET O.R. ; GORZINSKI D.J. ; LEBEAU J.E.

Structure-activity relationships of oral organositoxanes and the male reproductive system . Toxicol Appl Pharmacol , 1972 21 ( 55 )

(12) BERCOVICI J-P.

Androgènes et anti-androgènes . *Mécanisme d'action*

*La Revue du Praticien*, 1977 27 ( 39 ) : 2481 - 2485

(13) BERGQUIST C. ; NILLIUS S.J. ; BERGH T. ; SMARIN G. ; WIDE L.

Inhibitory effects on gonadotrophin secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent stimulatory Luteinizing Hormone - Releasing Hormone Analogue .

Acta Endocrinologica , 1979 91 : 601 - 608

(14) BROWN WOODMAN D.C. ; WHITE G. ; RIDLEY D.

Antifertility activity and toxicity of alpha chlorhydrin aromatic Ketal analogues in male rats .

Aust. J. Biol. Sci. , 1986 39 : 187 - 192

(15) CHARBONNEL B. ; LE LANNOU D.

Stérilités et hypofertilités masculines

Encyclopédie Médico-Chirurgicale ( Paris , France )

Glandes Endocrines - Nutrition 10032 E10 , 3 - 1985 18 b'

(16) CLAYTON R.W. ; KATINKIENE M. ; CHAN V. ; DUFAIR M. ; CATT K.J.

Direct inhibition of testicular by GnRH : mediation by specific GnRH receptors in interstitial cells .

Proc. Natl. Acad. Sci. , 1980 77 : 4459 - 4463

(17) CLEMENT J.L.

Etude psychologique d'un groupe de 10 sujets au cours d'un essai de contraception hormonale masculine .

Med. et Hyg. , 1983 41 : 1186 - 1192

(18) CORBIN A.

Contraception peptidique : régulation de la fertilité par les analogues du LHRH .

Actual. Gynecol. , 1979 9ème série Ed Masson : 235 - 252

(19) CORNIER E.

Qu'en est-il de la réversibilité de la stérilisation masculine ou féminine . Contraception, Fertilité, Sexualité. , 1982 10 ( 4 ) : 225 - 229

(20) COUTINHO E.M. ; MELO J.F.

Clinical experience with gossypol in non chinese men : a follow-up

Contraception 37 ( 2 ) : 137 - 151

(21) COUTINHO E.M. ; MELO J.F. ; BARBOSA I. ; SEGAL S.J.

Antispermatic action of gossypol in men .

Fertility and sterility , 1984 42 ( 3 ) : 424 - 430

(22) DADOUNE J.P.

Physiologie de l'épididyme

Contraception, Fertilité, sexualité , 1983 11 ( supp N° 3 ) : 459 - 463

(23) DAVIES A.G. ; MEANOCK S.J.

Potential of 5 Thio D Glucose as an agent for controlling male fertility . Arch. Andrology , 1981 7 ( 2 ) : 153 - 158

(24) DELAVEAU

Cotonniers . Gossypium divers , Malvacées

Actualités Pharmaceutiques . Octobre 1983 N° 203 : 49 - 50

(25) DROSDOWSKY M.A.

Les androgènes chez l'homme , 1988 11 ( 6 ) : 871 - 875  
*Contraception, fertilité, Sexualité*

(26) DROSDOWSKY M.A. ; MAHOUDEAU J.A.

Physiologie et exploration de la fonction endocrine du testicule .

Encyclopédie Médeco-Chirurgicale , glandes , 10032 A10 1.1980 : 1-10

(27) DUPAQUIER J.F. ; DE THUIN J.F.

Essai comparatif : 18 Préservatifs masculins

50 Millions de consommateurs , Mars 1987 : 34 - 40

(28) EMPERAIRE J.C. ; AUDEBERT A.

La contraception masculine . Point actuel et perspectives

Bordeaux médical , 1977 10 ( 24 ) : 1637 - 1646

(29) ERNY R. ; ERNY N. ; NOISET A.

Régulation des naissances

Encyclop. Medicochirurg. Gyneco. , 1984 12 738 A : 22 - 26

(30) FAHIM M.S. ; FAHIM Z. ; DER R, ~~HALLG.~~ and HARMAN J

Heat in male contraception ( hot water 60°C , Infrared , Microwave  
and Ultrasound ) . Contraception , 1975 11 ( 5 ) : 49 - 62

(31) FALLET C. ; JOUSSERAND P.

Contraception masculine , Les préservatifs

Le Journal des Pharmaciens . Santé pratique , 1988 747

(32) FORD W.C.I. ; HARISSON A.

Futile substrate cycle in yhe glycolitic pathway of boar and rat  
spermatozoa and the effect of alpha chlorhydrin .

Journal of reproduction and fertility , 1987 79 ( 21 ) : 21 - 32

(33) FORD W.C.I. ; HARISSON A.

The concerted effect of alpha chlorydrin and glucose on the ATP concentration in spermatozoa is associated with accumulation of glycolytic intermediates .

Journal of reproduction and fertility , 1986 77 : 537 - 545

(34) FOUSSARD-BLAMPIN O. ; RENARD D.

Aspects pharmacologiques de la contraception masculine

Lyon Pharmaceutique , 1986 37 ( 2 ) : 65 - 72

(35) FOUSSARD-BLAMPIN O. ; PAILLOT-RENAUD P. ; BRUNEAU-BIGOT A.

Echecs et dangers de la contraception orale .

Lyon Pharmaceutique , 1984 35 ( 6 ) : 385 - 393

(36) FRANCHIMONT P.

Les perspectives de contraception masculine

Contraception , fertilité, sexualité , 1980 9 ( 1 ) : 11 - 15

(37) FRANCHIMONT P.

Un aspect nouveau de la reproduction : Les cybernines intragonadiques

Annales d'endocrinologie ( Paris ) , 1982 43 : 181 - 192

(38) FRASER H.M.

Effets inhibiteurs sur la fertilité et effets thérapeutiques du GnRH .

Contraception Fertilité Sexualité , 1983 11 ( 4 ) : 609 - 624

(39) FRASER H.M. ; GUNN A. ; JEFFCOATE S.L. ; HOLLAND D.T.

Effect of active immunization to Luteinizing Hormone Releasing Hormone on serum and pituitary gonadotrophins , testes and accessory sexorgans in the male rat . J. Endocr. , 1974 63 : 399 - 406

(40) FRIBOURG A.

La place actuelle des autres méthodes contraceptives .

Revue du praticien , 1980 3 ( 57 ) : 4005 - 4012

(41) FRICK J. ; AULITZKY W. ; KALLA N.B.

Clinical microdose study of gossypol : effect on sperm mobility and renal function .

Contraception 1988 37 2 : 153 - 162

(42) GIGNOUX S. ; DE THUIN C.

Essai comparatif : 41 préservatifs

50 Millions de consommateurs , n° 217 Décembre 1988 : 42 - 46

(43) GINGELL R. ; BEATTY P.W. ; MITSCHKE H.R. ; MUELLER R.L. ;

SAWIN V.L. ; PAGE A.C.

Evidence that epichlorhydrin is not a toxic metabolit of 1.2. Dibromo chloropropane . Xenobiotica , 1987 17 ( 2 ) : 229 - 240

(44) GIROD C. ; CZYBA J.C.

Biologie de la reproduction , Appareils génitaux , Simep 1977

(45) GIWERCMAN A. ; SKAKKEBAEK N.E.

The effect of salicylazosulphapyridine ( sulphasalazine ) on male fertility .

International Journal Of Andrology , 1986 9 ( 1 ) : 38 - 52

(46) GLASS A.R.

Paradoxical suppression of spermatogenesis during tamoxifen treatment of oligospermia . Fertility and sterility , 1988 49 ( 2 ) : 376 - 377

(47) GUERIN J.F. ; ROLLET J. ; CZYBA J.C. ; CLAUSTRAT B. ; MÔRVILLE R.

Essai d'une contraception hormonale masculine associant l'acétate de medroxyprogestérone et un androgène

Journal Int. de medecine , 1982 6 : 127 - 132

(48) GUERIN J.F.

La contraception masculine

SIMEP S.A. 1984

(49) HELLER C.G. ; MOORE D.J. ; PAULSEN C.A.

Suppression of spermatogenesis and chronic toxicity in men by a new series of Bis ( dichloroacetyl ) Diamines .

Toxicol Appl. Pharmacol , 1961 ( 3 ) : 1 - 11

(50) HOCHEREAU DE REVIER M.T.

Antihormones et controles de la fertilité male .

Contraception, Fertilité, Sexualité , 1980 8 ( 11 ) : 867 - 869

(51) HUGUES J.N.

L'androgène-dépendance de la spermatogénèse , 1984 12 ( 3 ) : 517 - 523  
*Contraception, Fertilité, Sexualité*

(52) JARDIN A.

La stérilisation masculine

Revue du praticien , 1980 80 ( 57 ) : 3999 - 4000

(53) JARDIN A. ; JOUANNET P. ; ROBEL P. ; SOUFIT J.C. ; SPIRA A.

La contraception masculine .

Medecine et hygiène , 1982 30 juillet : 2635 - 2646

(54) JONES A.R. ; BUBB W.A. ; MURDOCH J.R. ; STEVENSON D.A.

Inhibition of fructolytic enzymes in boar spermatozoa by (S) alpha chlorhydrin and 1 chloro 3 hydroxypropanone .

Aust J. Biol. Sci. , 1986 39 ( 4 ) : 295 - 306

(55) JONES A.R. ; DUTOIT J.I.

The anti-glycolytic action of (S) alpha chlorhydrin on epididymal bovine spermatozoa in vitro .

International Journal of Andrology , 1985 8 ( 2 ) : 119 - 127

(56) JONES A.R. ; FORD S.A.

The action of (S) alpha chlorhydrin and 6 chloro 6 desoxyglucose on the metabolism of ginea pig spermatozoa .

Contraception , 1984 30 ( 3 ) : 261 - 269

(57) JOUANNET P. ; SOUFIR J.C.

Les méthodes non chirurgicales de contraception masculine .

Tempo médical , Mars 1983 N° 126 : 63 - 68

(58) KANDEEL F.R. ; SWERDLOFF A.S.

Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use  
of heating as a method for contraception .

Fertility and sterility , 1988 49 ( 1 ) : 1 - 23

(59) KJAERGAARD N. ; KJAERGAARD B. ; LAURISTEN J.G.

Prazosin , an andrenergic blocking agent inadequate as male contracep-  
tive pill .

Contraception , 1988 37 ( 6 ) : 621 - 629

(60) KÜSS R. ; JARDIN A. ; JOUANNET P. , DAVID G.

La vasectomie contraceptive . Etude à propos de 100 cas

La Revue du praticien , 1979 29 ( 1 ) : 121 - 129

(61) KUTTENM F. ; DETOEUF M. ; DE LIGNIERES B.

Contraceptifs oraux : Expériences des 10 dernières années

La revue du Praticien , 1980 30 ( 57 ) : 4015 - 4033

(62) LECOMTE P.

Aspects théoriques . Les analogues du GnRH . Application pratique .

J. Gynecol. Obste. Biol. Reprod. , 1984 13 n°4 : 363 - 373

(63) LE DANOIS A.

Contraception définitive chez l'homme : Vasectomie

Tempo Médical , Mars 1983 n° 126 : 71 - 74

(64) LEFAUCHEUR C. ; GUERIS J. ; SEGRESTAU J.M. ; WARNET A.

Inhibine et cybernines

Semaine Hospitalière Paris , 1983 59 N° 35 : 2493 - 2502

- (65) LIU G.Z. ; CH'IU LYLE K. . ; CAO J.  
Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug .  
Part 1 : Efficacy study  
Fertility and sterility , 1987 48 ( 3 ) : 459 - 461
- (66) LIU G.Z. ; CH'IU LYLE K. .  
Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug .  
Part 2 : Hypokalemia Study  
Fertility and sterility , 1987 48 ( 3 ) : 462 - 465
- (67) LIU G.Z. ; CH'IU HINTON K. ; CAO J. ; ZHU C. ; LI B.  
Effects of K salt or a potassium blocker on gossypol related  
hypokalemia . Contraception , 1988 37 ( 2 ) : 111 - 117
- (68) LIU G.Z. ; CH'IU LYLE K. . ; CAO J.  
Experience with gossypol as a male pill .  
Am. J. Obstet. Gynecol . , 1987 ( 157 ) : 1079 - 1082
- (69) LOHIYA N.K. ; SHAUNA O.P.  
Reversible inhibition of spermatogenesis by Danazol with combination  
of testosterone enanthate in rabbit .  
Andriologia , 1984 16 ( 1 ) : 72 - 75
- (70) MAHOUDEAU J.A.  
La contraception masculine  
La revue du Praticien , 1981 31 ( 6 ) : 419 - 423
- (71) MAHOUDEAU J.A.  
Physiologie et exploration du testicule endocrine .  
La revue du praticien , 1977 21 ( 59 ) : 2469 - 2477
- (72) MIEUSSET R. ; GRANDJEAN H. ; MANSAT A. ; PONTONNIER F.  
Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis .  
Fertility and sterility , 1985 43 ( 4 ) : 589 - 594

(73) MICHEL E. ; BENTS H. ; FATIMA BINT AKHTAR ; HÖNIGL W. ;  
KNATH V.A. ; SANDOW and NIESCHLAG E.

Failure of high-dose sustained release Luteinizing Hormone Releasing  
Hormone agonist ( Buserelin ) plus oral testosterone to suppress male  
fertility . Clinic. Endocrino. , 1985 23 : 663 - 675

(74) MENG G.D. ; ZHU J.C. , CHEN Z.W. ; WONG L.T. ; ZHANG G.Y. ;  
DING J.H. ; WANG X.H. ; QIAN S.Z. ; HUYZ ; WANG L. et coll.

Follow-up of men in the recovery period immediately after the  
cessation of gossypol treatment .

Contraception , 1988 37 ( 2 ) : 119 - 128

(75) NELSON N.O. ; BUNGE R.G.

The effect of therapeutic dosages of nitrofurantoin upon spermatogenesis  
in man . J. Urol. , 1957 77 : 275

(76) NOUCHI F.

La pilule pour homme existe !

Gynécologie et Obstétrique 1er novembre 1983 N° 93 : 4 - 5

(77) OSUSKY P.

Contraception masculine: bilan de la vasectomie et du blocage hormonal  
Supp. au Praticien N° 435 9 juin 1982 : 2

(78) PITOIS C.

Contraception masculine : des succès encourageants en France .

Le Généraliste , 1982 15.05.82 N° 462

(79) QIAN S.Z. ; WANG Z.G.

Gossypol : a potential antifertility agent for males

Ann. Rev. Pharmacol. toxycol. , 1984 24 : 329 - 369

(80) R.P. Régulation des Naissances

Encyclopédie Universalis ( Tome R ) P 3-8

(81) ROCK J. ; ROBINSON D.

Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function  
in man . Am. J. Obste. Gynecol. , 1967 29 : 217 - 223

(82) ROGER M. ; GRIBOUL G. ; DELANOE D. ; FOUGEYROLLAS B. ;  
FEINSTEIN M.C. ; NAHOUL K. ; SCHOLLER R.

Contraception masculine : Fonctions gonadiques et surrénaliennes chez  
les hommes traités par le medroxyprogestérone .

Pathologie Biol. , 1984 32 ( 8 ) : 895 - 898

(83) ROLLET J. ; GUERIN J.F. ; CZYBA J.C.

La contraception masculine . Les différentes possibilités actuelles  
Essai d'une contraception hormonale associant un progestatif et un  
androgène .

Revue française de Gynec. Obsté. , 1983 78 ( 5 ) : 365 - 371

(84) SAIRAM M.R.

Peptides et protéines pour une contraception chez l'homme : problèmes  
et perspectives . Union Médic. du Canada 1er trimestre 1988

(85) SALAT BAROUX ; LE LORIER G. ; SAKIZ E. ; ROTMAN J. ; PIQUET J.M.

Premier essai d'une contraception chimique par voie orale chez l'homme  
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. , 1976 5 : 831 - 842

(85) SCIENCES ET AVENIR Novembre 1988 : Contraception Unisexe

(86) SERFATY D.

Le tampon contraceptif au chlorure de benzalkonium

Act. Gynec. , 1983 Ed. Masson 14ème série : 253 - 260

(87) SHARPE R.M.

Effets cellulaires directs de la LRH sur l'ovaire et le testicule .

Contraception , fertilité , sexualité , 1983 11 ( 4 ) : 677 - 680

(88) SHOGLUND R.D. , PAULSEN A.

Danazol-testosterone combination : a potentially effective means for reversible male contraception . A preliminary report .

Contraception , 1973 7 ( 5 ) : 357 - 365

(89) SCHOYSMAN

Etat actuel de la contraception masculine

Journal Suisse de Medecine , 1976 106 ( 10 ) : 329 - 334

(90) SILVESTRINI B. , PALAZZO G. ; DE GREGORIO M.

Lonidamine and related compounds .

Progress in Medicinal Chemistry , 1984 21 : 110 - 135

(91) SINGH S.K. ; DOMINIC C.J.

Effect of 1-p-chlorobenzyl-1H-indazol-3-carboxylic acid (AF 1312 / TS) on the sex organs of the male laboratory mouse .

Experimental and Clinical Endocrin. , 1985 85 ( 3 ) : 297 - 302

(92) SINHA HIKIM A.P.

Effects of alpha chlorhydrin on the reproductive organs of the male Bandicoot rat ( Bandicota Bengalensis ) .

Acta Europa Fertilitis , 1986 17 ( 4 ) : 301 - 306

(93) SOUFIR J.C. ; JOUANNET P. ; SOUMAH A.

Inhibition reversible de la production spermatique et de la sécrétion des gonadotrophines chez des hommes normaux sous l'effet de l'association d'acétate de médroxyprogestérone par voie orale combiné à la testotérone par voie percutannée .

Contraception,Fertilité,Sexualité, 1984 Supp Vol 12 N° 1 : 117 -123

(94) STEVENSON D. ; JONES A.R.

Production of (S) 3 chlorolactaldehyde from (S) alphachlorhydrin of glyceraldehyde 3 phosphate deshydrogénase in vitro .

Journal of Reproduction and Fertility , 1985 74 ( 1 ) : 157 - 165

(95) SILVESTRE L. ; VARIN C. ; BOUCHARD P.

Contraception masculine en 1987

La revue du praticien 37 ( 38 ) : 2302 - 2311

(96) TSO W.W. ; LEE C.S.

La graine de coton à l'origine d'une contraception vaginale

Contraception, Fertilité, Sexualité , 1982 10 ( 7/8 ) : 465 - 468

(97) ULSTEIN M. ; NETTO N. ; LEONARD J. ; ALVIN PAULSEN C.

Changes in sperm morphology in normal men treated with Danazol and

Testosterone , 1975 12 ( 4 ) : 437 - 444

(98) VION D.

Histoire du préservatif

La revue Prescrire , Janvier 1988 , Tome 8 , N° 71 : 54

(99) WAITES G.M.H.

Male fertility regulation : recent advances .

Bulletin of the World Health Organism. , 1986 64 ( 2 ) : 151 - 158

(100) YING S.Y. ; GUILLEMIN R.G.

( D-Trp-Pro-Net ) Luteinizing Hormone Releasing Hormone factor  
inhibits follicular development in hypophysectomized rats .

Nature , 1979 230 : 593 - 595

(101) ZATUCHNI G.I.

La contraception de l'avenir

Contraception , Fertilité , Sexualité , 1984 12 ( 6 ) : 769 - 799

(102) ZIPARYN T.

La recherche d'un contraceptif masculin se heurte à l'existence

d'effets secondaires. Nouvelles médicales , 1984 9 ( 89 ) : 811 -814

(103) ZYSK J.R. ; BUSHWAY A.A. ; WHISTLER B.L. and al.

Temporaly sterility produced in male mice by 5 Thio D Glucose .

J. Reprod. Fertil. , 1975 45 : 69 - 72



A U T O R I S A T I O N   D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est : *LA CONTRACEPTION MASCULINE*

CANDIDAT : M<sup>me</sup> *PETITE*   *Françoise*

VU

GRENOBLE, le

*18/05/89*

Le Président du Jury

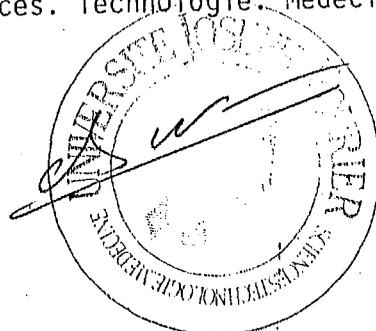
*[Signature]*

VU

GRENOBLE, le

*5 Juin 1989*

Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine



Nom : PETITE épouse ROULET

Prénom : Françoise

Titre de la thèse : LA CONTRACEPTION MASCULINE

Thèse de Docteur en Pharmacie . Diplome d'Etat . Grenoble 1989

**Résumé :** L'évolution de notre société engendre un intérêt nouveau pour la contraception masculine . La physiologie génitale mâle offre plusieurs voies d'approche : l'arrêt de production des spermatozoïdes par action sur les testicules ou par contrôle hormonal , le blocage du transport des spermatozoïdes dans les voies génitales , des méthodes immunologiques , et enfin la suppression de la capacité fécondante des gamètes mâles par action sur les spermatozoïdes ou sur le mécanisme épидидymaire de leur maturation . Cette dernière possibilité , bien qu'expérimentale est la plus importante car se rapprochant le plus des critères impératifs d'une contraception : simplicité , efficacité , innocuité , réversibilité .

**Mots-clés :** Contraception masculine

Spermatogénèse

Stéroïdes

Gonadolibérine

Cybernines

Gossypol

Contraception épидидymaire

**Jury :** Madame le Professeur H. BERIEL , Président du Jury

Madame M. BOITARD , Maître de Conférence

Mademoiselle C. BAUD , Docteur en Pharmacie

Date de soutenance : le 10 JUILLET 1989