



**HAL**  
open science

# La contraception masculine : bilan sur les avancées en matière de recherche ?

Capucine Coquen

► **To cite this version:**

Capucine Coquen. La contraception masculine : bilan sur les avancées en matière de recherche ?. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04013279

**HAL Id: dumas-04013279**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04013279>**

Submitted on 3 Mar 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**UNIVERSITE DE MONTPELLIER**  
**UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

**LA CONTRACEPTION MASCULINE : BILAN SUR LES  
AVANCEES EN MATIERE DE RECHERCHE ?**

**Thèse**

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier  
en vue d'obtenir  
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

*Capucine COQUEN*

soutenue le 05 septembre 2022

Président : Mme OIRY CUQ Catherine (Professeur des universités)

Assesseurs : Mme CARRIERE Célia (Docteur en Pharmacie)

Mme PRUDHON Mélody (Docteur en Pharmacie)

## **Remerciements**

### **A Mme OIRY CUQ**

Pour avoir accepté, si gentiment, de présider et d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre rigueur, votre patience, votre disponibilité et vos précieux conseils. Merci également pour vos encouragements lorsque le doute s'est installé. Merci beaucoup.

### **A ma sœur**

Ma meilleure amie, ma sista, mon héroïne. Tu es celle sur qui tout mon monde repose. Merci pour ces belles années de coloc à rire, à pleurer, à organiser des soirées. Merci pour ces soirées pyjama, karaoké et nuits blanches à réviser. Merci d'avoir supporté (et de continuer à le faire) mes crises de panique et de m'avoir aidé à réviser pour mes partiels et ce même lorsque tu étais en vacances à l'autre bout du monde. Merci de m'accompagner, m'encourager et me soutenir inconditionnellement à chaque étape de ma vie.

Tu es présente dans tous mes plus beaux souvenirs. Tu es rayonnante, belle, pleine de vie et tous nos amis s'accorderont avec moi pour dire que tu es la personne la plus exceptionnelle qui soit. Je n'aurais pas pu rêver d'une meilleure sœur. Je suis fière de toi, je t'aime de tout mon cœur.

### **A mes parents**

A maman, merci pour ton amour, ta douceur et ta patience pendant ces années d'études mais surtout pendant mon année de concours et pour l'écriture et la relecture de ma thèse. A ces heures passées au téléphone à m'écouter puis me rebooster. A nos centaines de SMS échangés à toute heure quand il me fallait un avis, un conseil, être rassurée ou simplement retrouver un objet perdu. Merci de m'avoir remonté le moral quand ça n'allait pas, de m'avoir encouragée et poussée à réussir et à en arriver là aujourd'hui.

A Papa, merci pour ton amour, ta joie de vivre et ta disponibilité à toute épreuve. Tu as toujours su me faire rire même quand ça n'allait pas et me soutenir quand j'en avais besoin quitte à débarquer à 22 heures chez Thym et moi pour nous changer les idées, nous faire rire ou simplement être présent alors qu'on paniquait la veille de nos partiels. Merci pour ces dizaines de restaurants, pizzas et autres repas improvisés partagés avec toi à Montpellier.

Merci à vous de m'avoir accompagnée jusqu'ici et de continuer à le faire encore tous les jours. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour ces beaux moments partagés en famille remplis de bonheur, de rire, d'aventure et de bienveillance. Vous êtes les parents les plus incroyables et les plus cools qu'on puisse imaginer. Je suis tellement fière d'être votre fille. Je vous aime d'un amour infini.

## **A Val**

Merci de m'avoir supportée pendant ces quelques mois de confinement / coloc et de continuer à le faire en m'accueillant chez vous (presque) chaque week-end. Merci aussi pour le prêt de ton précieux ordinateur de Geek sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Tu devais me le prêter pendant seulement quelques mois et finalement je l'ai gardé deux ans sans que tu ne fasses aucune remarque, merci beaucoup !

## **A Celia**

Ma Bibi chérie. Mon dieu j'ai tellement de souvenirs de mes années d'étude avec toi ! Quand je pense à ces bancs de la fac qui nous ont vu tous les jours, assises aux premiers rangs, alors qu'on papotait plus qu'on écoutait (oups). A nos fous rires, à nos TP ratés. A nos comptes rendus brouillons où nos deux écritures se mélangeaient, quand tu écrivais le début et moi la fin d'une même phrase. Merci de m'avoir envoyé si patiemment, et tous les jours, le nom de la salle où on avait cours, avant même que je te le demande, parce que bien sûr moi je n'avais pas regardé. Merci d'avoir partagé mon quotidien pendant toutes ces années. Tu as été ma plus belle rencontre, je t'adore alors merci de conclure avec moi ces années d'études en faisant partie de mon jury de thèse aujourd'hui.

## **A Mélody**

La meilleure collègue que ma sœur puisse avoir, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ça me touche énormément. J'espère qu'on aura la chance de partager encore plein de belles choses. J'ai hâte de fêter ça avec toi à la prochaine soirée pop culture !

## **A Maë**

Ma petite Rennie d'amour, celle que je n'ai jamais réussi à déconcentrer en amphi. Merci d'avoir fait partie de ma vie d'étudiante pendant toutes ces années, que ce soit en amphi, en voyage ou en boîte de nuit. Je n'ai passé que des bons moments avec toi et j'espère qu'il y en aura encore des centaines d'autres !

## **A mes amis pour toujours**

Les anciens : Manon, Victor, Agathe, Marius, Pauline, Juliette et les nouveaux : les bonopotos. Merci d'être ma deuxième famille, sans vous ma vie serait moins drôle et belle.

## **A toute l'équipe de la Pharmacie du château vert**

Merci d'être la meilleure équipe au monde, toujours soudée dans le meilleur comme dans le pire, j'adore travailler avec vous !

## Table des matières

I.	Introduction .....	13
II.	Anatomie de l'appareil génital .....	15
1.	Appareil génital féminin .....	15
A-	L'utérus .....	15
i.	Position anatomique.....	15
ii.	Histologie de la paroi utérine.....	16
B-	Les trompes de Fallope.....	16
i.	Position anatomique.....	16
ii.	Structure anatomique.....	16
iii.	Histologie des Trompes .....	17
C-	Les ovaires.....	17
i.	Position anatomique.....	17
ii.	Structure de l'ovaire .....	18
iii.	Fonction des ovaires.....	18
D-	Le vagin.....	18
E-	La vulve ou organes génitaux externes.....	19
2.	L'appareil génital masculin .....	19
A-	Le pénis.....	19
i.	Fonctionnement des tissus érectiles .....	20
B-	Le scrotum et les testicules .....	20
i.	Anatomie des testicules .....	21
ii.	Histologie des testicules :.....	21
C-	Les épидидymes .....	22
D-	Les canaux déférents et canaux éjaculateurs .....	23
E-	Les glandes annexes .....	23
i.	Les vésicules séminales.....	23
ii.	La prostate .....	24
iii.	Les glandes de Cowper .....	24
F-	L'urètre.....	24
III.	La gamétogenèse .....	25
1.	L'ovogenèse .....	25
A-	Introduction .....	25
B-	Les ovaires.....	25
C-	L'ovogenèse.....	25

2.	La spermatogenèse.....	26
A-	Introduction .....	26
B-	Les tubes séminifères .....	26
C-	La spermatogenèse et la spermiogenèse .....	27
IV.	Contrôle hormonal de la spermatogenèse et de l'ovogenèse .....	28
1.	Introduction.....	28
2.	Les sécrétions gonadiques.....	28
3.	L'axe hypothalamo-hypophysaire.....	29
4.	Chez la femme .....	30
A-	Le cycle menstruel .....	30
i.	La phase folliculaire.....	31
ii.	La phase lutéale.....	32
5.	Chez l'homme.....	34
V.	Mécanisme de la fécondation .....	36
VI.	Moyens de contraception actuellement disponibles .....	39
1.	La contraception vaginale barrière .....	40
A-	Les spermicides .....	40
B-	Le préservatif masculin et féminin.....	41
C-	Le diaphragme ou la cape cervicale.....	42
2.	La contraception hormonale .....	44
A-	La contraception orale hormonale (ou pilule contraceptive) .....	44
i.	La contraception oestroprogestative orale .....	44
ii.	La contraception progestative orale .....	45
B-	L'anneau vaginal .....	46
C-	L'implant.....	47
D-	Patch.....	48
E-	Le progestatif injectable retard .....	49
3.	La contraception intra-utérine.....	50
A-	Dispositif intra-utérin au cuivre .....	50
B-	Dispositif intra-utérin hormonal.....	51
4.	La contraception chirurgicale définitive.....	52
A-	Vasectomie .....	53
B-	Ligature des trompes.....	53
VII.	La contraception masculine du futur .....	55
1.	Introduction :.....	55

2.	La contraception masculine non hormonale : le gossypol .....	55
i.	Mécanisme d'action.....	56
ii.	Efficacité contraceptive .....	58
iii.	Données cliniques et biologiques.....	60
iv.	Effets indésirables.....	63
3.	La contraception hormonale masculine .....	64
A-	Principes de la contraception hormonale masculine .....	64
B-	Les inhibiteurs des gonadostimulines.....	66
C-	La testostérone en monothérapie.....	67
1-	Androgène : l'éнанthate de testostérone .....	67
i.	Présentation de la molécule :.....	67
ii.	Echantillonnage, critères d'inclusion .....	67
iii.	Déroulement de l'étude.....	68
iv.	Examens :.....	68
v.	Efficacité contraceptive .....	69
vi.	Tolérance de l'éнанthate de testostérone .....	69
vii.	Données cliniques et biologiques.....	70
viii.	Effets indésirables.....	71
ix.	Contre-indications .....	71
x.	Précautions d'emploi.....	71
xi.	Interactions médicamenteuses .....	71
xii.	Réversibilité .....	72
xiii.	Avantages et inconvénients de ce moyen de contraception .....	72
2-	Le testostérone bucilate (TB).....	73
3-	Implant sous cutané de testostérone .....	73
4-	La 19- nortestostérone.....	74
5-	La Trestolone ou 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosterone.....	74
6-	Testostérone Undecanoate (TU) .....	75
i.	Efficacité :.....	75
ii.	Effets indésirables .....	76
iii.	Réversibilité .....	76
iv.	Conclusion .....	76
D-	Les analogues de la GnRH .....	76
1-	Les agonistes de la GnRH.....	76
2-	Les antagonistes de la GnRH.....	77

E-	Les progestatifs .....	77
1-	Le Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) .....	78
2-	Le lévonorgestrel .....	79
3-	L'acétate de cyprotérone .....	80
4.	L'immunocontraception .....	81
A-	Généralités sur les anticorps anti-spermatozoïdes .....	83
i.	Mécanisme d'action.....	83
ii.	Physiologie des anticorps.....	83
iii.	Antigènes candidats.....	84
B-	La protéine EPPIN.....	84
C-	L'anticorps anti-EPPIN .....	85
D-	Efficacité contraceptive étudiée sur des singes mâles adultes fertiles .....	86
i.	Composition du vaccin : .....	86
ii.	Résultats de l'étude.....	87
E-	Analyse de la mobilité des spermatozoïdes humains en présence d'anticorps anti-EPPIN issus de singes mâles infertiles .....	87
F-	Conclusion .....	88
5.	La contraception thermique .....	89
i.	Mécanisme d'action : les effets de l'hyperthermie scrotale sur le système reproducteur .....	90
a.	La structure de la chromatine .....	90
b.	Détermination du Fas soluble dans le sperme .....	91
c.	Evaluation du potentiel de membrane des mitochondries .....	92
d.	Evaluation des niveaux d'expression de Bax ou Bcl-2 .....	92
ii.	Efficacité contraceptive .....	94
a.	Présentation de l'étude.....	94
b.	Résultats .....	95
iii.	Réversibilité de la contraception thermique .....	96
iv.	Conclusion .....	97
6.	Le RISUG: Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance .....	98
i.	Composition : .....	98
ii.	Mécanisme d'action :.....	100
a.	Occlusion.....	100
b.	Diminution du pH dans la lumière des canaux et stress ionique .....	100
c.	Stress oxydatif .....	101
iii.	Sécurité d'utilisation du RISUG.....	101



a.	Mise en place de l'étude.....	101
b.	Injection du copolymère.....	102
c.	Résultats de l'étude .....	102
iv.	Efficacité du RISUG .....	103
a.	Mise en place de l'étude.....	103
b.	Injection du copolymère.....	103
c.	Résultats de l'étude .....	103
v.	Réversibilité du RISUG .....	105
vi.	Conclusion .....	106
VIII.	Conclusion .....	108

## Liste des figures

Figure 1: Appareil génitale féminin vu de profil [2] .....	15
Figure 2: Appareil génital féminin en coupe frontale [1].....	15
Figure 3 Observation en microscopie optique d'une coupe de la paroi utérine [3] .....	16
Figure 4 : Schéma d'une trompe de Fallope [4].....	17
Figure 5 : Coupe d'un ovaire et cycle ovarien [5].....	18
Figure 6 : Coupe schématique de l'appareil génital masculin [6].....	19
Figure 7 : Schéma d'une coupe longitudinale de la paroi du tube séminifère [11] .....	22
Figure 8 : Schéma d'une coupe sagittale d'un testicule [9].....	23
Figure 9 : Schéma du processus d'ovogenèse [15].....	26
Figure 10 Spermatogenèse et spermiogenèse [16].....	27
Figure 11: Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la phase folliculaire.....	32
Figure 12: Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la phase ovulatoire .....	32
Figure 13 : Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la phase lutéale.....	33
Figure 14 : Evolution du taux d'hormone [A] et de la paroi utérine [B] lors du cycle menstruel [14].....	34
Figure 15 : Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la spermatogenèse.....	35
Figure 16 Schéma de la fécondation à la nidation [17].....	36
Figure 17: Schéma du processus de pénétration de l'oocyte par les spermatozoïdes. [16] .....	37
Figure 18 : Schéma du devenir des chromosomes de la méiose à la fécondation [18] .	38
Figure 19 : Schéma du processus d'amphimixie [19] .....	38
Figure 20 : Contraception vaginale barrière (PHARMATEX®) [21] .....	40
Figure 21 : Contraception masculine barrière : Préservatif masculin (EDEN®) [22].....	41
Figure 22 : Contraception vaginale barrière : le Diaphragme (CAYA®) [24].....	42
Figure 23 : Contraception vaginale barrière : (FEMCAP®) [25].....	42
Figure 24 : Contraception hormonale orale [26] .....	44
Figure 25 Anneau vaginal contraceptif oestroprogestatif (NUVARING®) [28].....	46
Figure 26 Contraceptif hormonal implantable (NEXPLANON®) [29].....	47
Figure 27: Dispositif contraceptif transdermique hebdomadaire (EVRA®) [30].....	48
Figure 28 : Progestatif injectable retard (DEPO-PROVERA®) [32].....	49
Figure 29 : Dispositif intra-utérin au cuivre [33] .....	50
Figure 30 : Dispositif intra-utérin hormonal (MIRENA®) [36] .....	51
Figure 31 : Représentation schématique du lieu de la vasectomie [38].....	53
Figure 32 : Représentation schématique du lieu de la ligature des trompes [38] .....	54
Figure 33: Concentration en potassium et en spermatozoïdes en fonction du temps chez les sujets ayant atteint l'azoospermie .....	61
Figure 34 : Régulation hormonale de la fonction testiculaire et mécanismes d'action de molécules susceptibles d'être utilisées dans la contraception hormonale masculine [46] .....	65

Figure 35 : Androgènes et progestatifs étudiés dans des essais cliniques sur la contraception hormonale masculine [46] .....	66
Figure 36: Structure moléculaire de.....	67
Figure 37: Structure chimique de la testostérone buciclate [50] .....	73
Figure 38: Dégradation de l'implant TESTOPEL dans le temps .....	73
Figure 39 Structure chimique de la 19-nortestostérone [53].....	74
Figure 40: Structure chimique de la Trestolone [55] .....	74
Figure 41: Structure chimique de la Testostérone Undecanoate [57].....	75
Figure 42 Structure chimique de l'Acétate de Depot Medroxyprogesterone [65].....	78
Figure 43: Structure chimique du Lévonorgestrel [67] .....	79
Figure 44 : Structure chimique de l'acétate de cyprotérone [69].....	80
Figure 45 : Les différents sites d'action potentiels de l'immunocontraception [73].....	83
Figure 46 : Coagulum de spermatozoïde formé par la protéine EPPIN et la séménogéline dans le sperme. [76].....	85
Figure 47: Analyse par Western Blott de la présence de facteurs apoptotiques dans le sperme collecté avant, pendant et après le stress thermique [81].....	93
Figure 48 : Schéma représentant les différentes techniques pour augmenter la température scrotale [83].....	95
Figure 49: Structure moléculaire du Styrene Maleic Anhydride (SMA) .....	99
Figure 50 : Structure moléculaire du Diméthyl Sulfoxide (DMSO) .....	99
Figure 51: Coupe transversale du canal déférent après injection de SMA .....	99
Figure 52: Coupe transversale du canal déférent trois semaines après élimination du composé .....	100
Figure 53 : Mécanisme d'action du RISUG [84].....	100

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Différence de production de gamète chez la femme et chez l'homme.....	28
Tableau 2 : Rôles des gonadotropines chez la femme et chez l'homme.....	30
Tableau 3 : Avantages et inconvénients de l'utilisation d'un spermicide .....	40
Tableau 4 : Avantages et inconvénients de l'utilisation du préservatif.....	42
Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'utilisation du diaphragme ou de la cape cervicale .....	43
Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la pilule contraceptive.....	46
Tableau 7 : Avantages et inconvénients de l'anneau contraceptif vaginal.....	47
Tableau 8 : Avantages et inconvénients de l'implant contraceptif .....	48
Tableau 9 : Avantages et inconvénients du patch contraceptif.....	49
Tableau 10 : Avantages et inconvénients du progestatif injectable retard.....	50
Tableau 11 : Avantages et inconvénients du stérilet au cuivre .....	51
Tableau 12 : Avantages et inconvénients du stérilet hormonal.....	52
Tableau 13 : Avantages et inconvénients de la stérilisation à visée contraceptive.....	54
Tableau 14 : Distribution des sujets en fonction de la nationalité [44] .....	58
Tableau 15 : Tableau représentant quelques caractéristiques des sujets, selon leur nationalité, à l'admission [48].....	68
Tableau 16: Tableau comparant les différentes caractéristiques physiques et biologiques des hommes ayant atteint l'azoospermie et ceux ne l'ayant pas atteinte [48].....	70
Tableau 17: Effet du Lévonorgestrel associé à l'ET sur la suppression de la spermatogenèse dans les deux groupes testés [68] .....	79
Tableau 18 : Pourcentage de mobilité des spermatozoïdes humains traités avec des anticorps anti-EPPIN provenant de singes mâles infertiles [79] .....	88
Tableau 19 : Résultats des spermogrammes en pré et post traitement [90] .....	104

### Liste des abréviations

ACAS ; Anticorps anti-spermatozoïdes

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

COC : Contraception orale combinée

COEP : Contraception orale estropogestative

DMPA : Depot Medroxyprogesterone Acetate

ET : Enanthate de testostérone

IDM : Infarctus Du Myocarde

IST : infection sexuellement transmissible

LNG : Lévonorgestrel

TU : Testostérone Undecanoate

## I. Introduction

J'ai choisi dans cette thèse de traiter de la contraception masculine, afin d'étudier les avancées en matière de pharmacologie, convaincue que c'est un sujet d'actualité, et qu'il correspond de plus en plus à une préoccupation chez les hommes.

Le contrôle des naissances est pratiqué depuis de nombreux siècles. Depuis l'Antiquité de nombreux témoignages relatent des histoires de contraceptions, d'avortements, voire d'infanticides. Pourtant pendant des siècles, la régulation des naissances par un quelconque moyen a été interdite pour des raisons morales, la procréation étant alors considérée comme une obligation religieuse, sacrée, mais également pour des raisons politiques et sociologiques.

La contraception, dans notre pays a fortement évolué autour des années 1950-1960.

En France, en 1920, suite de la Première Guerre mondiale, une crise démographique importante déclenche la promulgation d'une loi qui « réprime la provocation à l'avortement et à la propagande anticonceptionnelle », elle ne sera abrogée qu'en 1967.

La première pilule contraceptive féminine a été développée en 1956 par le docteur américain Gregory Pincus. Cette première pilule (Enovid) sera mise en vente en France dès 1957, mais seulement à des fins curatives (elle ne bloque pas totalement l'ovulation), afin de traiter des femmes souffrant d'un dérèglement menstruel.

Dans les années 60, les mouvements féministes (Mouvement de Libération des Femmes) et le mouvement français pour le planning familial (MFPF) portent haut et fort le droit à la contraception et à l'avortement, et mènent un combat qui devient un choix de société et un sujet politique.

La loi Neuwirth, sera un véritable tournant dans l'histoire de la contraception, en légalisant la prescription libre de la pilule contraceptive. Sa généralisation sera permise par son remboursement en 1974, la rendant accessible.

Concernant les hommes, à ce jour, seuls le préservatif et la vasectomie sont accessibles. Bien qu'ayant des avantages (protection contre les maladies sexuellement transmissibles pour le préservatif et très efficace et permanente pour la vasectomie), elles ne répondent pas à l'ensemble des besoins que peuvent avoir les hommes en matière de contraception.

Depuis quelques temps, les mœurs ainsi que les mentalités sont en train de changer concernant la contraception de manière générale, et encore plus fortement autour du

partage que peut être la contraception entre femmes et hommes. De nombreux hommes cherchent à prendre en main leur contraception, tant pour soulager leur partenaire que pour en avoir la maîtrise.

Malgré cette volonté grandissante, et en dépit du fait que le sujet est de moins en moins tabou, les moyens de contraception masculine restent marginaux et peu accessibles.

Dans une première partie, je décrirai l'anatomie de l'appareil génital féminin et masculin, ainsi que les mécanismes de la gamétogenèse et de la fécondation.

Ensuite, je ferai l'inventaire des différents moyens de contraception actuellement disponibles.

Puis nous aborderons les études scientifiques et pharmacologiques qui se concentrent sur la contraception masculine.

Nous verrons qu'il reste encore beaucoup d'études en cours et que la contraception masculine n'est pas encore aussi facile et libre d'accès que pour les femmes.

## II. Anatomie de l'appareil génital

### 1. Appareil génital féminin

#### A- L'utérus

##### i. Position anatomique

L'utérus est l'organe de la gestation. Il se situe dans la cavité endo pelvienne en arrière de la vessie. Il est incliné vers l'avant et les ovaires se situent de part et d'autre de ce dernier.

Il se divise en trois parties :

- la partie centrale la plus volumineuse qui est le corps de l'utérus. C'est dans cette partie que les trompes utérines vont s'aboucher. C'est le lieu de la gestation : elle va accueillir l'embryon. C'est un organe extensible qui va s'étendre tout au long de la croissance fœtale.
- la partie rétrécie, située entre le corps et le col de l'utérus, se nomme l'isthme de l'utérus.
- le col de l'utérus ou cervix débouche dans le vagin. Ses parois sont recouvertes de glandes qui vont sécréter la glaire cervicale, qui va obstruer l'orifice externe du col de l'utérus et constituer un filtre sélectif des spermatozoïdes qui vont devoir traverser cette glaire pour aller féconder l'ovocyte. Le mucus change de densité en fonction de la période du cycle.

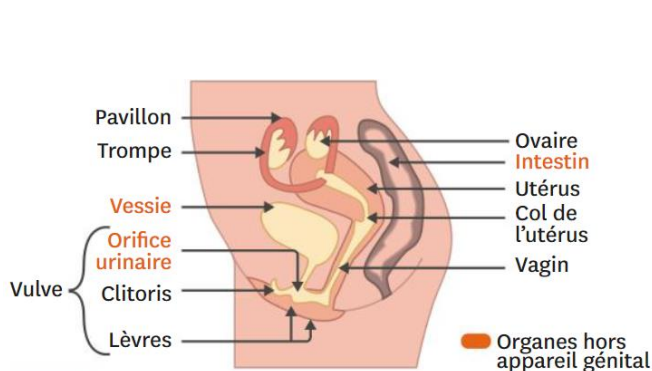


Figure 1: Appareil génital féminin vu de profil [2]

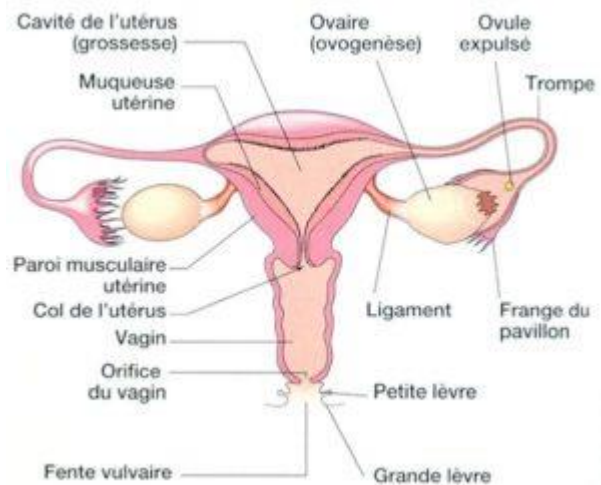


Figure 2: Appareil génital féminin en coupe frontale [1]



## ii. Histologie de la paroi utérine

L'utérus est un organe musculaire. Sa paroi est composée de deux couches cellulaires.

- On distingue une épaisse couche de cellules musculaires lisses qui se nomme le myomètre. Il est situé en position externe par rapport à la paroi utérine. Les contractions du myomètre permettent l'accouchement et la délivrance.

- On distingue également une muqueuse nommée endomètre qui se situe sur le myomètre, elle est donc du côté de la cavité utérine. C'est le lieu de la nidation en cas de fécondation. L'endomètre se divise en deux parties : une partie fonctionnelle richement vascularisée qui va subir des modifications cycliques importantes. En l'absence de fécondation, elle va desquamer ce qui donnera lieu aux menstruations. La deuxième partie est une couche basale qui ne desquamera pas et qui permet de régénérer la partie fonctionnelle de l'endomètre à chaque cycle. Au sein de l'endomètre, on retrouve des glandes sécrétrices qui libèrent des éléments nutritifs en cas d'implantation d'un embryon.

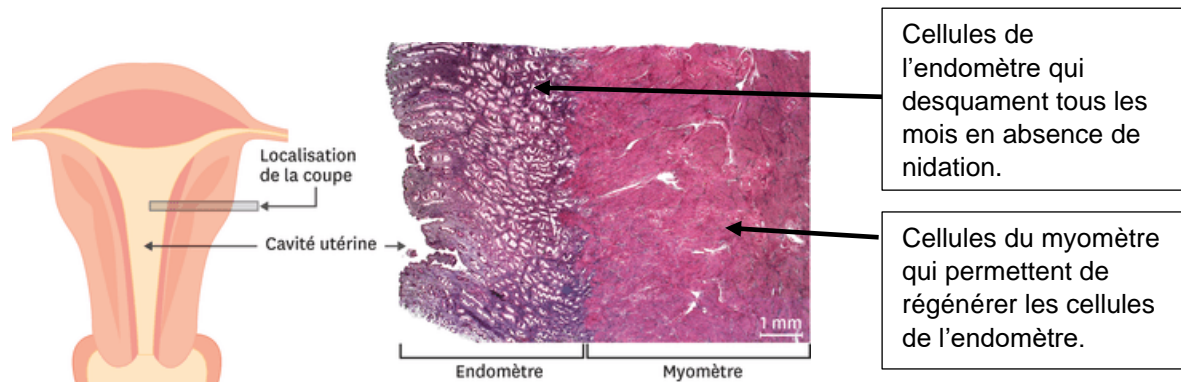


Figure 3 Observation en microscopie optique d'une coupe de la paroi utérine [3]

## B- Les trompes de Fallope

### i. Position anatomique

Les trompes de Fallope sont au nombre de deux. Ces trompes utérines partent des ovaires et vont s'aboucher dans la cavité de l'utérus. Elles sont également appelées oviductes (conduit à œuf) : étant donné leur position anatomique, elles vont conduire l'ovule des ovaires jusqu'à l'utérus.

### ii. Structure anatomique

Elles se découpent en trois parties :

- Le pavillon de la trompe recouvre l'ovaire en formant des franges ciliées. Lors de l'ovulation, un ovocyte contenant le gamète femelle (l'ovule) va être expulsé par l'ovaire dans le pavillon. Ce dernier en forme d'entonnoir va créer un courant qui va faciliter la captation de l'ovocyte émis hors de l'ovaire.

- L'ampoule de la trompe fait suite au pavillon. Cette partie des trompes est le lieu de la fécondation.

- L'isthme de la trompe fait suite à l'ampoule et débouche dans l'utérus. Il permet le transport à la fois des spermatozoïdes vers l'ampoule mais également le transport de l'œuf fécondé vers l'utérus. Au cours de ce trajet dans l'isthme vers la cavité utérine, l'ovocyte va subir des divisions mitotiques et se diviser en blastomères (cellules embryonnaires) qui vont s'implanter dans la muqueuse utérine.

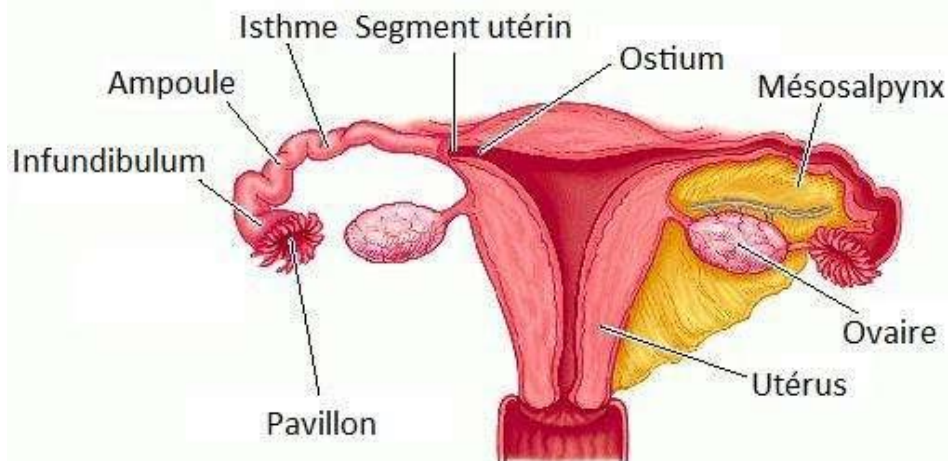


Figure 4 : Schéma d'une trompe de Fallope [4]

### *iii. Histologie des Trompes*

Dans le tissu conjonctif on retrouve des cellules musculaires lisses qui, en se contractant, vont faciliter le transport de l'ovocyte et de l'œuf dans les trompes.

Dans l'épithélium formant la paroi des trompes (situé entre la lumière des trompes et le tissu conjonctif) on retrouve deux types de cellules :

- Des cellules sécrétrices exocrines
- Des cellules ciliées qui participent, grâce au battement de leurs cils, à la création du courant dans les trompes permettant le transport des gamètes et de l'œuf.

## C- Les ovaires

### i. Position anatomique

Les ovaires sont les gonades (organes reproducteurs) féminins. Ils sont au nombre de deux et sont localisés de part et d'autre de l'utérus. Les ovaires sont maintenus en position intra-abdominale (contrairement aux testicules situés en position extra-abdominale) par des ligaments dont un ligament nommé ligament utéro-ovarien qui le relie à l'utérus.

### ii. Structure de l'ovaire

La zone périphérique de l'ovaire forme le cortex de l'ovaire. Il est composé d'un tissu conjonctif qui va renfermer les follicules aux différents stades de maturation. D'autre part dans la zone centrale de l'ovaire appelée la médulla de l'ovaire, on retrouve les nerfs et les vaisseaux sanguins qui vont irriguer le tissu conjonctif du cortex.

### iii. Fonction des ovaires

Les ovaires, au même titre que les testicules chez les hommes, ont une double fonctionnalité.

D'une part, dans le cortex ovarien va avoir lieu la maturation des gamètes femelles. Ainsi, à chaque cycle ovarien, l'ovaire va libérer un ovocyte mature. Ainsi l'ovaire est le lieu de production et de libération des gamètes femelles.

D'autre part, l'ovaire a une fonction endocrine. Il va fabriquer et sécréter des hormones stéroïdes comme la progestérone et des œstrogènes qui jouent un rôle très important chez la femme et notamment dans l'ovulation.

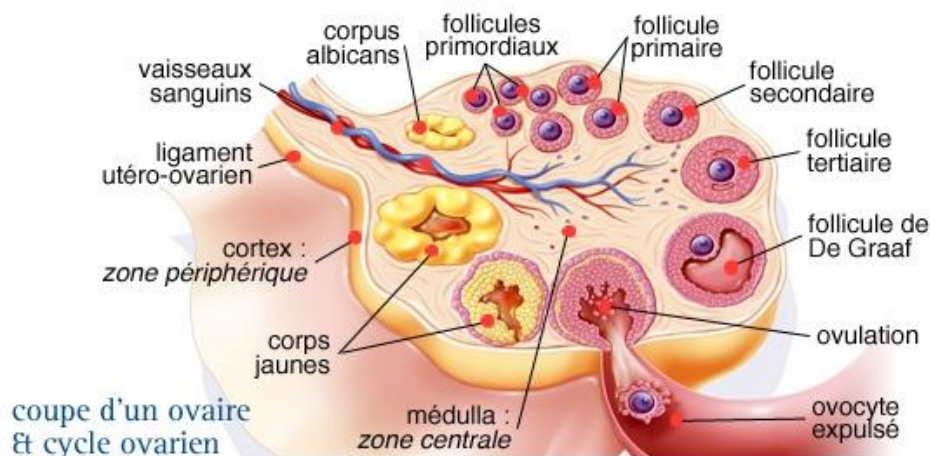


Figure 5 : Coupe d'un ovaire et cycle ovarien [5]

## D- Le vagin

C'est un conduit membraneux extensible et élastique qui s'étend du col de l'utérus à l'orifice (ou méat) vaginal. Ses parois sont minces et sont composées d'un épithélium qui va sécréter un mucus. Il s'agit de l'organe de l'acte sexuel.

## E- La vulve ou organes génitaux externes

La vulve représente les organes génitaux externes. Elle fait suite au vagin. Elle est composée, de part et d'autre, des orifices vaginaux et urinaires, de deux replis cutanés appelés petites lèvres (position interne) et grandes lèvres (position externe). Les petites lèvres vont se rejoindre et former une excroissance appelée prépuce qui va recouvrir la tête du clitoris : organe composé de corps érectiles. La paroi des petites lèvres contient des glandes bulbo vaginales (ou glandes de Bartholin) qui vont avoir pour rôle de lubrifier le vagin lors du rapport sexuel.

## 2. L'appareil génital masculin

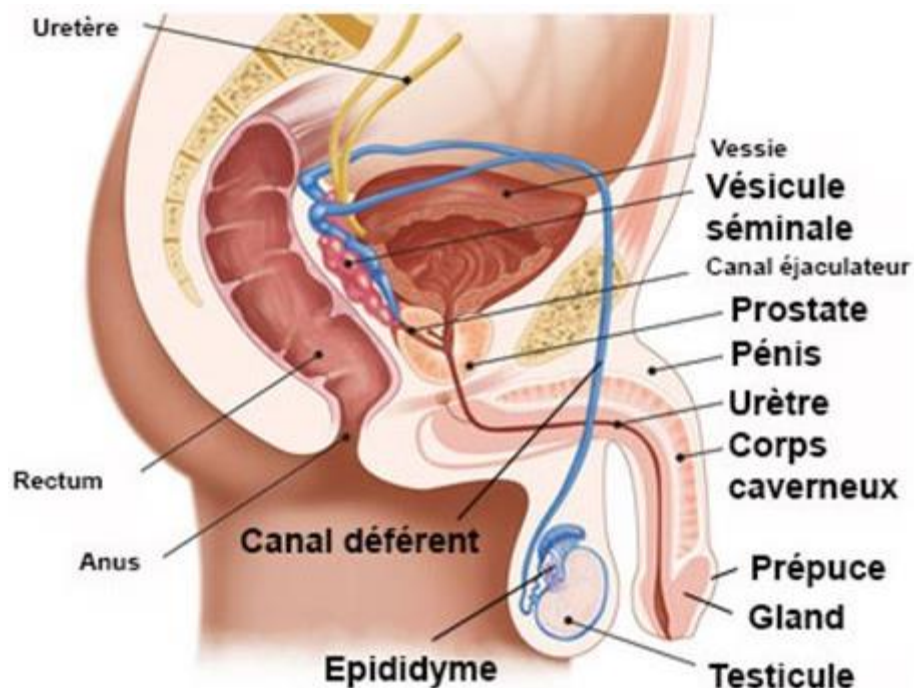


Figure 6 : Coupe schématique de l'appareil génital masculin [6]

### A- Le pénis

Le pénis fait à la fois partie du système reproducteur et du système urinaire. Il se compose de trois parties : la racine du pénis qui le relie à la partie inférieure de l'abdomen et au bassin, le corps et le gland à l'extrémité.

Au centre du pénis se situe l'urètre qui permet à la fois le transport de l'urine et du sperme. L'embouchure de l'urètre se situe au niveau du gland et se nomme le méat urinaire. Ce sera par cet orifice que seront évacués l'urine et le sperme.

Le pénis est fortement vascularisé. Le tissu composant le pénis est nommé le tissu érectile. Ce tissu est lui-même composé d'un corps spongieux entourant l'urètre et situé en position ventrale de la verge, ainsi que de deux corps caverneux de part et d'autre de la verge en position dorsale.

Le corps spongieux est élargi à la partie proximale de l'urètre et forme le bulbe. Il vient également s'élargir à la partie distale de l'urètre formant ainsi le gland. Ce dernier est entouré d'un repli de peau mobile et souple appelé le prépuce qui va permettre d'alléger la tension exercée sur la peau lors de l'extension de la verge au moment de l'érection (la turgescence).

#### *i. Fonctionnement des tissus érectiles*

Le pénis comporte deux muscles différents : les muscles bulbo-caverneux qui participent à l'expulsion du sperme lors de l'éjaculation ; les muscles ischio-caverneux qui participent à la rigidité du pénis lors de l'érection.

Les corps caverneux sont traversés par des chambres remplies de sang. Au repos, le tissu musculaire des muscles ischio-caverneux entourant ces chambres est contracté, les chambres ont un diamètre minimum et peu de sang circule dans celles-ci. [7]

Lors de l'érection, sous l'influence du système nerveux parasympathique, les fibres musculaires lisses des muscles ischio-caverneux entourant les chambres vont se relâcher ce qui permet une augmentation du débit dans les artères caverneuses dont l'afflux sanguin entraîne un engorgement des tissus caverneux. La pression intra caverneuse va augmenter jusqu'à bloquer les flux artériels et veineux. Après l'éjaculation, les fibres vont se contracter de nouveau, cela va bloquer l'afflux artériel et rétablir le drainage veineux du sang et permettre le retour du pénis à l'état de repos. [7]

Ainsi, les tissus érectiles et plus particulièrement les corps caverneux vont se remplir de sang au moment de l'érection. Le remplissage du corps spongieux sera moins prononcé pour ne pas trop comprimer l'urètre et permettre le passage du sperme.

## **B- Le scrotum et les testicules**

Le scrotum constitue le sac cutané qui entoure et protège les testicules. Il est composé à sa base d'un muscle appelé crémaster.

A la fin du développement fœtal, le scrotum (ou les bourses) va migrer à l'extérieur de la cavité abdominale. Ainsi, les testicules, lieu de formation des spermatozoïdes et de la testostérone, occupent une position extra abdominale. Cette position anatomique présente un intérêt fonctionnel : cela va permettre de maintenir les testicules à une

température idéale légèrement inférieure à celle du corps soit à 35°C, qui est une condition indispensable à la spermatogenèse. Ainsi, le muscle crémaster situé à la base du scrotum va se contracter ou se relâcher permettant de rapprocher ou d'éloigner les testicules du corps. Ceci permettra de maintenir les gonades à une température permettant la spermatogenèse. [8]

Les testicules sont une paire de gonades mâles (organe reproducteur). Ils sont situés sous la base du pénis. Ils ont une double fonction essentielle chez l'homme.

D'une part, ils ont une fonction endocrine, ils sont le lieu de la stéroïdogénèse. En effet, ils vont synthétiser et sécréter la testostérone qui est l'hormone sexuelle masculine. Cette fonction s'exprime différemment au cours de la vie d'un homme. Elle débute dès la différenciation sexuelle *in utero*, puis son activité diminue lors des premières années de vie. Enfin, elle redevient active au moment de la puberté et continuera sans interruption jusqu'à la fin de la vie.

D'autre part, ils ont une fonction sécrétoire : c'est le lieu de la spermatogenèse ; les spermatozoïdes seront produits dans les testicules. [9]

#### *i. Anatomie des testicules*

L'albuginée (*tunica albuinea testis*) entourant le testicule est un tissu fibreux constitué de collagène et de cellules musculaires lisses qui participent à l'évacuation des productions testiculaires. Elle a également un rôle de protection des gonades.

Ce tissu va émettre des prolongements qui vont diviser les testicules en 300 lobules environ qui eux-mêmes seront parcourus par 2 à 4 tubes séminifères. C'est dans ces conduits qu'aura lieu la synthèse des gamètes mâles.

Ces tubes tortueux seront prolongés par les tubes droits.

L'anastomose entre ces derniers et les canaux efférents sera formée par le rete testis qui forme un réseau de canalicules nommé corps d'Highmore.

Enfin, les canaux efférents partiront de ce réseau et finiront par aboucher dans un canal unique contenu dans l'épididyme : le canal épидидymaire.[10]

Le tissu entourant les conduits situés dans les testicules (les tubes séminifères, les tubes droits et le rete testi) est un tissu interstitiel qui joue un rôle important dans la spermatogenèse.

#### *ii. Histologie des testicules :*

On retrouvera au sein des testicules trois types de cellules :

- On retrouve dans le tissu interstitiel, autour des tubes séminifères, *les cellules de Leydig* où aura lieu la synthèse d'hormones stéroïdes dont la testostérone. Ces cellules auront également pour fonction de sécréter la testostérone dans les

vaisseaux sanguins traversant le tissu interstitiel. Ce sont donc des cellules endocrines.

- Les cellules constituant la paroi des tubes séminifères se nomment les *cellules de Sertoli*. Ces cellules jouent un rôle important dans la formation des spermatozoïdes en apportant des éléments nutritifs essentiels au développement des gamètes mâles.
- Pour finir on trouvera au milieu des cellules de Sertoli les *cellules germinales* ou cellules de la lignée spermatique à différents stades de maturation (spermatogonie, spermatocyte, spermatides et spermatozoïdes).

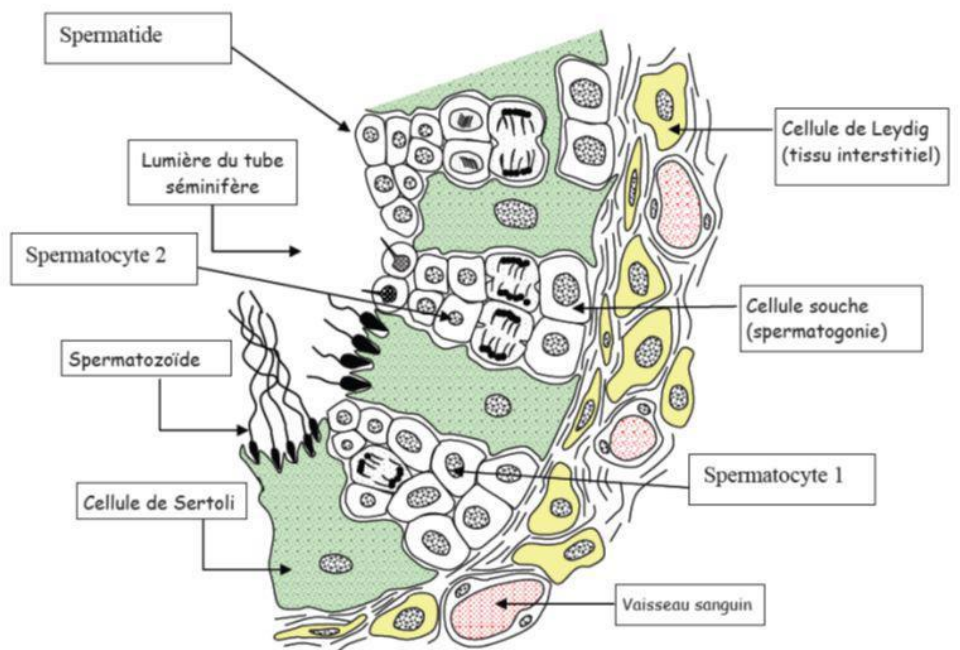


Figure 7 : Schéma d'une coupe longitudinale de la paroi du tube séminifère [11]

### C- Les épидидymes

L'épididyme (*epididymis*) est une structure qui coiffe chaque testicule dans sa partie inférieure. Il est également logé en position extra abdominale et sera donc au nombre de deux. Un épидидyme se divise en 2 parties : la partie supérieure (la tête de l'épididyme) où a lieu la maturation des spermatozoïdes et la partie inférieure (le corps et la queue) où les spermatozoïdes vont s'accumuler.

L'épididyme est composé d'un canal nommé canal épидидymaire qui est enroulé sur lui-même et qui mesure environ 6 m de long. Tous les canaux efférents d'un testicule vont se terminer dans un unique canal épидидymaire. Ainsi, il prend naissance dans la tête de l'épididyme puis se transformera en canal déférent à la sortie de la queue de l'épididyme. [12]

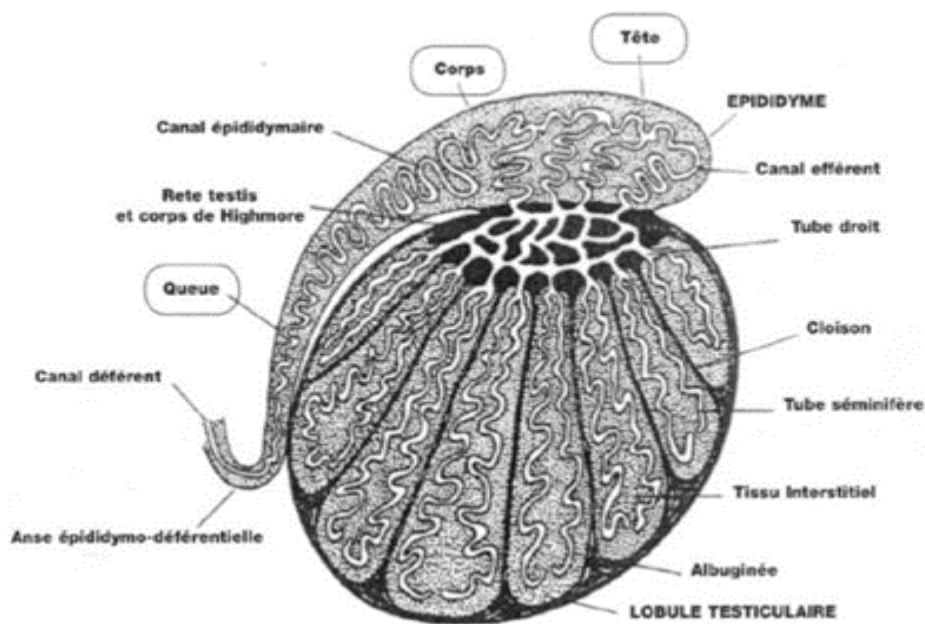


Figure 8 : Schéma d'une coupe sagittale d'un testicule [9]

## D- Les canaux déférents et canaux éjaculateurs

Le canal déférent est le canal faisant suite au canal épидидymaire, à la sortie de la queue de l'épididyme. Il va ainsi partir du sac scrotal et remonter dans l'abdomen, contourner la vessie pour venir se terminer à côté de la prostate en se dilatant et formant l'ampoule du canal déférent. Ce conduit mesure 45 cm de long. Comme pour les testicules et les épидидymes ils sont au nombre de deux.

A la sortie du canal déférent se situe le canal éjaculateur qui est un conduit très court, mesurant 2.5 cm de long. Toujours au nombre de deux, ils traversent la prostate.

## E- Les glandes annexes

### *i. Les vésicules séminales*

Les vésicules séminales se situent à la base de la vessie, en amont du rectum et juste au-dessus de la prostate. Elles occupent une position latérale avec l'ampoule du canal déférent et mesurent environ 5 cm. [12]

Les vésicules séminales sont le principal lieu de production du liquide séminal mais aussi le lieu de synthèse d'éléments nutritifs pour les spermatozoïdes que l'on retrouve dans le liquide séminal comme le fructose.

A l'inverse des canaux déférents, ces glandes ne contiennent pas de spermatozoïdes. Au moment de l'éjaculation, le liquide séminal produit par ces glandes va passer dans les canaux éjaculateurs puis dans l'urètre prostatique. Les spermatozoïdes qui sont stockés



dans l'ampoule du canal déférent, vont passer par les canaux éjaculateurs où ils vont se mélanger au liquide séminal pour rejoindre l'urètre prostatique.

### *ii. La prostate*

La prostate est une glande exocrine qui se situe en dessous de la vessie, entre la symphyse pubienne et le rectum. Cette glande est divisée anatomiquement en quatre zones. Elle est traversée par l'urètre prostatique ainsi que par les canaux éjaculateurs.

Cet organe comprend du tissu glandulaire et non glandulaire (tissu conjonctif et musculaire). Le tissu musculaire sera impliqué dans la miction-contenance dans une faible mesure ainsi que dans l'éjaculation dans une plus grande mesure. La prostate fait à la fois partie de l'appareil génital et de l'appareil urinaire masculin. [13]

Cette glande est le deuxième site de production du liquide séminal (30% du volume), et sécrète également des composés tels que le PSA (Antigène Spécifique de la Prostate) qui est un bon marqueur du cancer de la prostate. Les composés synthétisés par la prostate dans le liquide séminal vont avoir pour rôle de protéger, de nourrir ou encore d'activer les spermatozoïdes. Au moment de l'éjaculation, le tissu fibromusculaire de la prostate va permettre d'évacuer les sécrétions prostatiques formées dans le tissu glandulaire. Ce liquide va passer dans l'urètre et rejoindre les spermatozoïdes et le liquide séminal produit par les vésicules séminales.

### *iii. Les glandes de Cowper*

Elles se situent en dessous de la prostate et à côté du début du corps spongieux situé dans le pénis. Elles sont au nombre de deux. On peut également les appeler glandes bulbo-urétrales ; elles débouchent au niveau de l'urètre pénien qui lui-même traverse le corps spongieux.

Comme les spermatozoïdes et l'urine empruntent le même canal, l'urètre, des résidus d'urine ou de sperme peuvent subsister. C'est pourquoi les glandes de Cowper vont sécréter un mucus qui va neutraliser l'acidité laissée par l'urine qui pourrait altérer la paroi des spermatozoïdes et réduire leur survie. Ce mucus a également un rôle de lubrification.

## **F- L'urètre**

L'urètre constitue la dernière partie des voies génitales. C'est un canal unique qui va se situer à la sortie de la vessie, il mesure environ 20 cm. Il se divise en 3 parties : à la partie supérieure se situe l'urètre prostatique qui traverse la prostate, suivi de l'urètre membraneux sur une courte portion. Enfin on trouvera l'urètre pénien appelé également urètre spongieux car il traverse le corps spongieux du pénis. L'embouchure de l'urètre se nomme le méat urinaire.

Ce canal est un conduit commun au sperme et à l'urine. L'urine accumulée dans la vessie sera évacuée depuis celle-ci *via* l'urètre après ouverture du sphincter. Le sperme sera quant à lui conduit depuis les canaux éjaculateurs vers l'urètre prostatique. L'évacuation de l'urine se fera au moment de la miction et le sperme se fera au moment de l'éjaculation.

### III. La gamétogenèse

#### 1. L'ovogenèse

##### A- Introduction

L'ovogenèse est le processus qui permet la formation de cellules aptes à être fécondées, les ovules, à partir de cellules souches. Ce processus se déroule dans l'ovaire qui est la gonade femelle. Les oocytes primaires sont formés dans les ovaires à partir du 5<sup>ème</sup> mois de développement *in utero* et jusqu'à la fin du développement fœtal. Ainsi, à la naissance, la femme possède un stock d'oocytes défini. De la puberté à la ménopause, à chaque cycle ovarien, un oocyte primaire est sélectionné pour terminer sa maturation et former un gamète femelle : l'ovule. [14]

##### B- Les ovaires

Les gonades femelles sont entourées d'un tissu fibreux nommé albuginé qui va entourer un épithélium unistratifié. La partie interne de l'ovaire est composée de tissu conjonctif dont on distingue deux zones :

- la partie centrale nommée médulla qui est traversée par de nombreux vaisseaux sanguins,
- la partie périphérique nommée cortex germinatif où a lieu la différenciation des cellules germinales.

Chaque cellule germinative va s'entourer d'une couche de cellules somatiques aplaties ce qui formera le follicule ovarien. [14]

##### C- L'ovogenèse

Jusqu'à la 14<sup>ème</sup> semaine de vie fœtale, les cellules germinales appelées gonocytes primordiaux vont proliférer et se transformer en ovogonies et vont se compter en millions. Ensuite à partir de la 16<sup>ème</sup> semaine, seulement une partie (entre 30 à 50%) de ces derniers vont se diviser en ovocytes I dits primaires, les autres vont dégénérer. Ces ovocytes I vont poursuivre leur maturation en s'associant à des cellules somatiques. Cela amènera à la formation des follicules qui contiennent tous une unique cellule germinale. [14]

Deux phases de destruction massive de follicules seront observées chez la femme : la première a lieu à la naissance de l'individu et est appelée atresie folliculaire, la deuxième a lieu à la ménopause. Entre ces deux phases, le nombre de follicules diminue progressivement.

D'autre part, à partir de la puberté et à chaque cycle menstruel, un ovocyte I va être sélectionné et poursuivre sa maturation pour devenir un ovocyte II, l'ovule au moment de l'expulsion de l'ovaire : l'ovulation. Ainsi, seulement 500 ovocytes environ sur les dizaines de milliers contenus dans les ovaires vont devenir des ovules. [14]

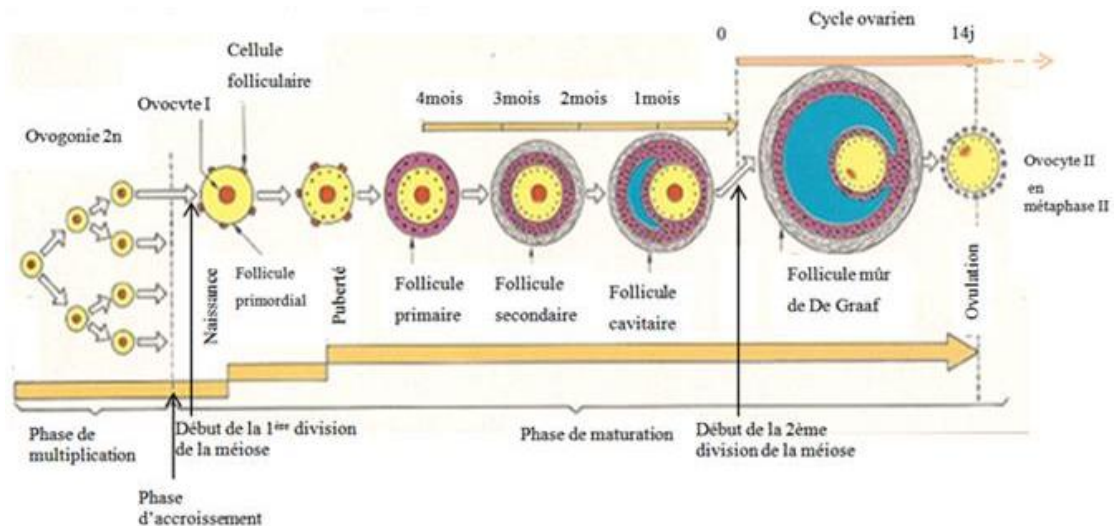


Figure 9 : Schéma du processus d'ovogenèse [15]

## 2. La spermatogenèse

### A- Introduction

La spermatogenèse correspond au processus de transformation de cellules souches d'un individu mâle en gamètes : les spermatozoïdes. Ce processus composé de nombreuses étapes se déroule dans les gonades masculines et dure 74 jours environ. La spermatogenèse est sous l'emprise d'une hormone stéroïde : la testostérone. Ce processus se déroule de la puberté à la mort de l'individu mâle.

### B- Les tubes séminifères

Les tubes séminifères sont le lieu de la spermatogenèse. Les parois de ces tubes séminifères sont composées de tissu : le tissu épithélial (ou épithélium séminifère). Ce dernier est composé d'une partie basale sur laquelle reposent les cellules somatiques : les cellules de Sertoli. [14]

Ces cellules jouent un rôle important dans la synthèse des spermatozoïdes en apportant des éléments nutritifs essentiels au développement des gamètes mâles. Grâce à leurs jonctions serrées, elles enveloppent et protègent les cellules germinales pour permettre leur maturation.

Entre ces cellules somatiques se trouvent les cellules germinales que l'on observe à différents stades de maturation (spermatogonie, spermatocyte, spermatides et spermatozoïdes).

Ce tissu a donc une fonction exocrine car il produit des cellules germinales qui sont excrétées ensuite vers la lumière des tubes séminifères. [16]

Autour des tubes séminifères on trouvera un tissu interstitiel composé de cellules en amas nommées les cellules de Leydig qui présentent la fonction endocrine du testicule en produisant les androgènes. [14]

### C- La spermatogenèse et la spermiogenèse

Sous l'effet de la testostérone, les cellules de Sertoli vont se développer pour former les tubes séminifères.

D'autre part, les cellules germinales quiescentes vont commencer à se différencier. Elles vont d'abord se transformer en spermatogonies, puis en spermatocytes primaires pour se diviser en deux spermatocytes secondaires qui donneront ensuite quatre spermatides. Enfin les spermatides vont se transformer en spermatozoïdes lors d'une phase de cytodifférenciation. Cette dernière étape se nomme la spermiogenèse. [14]

Tout au long de leur différenciation, les cellules germinales migrent de la lame basale de la paroi des tubes, vers la lumière, entre les cellules de Sertoli. Enfin, les spermatozoïdes formés seront relâchés dans la lumière des tubes lors de la spermiation. [14]

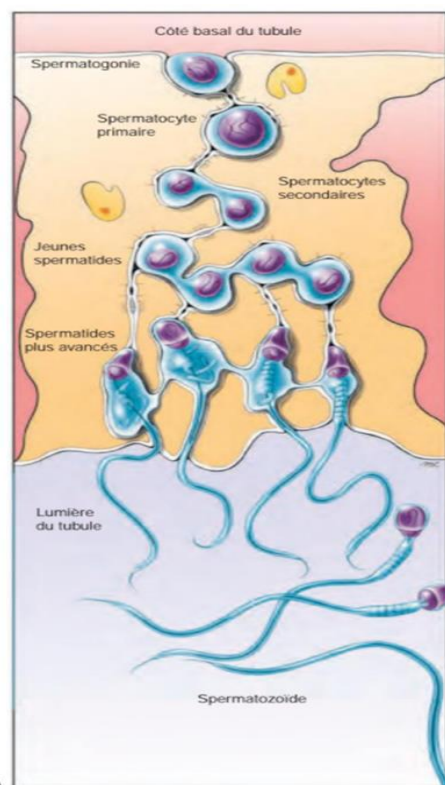


Figure 10 Spermatogenèse et spermiogenèse [16]

Arrivés dans la lumière, les spermatozoïdes possèdent un flagelle mais sont encore non fécondants et immobiles. Cette maturité fonctionnelle sera acquise au cours de leur trajet dans l'épididyme. [16]

Cependant, le réel pouvoir fécondant de ces derniers ne se manifestera qu'au moment du contact avec les voies génitales femelles, lors du processus nommé la capacitation. [16]

Tableau 1 : Différence de production de gamète chez la femme et chez l'homme

<b>Chez la femme</b>	<b>Chez l'homme</b>
De la puberté à la ménopause	De la puberté à la mort
Stock limité d'ovule	Stock illimité de spermatozoïdes
Production cyclique de l'ovule	Production continue des spermatozoïdes
Production d'un gamète à la fois	Production de millions de gamètes à la fois

## IV. Contrôle hormonal de la spermatogenèse et de l'ovogenèse

### 1. Introduction

L'ovogenèse et la spermatogenèse sont sous le contrôle endocrinien de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui sécrète de nombreuses hormones mais également sous le contrôle des cellules germinales ou de cellules somatiques (hormones ovariennes, testostérone et pituitaires) qui exercent des interactions entrant en jeu dans la régulation de la gamétogenèse. [14]

### 2. Les sécrétions gonadiques

Les gonades femelles et/ou mâles sécrètent des hormones qui jouent un rôle important dans la production de gamètes.

- La testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig situées dans les testicules. Cette hormone stéroïde est également un intermédiaire dans le métabolisme des stéroïdes qui conduit à la production d'hormones femelles.
- La progestérone est sécrétée par le corps jaune et/ou le placenta.
- Les œstrogènes (œstradiol, œstrone et œstriol) sont sécrétés par les follicules.

Les tissus somatiques des gonades femelle et mâle sécrètent également des protéines qui jouent un rôle important dans la régulation de la production d'hormones sexuelles et donc dans la gamétogenèse. Ainsi, les cellules de Sertoli et les cellules folliculaires vont produire des facteurs protéiques tels que l'activine et l'inhibine qui exercent, entre autres, une fonction paracrine sur l'hypophyse, régulant ainsi ses sécrétions. Les cellules de Sertoli vont également synthétiser l'ABP « androgen binding protein » qui est une protéine de liaison qui permet de concentrer la testostérone dans les tubes séminifères. [14]

### 3. L'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus est une petite zone située dans le cerveau qui est en contact étroit avec une glande : l'hypophyse. Cette région reçoit des informations par voie nerveuse et par voie sanguine. C'est *via* cette dernière que l'hypothalamus va recevoir des informations concernant le taux d'hormones présent dans le sang lui permettant ainsi de réguler son activité. [14] D'autre part, l'hypothalamus sécrète de manière cyclique un peptide hormonal : la gonadolibérine (GnRH : « Gonadotrophin Releasing Hormone ») qui va agir sur la glande hypophysaire *via* la tige pituitaire et moduler la sécrétion de deux gonadostimulines (ou hormones gonadotropines) :

- l'hormone folliculostimulante (FSH),
- l'hormone lutéino-stimulante (LH).

Tableau 2 : Rôles des gonadotropines chez la femme et chez l'homme

	<b>Hormone folliculostimulante</b> <b>FSH</b>	<b>Hormone lutéino-stimulante</b> <b>LH</b>
<b>Femme</b>	Favorise la croissance des follicules	Déclenche l'ovulation ainsi que la formation du corps jaune.
	Contrôle de la prolifération de l'endomètre utérin	
<b>Homme</b>	Stimule la spermatogenèse	Stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig

#### 4. Chez la femme

##### A- Le cycle menstruel

Chez la femme, l'ovogenèse est réalisée de manière cyclique incluant les différentes étapes sous le nom de cycle menstruel. Celui-ci dure environ 28 jours et se met en place à la puberté et jusqu'à la ménopause. Autour du 14<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel, un gamète femelle est libéré et l'utérus est apte à recevoir un œuf fécondé.

Le cycle menstruel se compose de 4 étapes :

- desquamation de l'endomètre de l'utérus n'ayant pas accueilli d'œuf fécondé et la dégénérescence du corps jaune du follicule,
- la maturation d'un follicule et d'un ovocyte ainsi que la prolifération de l'endomètre utérin en parallèle,
- l'ovulation au cours de laquelle l'ovule sera expulsé de l'ovaire,
- le follicule évoluant en corps jaune. [16]

Ce cycle se décompose en deux phases :

- Une phase ovulatoire ou phase folliculaire, régulée par l'œstrogène qui correspond au développement du follicule jusqu'à l'ovulation.

- Une phase post ovulatoire ou phase lutéale qui prépare à la possible gestation et qui est contrôlée par la progestérone.

*i. La phase folliculaire*

Développement des follicules

Aux premiers jours des règles, face à un taux d'hormones stéroïdes faible et à un rétrocontrôle positif, l'hypothalamus va sécréter la gonadolibérine. Cette dernière va agir sur l'hypophyse qui va à son tour produire des gonadostimulines (LH et FSH). Ces deux gonadostimulines vont agir sur les follicules à deux endroits distincts :

- La LH va se lier aux récepteurs situés à la surface des cellules de la thèque interne et entraîner la libération d'androgènes.
- La FSH va se lier aux récepteurs présents à la surface des cellules de la granulosa et provoquer la croissance d'un groupe de follicule. D'autre part, la liaison de la FSH sur ces récepteurs induit la synthèse de l'aromatase qui est une enzyme qui va transformer les androgènes produits par les cellules de la thèque interne en œstrogènes.
- Enfin, la FSH va provoquer la prolifération des cellules de la granulosa qui vont exprimer petit à petit des récepteurs de la LH à leur surface. La liaison de ces deux gonadostimulines sur les récepteurs présents sur les cellules de la granulosa va induire la libération d'inhibine qui va exercer, conjointement avec l'augmentation du taux d'œstrogènes, un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse.

Parallèlement à cela, parmi le groupe de follicules recrutés, un follicule va devenir dominant (le follicule de De Graaf) et les autres vont entrer en atrophie. [14]

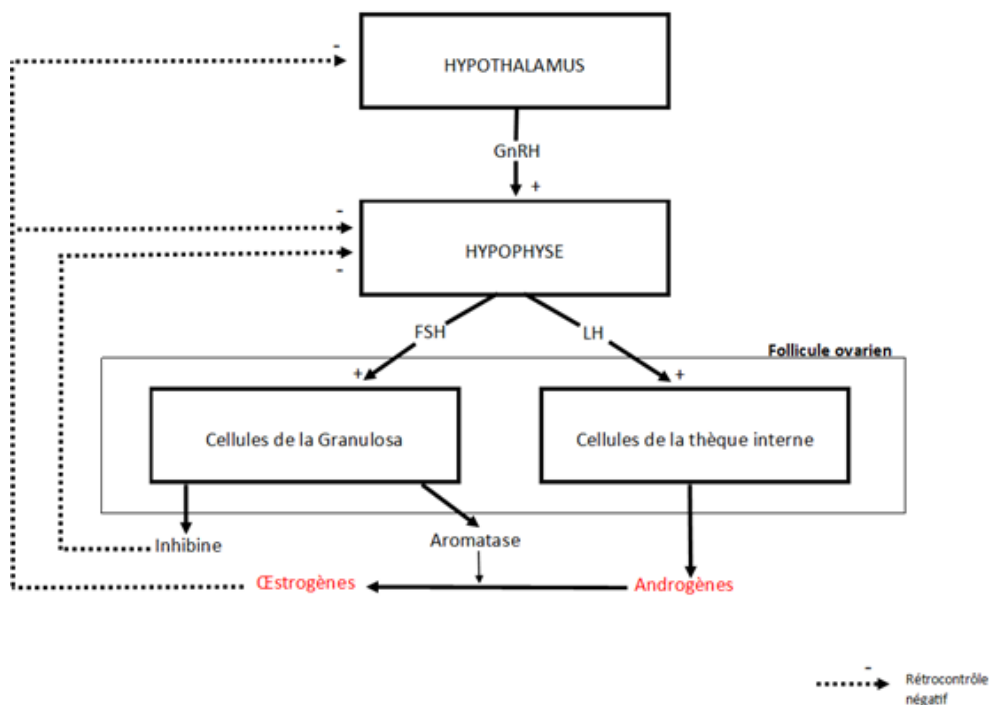




Figure 11: Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la phase folliculaire

## Ovulation

Au cours de la deuxième semaine du cycle menstruel, le taux d'œstrogènes va arriver à un maximum. Au 14<sup>ème</sup> jour, ce taux élevé d'hormone va inverser le rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, les œstrogènes vont provoquer une libération rapide et élevée de LH par l'hypophyse conjointement à la libération dans une moindre mesure de FSH. Ce phénomène se nomme la décharge gonadotrope.

On observe alors la migration du follicule dominant qui va se loger sous la surface de l'ovaire. Ce pic de LH va provoquer au niveau du follicule des remaniements structuraux ; la paroi de l'ovaire va se rompre à l'endroit où le follicule s'est logé. Enfin, 36h après ce pic de LH, la ponte ovulaire se produit. Ce phénomène sera accompagné d'une chute du taux d'œstrogène. [14]

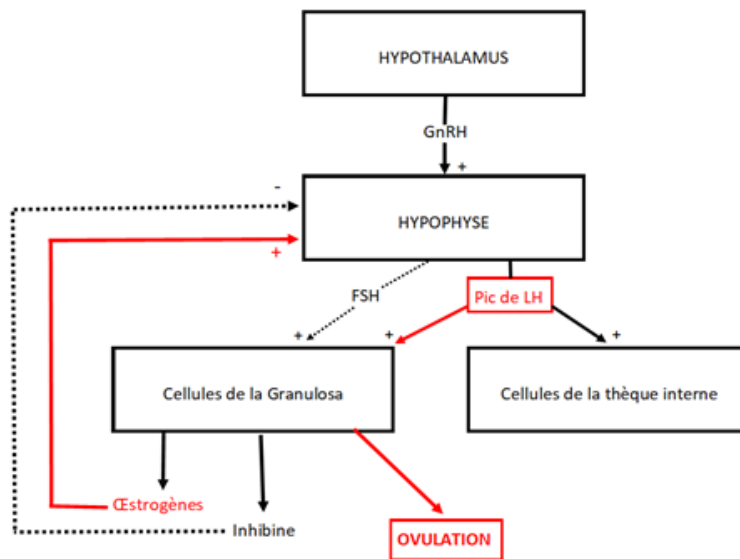


Figure 12: Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la phase ovulatoire

### *ii. La phase lutéale*

Durant cette étape, on observe des modifications de l'endomètre qui va alors pouvoir accueillir un ovule fécondé.

Au moment de l'ovulation, l'ovule est expulsé du follicule ovarien. Il va alors migrer *via* les trompes de Fallope vers l'utérus. Les cellules de la granulosa du follicule ovarien vont quant à elles se transformer en corps jaune sous l'influence de la LH et de la FSH. Ce

corps jaune, sous l'impulsion de la LH, sécrète une hormone : la progestérone qui va entraîner des modifications de la paroi utérine.

On observe en effet :

- une augmentation de la vascularisation de l'utérus,
- des sécrétions produites par l'épithélium glandulaire,
- un épaissement du tissu conjonctif de la paroi utérine,
- la libération de glycogène par les cellules de l'endomètre.

D'autre part, le corps jaune sécrète de l'inhibine et de l'œstradiol. Ces hormones, conjointement avec la progestérone, vont entraîner un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. [14]

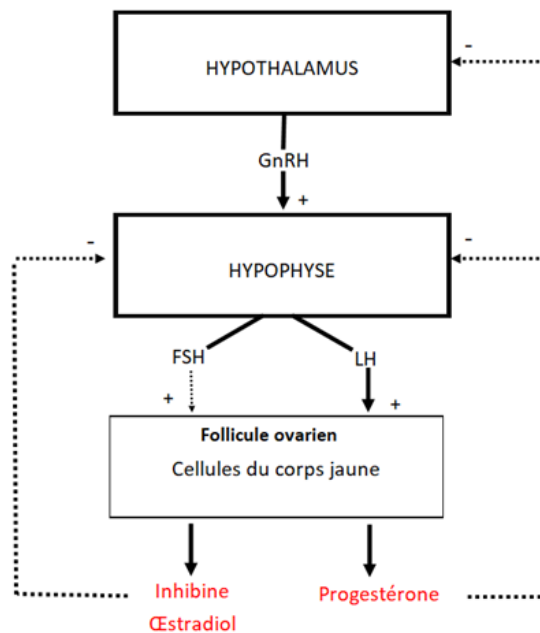


Figure 13 : Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la phase lutéale

A ce moment du cycle, l'utérus est prêt à accueillir un œuf fécondé. Deux cas de figure se présentent alors :

- La fécondation a lieu. Les cellules du trophoblaste (fine couche cellulaire qui délimite l'œuf) vont alors sécréter une hormone nommée gonadotrophine chorionique ou hCG. Celle-ci possède des effets similaires à la LH qui va avoir

pour effet de maintenir le corps jaune pour garder la production de progestérone avant que celle-ci ne soit réalisée par le placenta.

- La fécondation n'a pas lieu. L'inhibine, la progestérone ainsi que les œstrogènes exercent alors un rétro contrôle négatif sur l'hypophyse ce qui entraîne une diminution de libération de LH et FSH donc la régression du corps jaune. De ce fait, le corps jaune ne sécrètera plus d'hormone notamment la progestérone qui permettait les modifications de la paroi utérine. La chute de progestérone entraîne donc la nécrose de la couche superficielle de l'endomètre richement vascularisée. La desquamation de celui-ci s'accompagnera d'hémorragies plus ou moins importantes pendant 4 à 5 jours.

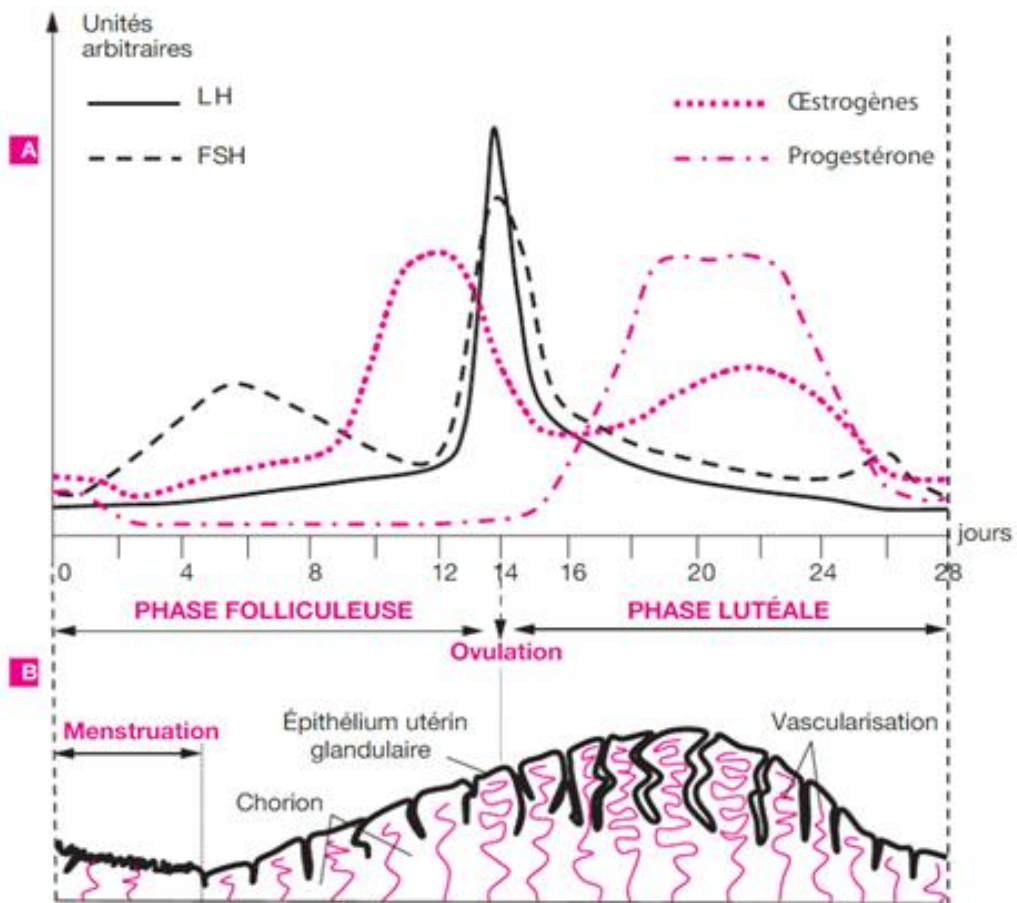


Figure 14 : Evolution du taux d'hormone [A] et de la paroi utérine [B] lors du cycle menstruel [14]

## 5. Chez l'homme

L'axe hypothalamo-hypophysaire occupe une place centrale dans la spermatogenèse. En effet, les hormones LH et FSH vont agir sur les cellules germinales ainsi que sur les cellules somatiques présentes au niveau testiculaire.

Les cellules somatiques :

La gonadostimuline FSH libérée par l'hypophyse va se lier à ses récepteurs localisés sur les cellules de Sertoli et activer leur comportement sécrétoire. Rappelons que ces cellules se trouvent sur la paroi des tubes séminifères et qu'elles excrètent des éléments nutritifs essentiels au développement des spermatozoïdes. On observe la libération d'ABP, de cytokines comme l'interleukine-1 $\alpha$  et de facteurs de croissance. Parallèlement, ces cellules vont libérer de l'inhibine qui va exercer un feed-back négatif sur l'hypophyse.

La gonadostimuline LH va quant à elle agir sur les cellules de Leydig qui synthétisent l'hormone mâle, la testostérone. On observe une augmentation du taux de testostérone. Finalement la testostérone exercera un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus. [14]

D'autre part, les cellules de Leydig et de Sertoli vont interagir entre elles :

Les cellules de Sertoli libèrent de l'inhibine qui va potentialiser l'effet de la LH sur les cellules de Leydig mais elles libèrent également un facteur (IGF-1) qui va agir sur les cellules de Leydig en augmentant l'expression des récepteurs de la LH et des enzymes de la stéroïdogénèse. Cela va aboutir à une augmentation de la synthèse de la testostérone.

A son tour, la testostérone va agir sur les cellules de Sertoli et favoriser la sécrétion de l'ABP ou encore de transferrine.

Pour finir, la testostérone ainsi que l'interleukine-1 $\alpha$  vont favoriser la prolifération des cellules germinales. [14]

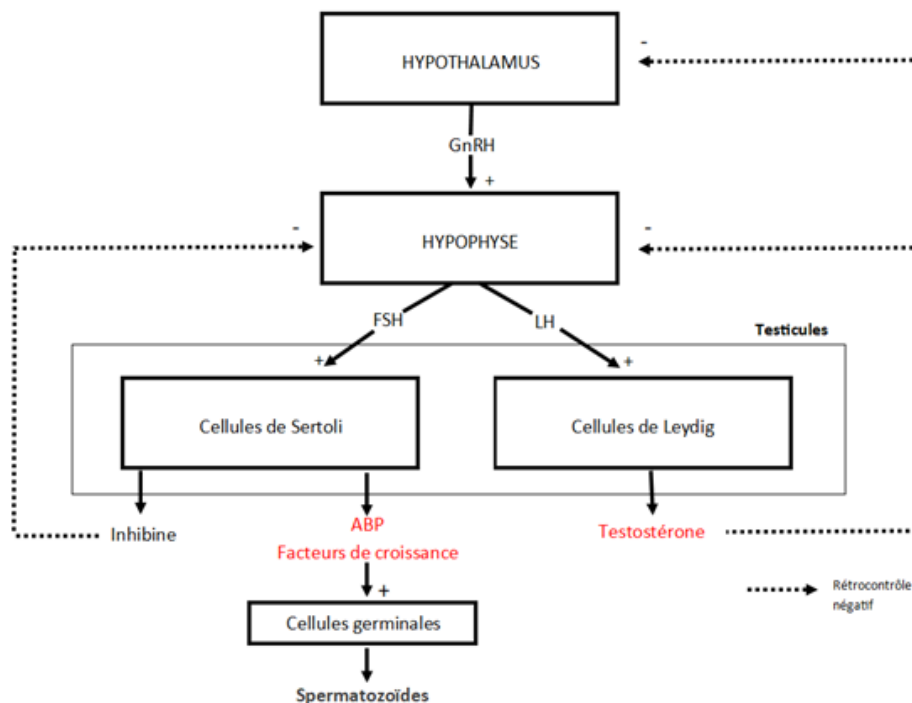


Figure 15 : Régulation de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire pendant la spermatogenèse

## V. Mécanisme de la fécondation

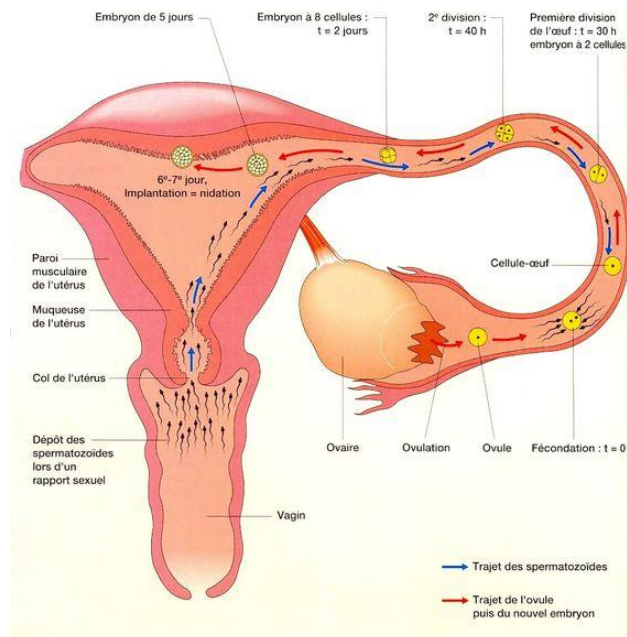


Figure 16 Schéma de la fécondation à la nidation [17]

Le follicule qui a libéré l'ovule sécrète un facteur qui va attirer et orienter les spermatozoïdes à travers la trompe utérine. Seuls les spermatozoïdes capotés (qui possèdent un flagelle actif et qui ont donc acquis une mobilité) sont sensibles à ce facteur chimiotactique ce qui permet une sélection des spermatozoïdes les plus viables.

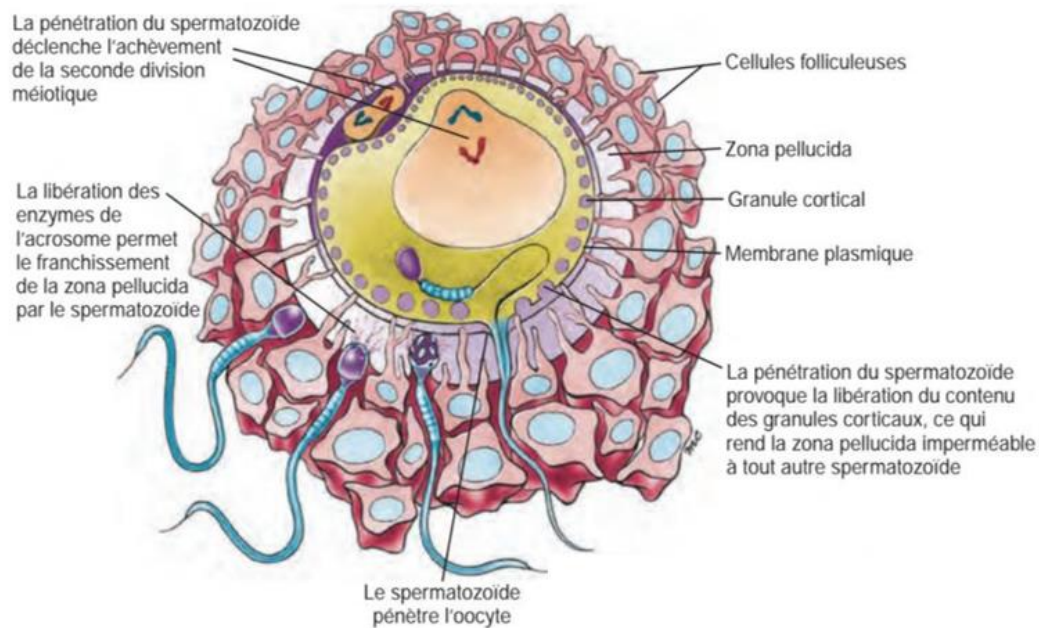


Figure 17: Schéma du processus de pénétration de l'ovocyte par les spermatozoïdes. [16]

Lorsque le spermatozoïde arrive aux abords de l'ovule, il va se lier à une molécule réceptrice du spermatozoïde (ZP3) présente dans la zone pellucida. Cette liaison s'effectue entre cette glycoprotéine et une protéine de surface du spermatozoïde nommée SED1. Cette liaison glycoprotéique est propre à chaque espèce. D'autres liaisons vont également entrer en jeu lors de la rencontre des cellules germinales.

A la suite de cette liaison, l'acrosome va libérer ses enzymes cataboliques (enzymes acrosomiaux) qui vont dissoudre la zone pellucida ce qui va permettre aux spermatozoïdes de la pénétrer et la traverser.

Lorsqu'un gamète mâle parvient à atteindre le gamète femelle, les membranes des deux gamètes vont fusionner grâce, une nouvelle fois, à de nombreuses interactions moléculaires.

Immédiatement après la fusion des membranes, les granules corticaux de l'ovocyte vont libérer un facteur qui va détruire les molécules réceptrices des spermatozoïdes rendant ainsi la zone pellucida imperméable, empêchant l'entrée des autres spermatozoïdes. Cela va permettre d'éviter la fécondation de l'ovocyte par plusieurs spermatozoïdes.

Au même moment, le noyau du spermatozoïde pénètre dans l'ovocyte. Ce dernier va alors finir sa méiose (processus lors duquel une cellule diploïde, à  $2n$  chromosomes, va subir deux divisions successives pour aboutir à quatre cellules haploïdes à 2 chromatides). Ensuite, le pronucléus mâle et le pronucléus femelle vont voir leur enveloppe nucléaire s'effacer et les chromosomes femelles et mâles sont répliqués. Une nouvelle enveloppe nucléaire va alors se reformer autour des chromosomes mâles et

femelles ce qui va aboutir à la formation d'un zygote diploïde. Ce processus se nomme l'amphimixie. L'information génétique des deux gamètes va alors se mélanger.

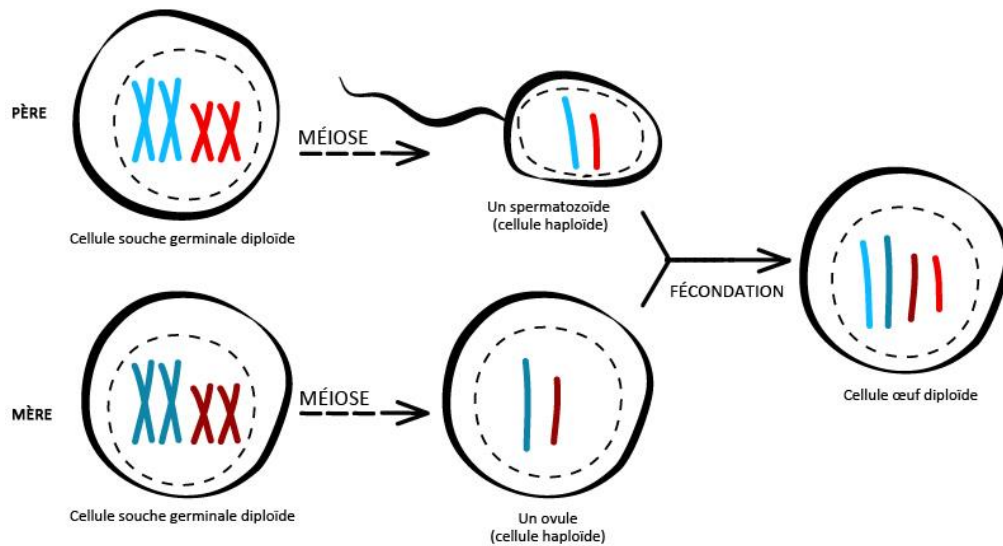


Figure 18 : Schéma du devenir des chromosomes de la méiose à la fécondation [18]

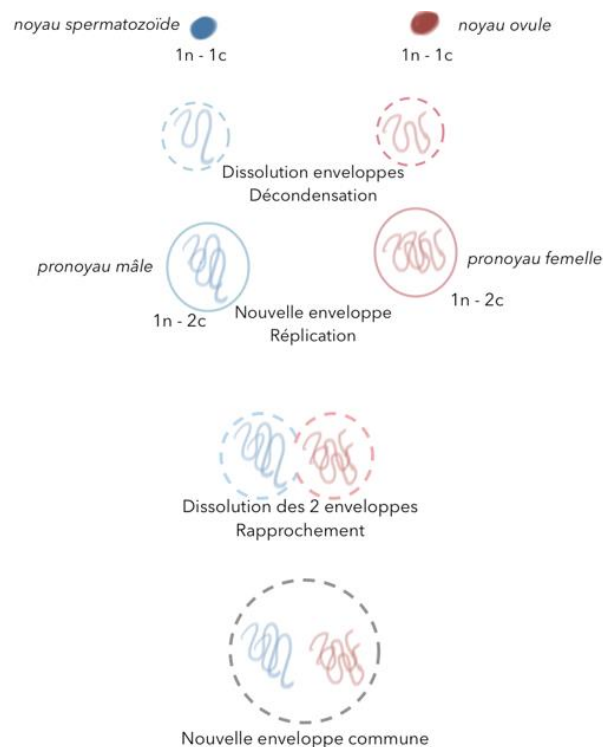


Figure 19 : Schéma du processus d'amphimixie [19]

Dans les jours qui suivent la fécondation, le zygote, ou embryon, est transporté de la trompe utérine vers la cavité utérine. Il va subir en même temps de nombreuses divisions mitotiques qui vont aboutir à la formation d'un amas de cellules filles appelées blastomères.

Enfin, entre le 6<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour, l'embryon va s'implanter dans l'endomètre. Les blastomères vont se différencier. Une partie des cellules va permettre la formation de l'embryon tandis qu'une autre partie permettra la formation du placenta.

## VI. Moyens de contraception actuellement disponibles

En France, en 1920 la diffusion de tout moyen de contraception et abortif est interdite par la loi et les peines réservées aux personnes transgressant la loi s'alourdissent au fil des années. C'est seulement le 27 décembre 1967 qu'est votée la loi Neuwirth qui autorise la fabrication, l'importation et la vente en pharmacie des produits de contraception uniquement sous le contrôle de l'Etat. Progressivement, de nouveaux moyens de contraception voient le jour.

L'efficacité d'un moyen de contraception est évaluée à partir de la probabilité d'une grossesse accidentelle en dépit de son utilisation. Elle se note grâce à l'indice de Pearl. Cet indice distingue l'efficacité théorique de l'efficacité pratique.

L'efficacité théorique est mesurée en calculant sur un an le pourcentage de grossesse non désirée calculé dans un échantillon de population utilisant, de manière optimale, un moyen de contraception défini. Ce dernier sera comparé à l'efficacité pratique qui représentera le pourcentage de grossesse non désirée dans la population générale y compris chez les couples n'ayant pas respecté les bonnes conditions d'utilisation des moyens contraceptifs (rupture de préservatif, oubli de pilule...).

L'écart entre l'efficacité théorique et pratique est dû principalement à une utilisation parfois contraignante du moyen de contraception.

Les moyens de contraception actuellement disponibles se classent en différentes catégories. On peut citer la contraception vaginale « barrière », la contraception hormonale, la contraception intra-utérine ou encore la contraception chirurgicale définitive.



## 1. La contraception vaginale barrière

Ces différents moyens de contraception vont avoir pour but d'empêcher les spermatozoïdes de pénétrer dans l'utérus et d'aller féconder un ovule.

Plusieurs dispositifs médicaux sont actuellement disponibles.

### A- Les spermicides

Indice de Pearl théorique : 18 [20]

Indice de Pearl pratique 29 [20]



Figure 20 : Contraception vaginale barrière (PHARMATEX®) [21]

Ils se présentent sous différentes formes : en ovule, en capsule molle ou encore en crème vaginale.

Ils sont utilisés seuls ou en association avec d'autres moyens de contraception vaginaux.

#### Mécanisme d'action :

- Les deux principes actifs utilisés dans les spécialités (Chlorure de Benzalkonium et Chlorure de Miristalkonium) vont détruire la membrane du spermatozoïde avec en premier lieu la destruction de son flagelle puis l'éclatement de sa tête. Ils empêchent ainsi la fertilisation, les gamètes mâles ne sont plus viables.

Tableau 3 : Avantages et inconvénients de l'utilisation d'un spermicide

Avantages	Inconvénients
Disponible facilement sans ordonnance	Ne protège pas contre le VIH
Protège en partie contre certaines IST (Cl de Benzalkonium est légèrement antiseptique)	L'utilisation de savon 2h avant et après l'application du spermicide détruit ce dernier et son efficacité n'est plus garantie
Action rapide, quasi immédiate	Pas ou peu de spontanéité
Effet lubrificateur	Indice de Pearl mauvais

## B- Le préservatif masculin et féminin

### Masculin [22]

Indice de Pearl théorique : 2 [23]

Indice de Pearl pratique : 15 [23]

### Féminin

Indice de Pearl théorique : 5 [23]

Indice de Pearl pratique : 21 [23]



Figure 21 : Contraception masculine  
barrière : Préservatif masculin (EDEN®) [22]

### Mécanisme d'action :

- Le préservatif va empêcher l'entrée des spermatozoïdes dans le vagin et également éviter le contact entre les muqueuses pour prévenir des Infections Sexuellement Transmissibles.

Tableau 4 : Avantages et inconvénients de l'utilisation du préservatif

Avantages	Inconvénients
Protège contre les IST	La mise en place nécessite un entraînement et la volonté des deux partenaires
Disponible facilement sans ordonnance	Taux d'échec supérieur aux méthodes hormonales et DIU
Peut être remboursé par l'assurance maladie	Peu de prescription encore donc le coût est assez important (0.50centimes à 1 euro l'unité)
Innocuité	

### C- Le diaphragme ou la cape cervicale

Diaphragme

Indice de Pearl théorique : 6 [20]

Indice de Pearl pratique : 16 [20]



Figure 22 : Contraception vaginale barrière : le Diaphragme (CAYA®) [24]

Cape cervicale

Indice de Pearl théorique: 9 à 26 [20]

Indice de Pearl pratique:16 à 32 [20]



Figure 23 : Contraception vaginale barrière : (FEMCAP®) [25]

### Mécanisme d'action :

- Le diaphragme se place en diagonal, au fond du vagin et couvre la paroi antérieure du vagin ainsi que le col de l'utérus ce qui empêche l'entrée des spermatozoïdes dans la cavité utérine. Il sera associé à un spermicide pour assurer une meilleure efficacité.
- La cape cervicale s'adapte parfaitement aux parois vaginales. Sa forme de dôme permet d'empêcher le passage des spermatozoïdes vers la cavité utérine.

Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'utilisation du diaphragme ou de la cape cervicale

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Réutilisable donc économique et écologique	La mise en place nécessite un entraînement et une vérification auprès d'un gynécologue ainsi qu'une prescription médicale (pour le diaphragme)
Simple d'utilisation, il peut se placer discrètement à l'avance	Augmentation du taux d'infections urinaires chez les utilisatrices
Innocuité, convient à tout âge	Taux d'échec supérieur aux méthodes hormonales et DIU
Peu de contre-indications	Peu accepté par les jeunes
	Nécessite un nettoyage rigoureux après chaque utilisation

Ces différents moyens de contraceptions barrières sont non invasifs et n'ont pas d'action au niveau systémique. Ils présentent donc une innocuité intéressante qui est un avantage majeur pour leur utilisation.

Ils sont utilisés comme moyen de contraception ponctuel et sont facilement disponibles.

En revanche ils présentent tous un indice de Pearl faible et rendent les rapports sexuels peu spontanés.

Progressivement, de nouveaux moyens de contraception vont se développer. On voit notamment apparaître une contraception féminine à base d'œstrogène et de progestérone que l'on regroupera sous le nom de contraception hormonale. Ces moyens de contraception hormonaux sont les plus utilisés dans le monde.

Ces contraceptifs hormonaux sont remboursés par l'Assurance Maladie, permettant un meilleur accès à la contraception aux femmes.

## 2. La contraception hormonale

La contraception hormonale existe sous différentes formes. On retrouve la plus répandue qui est la contraception orale (oestroprogestative ou progestative seule). Il existe également le dispositif utérin à la progestérone, le patch, l'implant, l'anneau vaginal ou encore le progestatif injectable retard.

### A- La contraception orale hormonale (ou pilule contraceptive)

Indice de Pearl théorique : 0.3 [20]

Indice de Pearl pratique : 8 [20]



Figure 24 : Contraception hormonale orale [26]

La contraception hormonale orale se divise en deux catégories :

- la contraception oestroprogestative ou contraceptifs oraux combinés,
- la contraception progestative.

#### *i. La contraception oestroprogestative orale*

Elle comporte un œstrogène (principalement l'éthinylestradiol) en association avec un progestatif. Les différents contraceptifs oraux combinés se différencient par le type d'association (monophasique, biphasique ...), le type et la dose d'estrogène (monodosé, minidosé) et par le type de progestatif (2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> génération).

La contraception orale combinée sera prise pendant 21 à 24 jours suivie d'une interruption de 4 à 7 jours.

### Mécanisme d'action

- L'estrogène et le progestatif administrés tout au long du cycle exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de FSH et LH. Cela va empêcher la croissance folliculaire ainsi que l'ovulation.

L'efficacité de la contraception orale combinée est très élevée du fait de l'association de deux molécules exerçant ce qu'on appelle le triple verrou contraceptif.

Elle entraîne :

- l'inhibition de l'ovulation par leur effet anti gonadotrope,
- la modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation,
- la modification du mucus cervical empêchant la pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine. [27]

### *ii. La contraception progestative orale*

Elle comporte un progestatif utilisé seul. Il sera microdosé et utilisé en continu sans interruption même pendant les règles.

Il existe uniquement deux DCI : le Lévonorgestrel à 0.03mg qui est le progestatif contenu dans la spécialité Microval® et le Désogestrel à 0.075mg qui est le progestatif contenu dans la spécialité Cerazette®.

### Mécanisme d'action

- Le progestatif exerce une action lutéino mimétique.

Le lévonorgestrel entraîne :

- la modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation,
- la modification du mucus cervical empêchant la pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine.

Le désogestrel entraîne :

- une inhibition de l'ovulation,
- la modification du mucus cervical empêchant la pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine.

Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la pilule contraceptive

Avantages	Inconvénients
Très grande efficacité si elle est prise dans les conditions optimales d'utilisation	Nécessite une très bonne observance (prise quotidienne à heure fixe)  Un oubli de plus de 3h après l'heure habituelle de prise entraîne un risque de grossesse pour la spécialité MICROVAL®, contre 12h pour les autres spécialités.
Certaines pilules sont remboursées par l'Assurance Maladie	Efficacité modifiée en cas de diarrhées ou vomissements
Diminution des dysménorrhées, des métrorragies, de l'acné, des syndromes prémenstruels (...)	Effets indésirables nombreux mais souvent peu fréquents et peu sévères si les contre-indications ont été respectés
La prise en continue du progestatif entraîne l'absence de ménorragies	La prise en continue du progestatif entraîne l'absence de ménorragies

## B- L'anneau vaginal

Indice de Pearl théorique : 0.3 [23]

Indice de Pearl pratique : 9 [23]

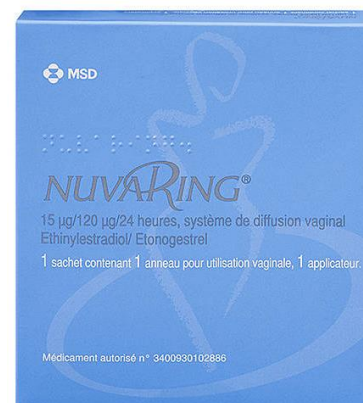


Figure 25 Anneau vaginal contraceptif oestroprogestatif (NUVARING®) [28]

### Mécanisme d'action

- L'anneau contraceptif libère un œstrogène et un progestatif (Ethinylestradiol + étonogestrel) pendant 3 semaines suivies d'une semaine sans anneau. Les hormones passent dans la circulation sanguine et vont exercer le triple verrou contraceptif :

- l'inhibition de l'ovulation par leur effet anti gonadotrope,
- la modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation,
- la modification du mucus cervical empêchant la pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine. [27]

Tableau 7 : Avantages et inconvénients de l'anneau contraceptif vaginal

Avantages	Inconvénients
Simple d'utilisation, Ne nécessite pas d'observance	S'assurer que l'anneau est bien en place régulièrement
Contrôle du cycle effectif dès la pause	Non remboursé
Bonne tolérance et bonne efficacité (moins d'effets secondaires)	
Efficacité non modifiée en cas de diarrhées ou vomissements	

## C- L'implant

Indice de Pearl pratique : 0.05 [20]



Figure 26 Contraceptif hormonal implantable (NEXPLANON®) [29]

### Mécanisme d'action

- Le progestatif, l'étonogestrel, va exercer une inhibition de l'ovulation ainsi qu'une modification de la glaire cervicale qui va empêcher le passage des spermatozoïdes vers la cavité utérine.



Tableau 8 : Avantages et inconvénients de l'implant contraceptif

Avantages	Inconvénients
Simple d'utilisation, ne nécessite aucune observance	La mise en place nécessite un praticien formé à la technique de pose
Durée d'action de 3 ans	Prise de poids importante, déconseillé chez les femmes en surpoids
Efficacité très importante	Dysménorrhées importantes
Remboursé par l'assurance maladie	

## D- Patch

Indice de Pearl théorique : 0.3 [23]

Indice de Pearl pratique : 9 [23]



Figure 27: Dispositif contraceptif transdermique hebdomadaire (EVRA®) [30]

### Mécanisme d'action

- L'œstrogène et la progestérone, respectivement l'Éthinylestradiol et la Norelgestromine, vont passer dans la circulation générale par voie transcutanée. La femme appliquera un nouveau patch chaque semaine pendant 3 semaines suivi d'une semaine sans patch. Les molécules vont exercer un triple verrou contraceptif. [31]

Il entraîne :

- l'inhibition de l'ovulation par leur effet anti gonadotrope,
- la modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation,
- la modification du mucus cervical empêchant la pénétration des spermatozoïdes dans la cavité utérine. [27]

Tableau 9 : Avantages et inconvénients du patch contraceptif

Avantages	Inconvénients
Simple d'utilisation : hebdomadaire, vérifier régulièrement l'observance et l'adhérence	Nécessite une bonne organisation pour penser à changer de patch
Contrôle du cycle effectif dès la pause et jusqu'à 48h en cas d'oubli de changement	Non remboursé
Bonne efficacité	Visible sur la peau
Efficacité non modifiée en cas de diarrhées ou vomissements	

## E- Le progestatif injectable retard

Indice de Pearl théorique : 0.3 [23]

Indice de Pearl pratique : 6 [23]



Figure 28 : Progestatif injectable retard (DEPO-PROVERA®) [32]

### Mécanisme d'action

- Le progestérone (l'acétate de médroxyprogestérone) est injectée toutes les 12 semaines par voie intra-musculaire et va se diffuser progressivement dans la circulation sanguine.

La progestérone va exercer une inhibition de l'ovulation ainsi qu'une modification de la glaire cervicale qui va empêcher le passage des spermatozoïdes vers la cavité utérine.

Tableau 10 : Avantages et inconvénients du progestatif injectable retard

Avantages	Inconvénients
Simple d'utilisation, Ne nécessite pas d'observance	Une injection par un professionnel de santé toutes les 12 semaines
Bonne efficacité	Conséquences importantes sur le métabolisme osseux
	S'il y a un effet indésirable on est obligé d'attendre l'élimination du produit on ne peut pas le retirer comme l'implant ou le stérilet

Ce moyen de contraception a prouvé son efficacité contraceptive chez la femme depuis de nombreuses années avec un indice de Pearl relativement élevé. Cependant il reste très peu utilisé car il entraîne des effets indésirables importants sur le métabolisme osseux. La balance bénéfice risque est favorable à son utilisation mais pas en première intention.

Le DEPO-PROVERA® est indiqué chez les femmes rencontrant des difficultés d'observances induites par un trouble cognitif par exemple.

### 3. La contraception intra-utérine

#### A- Dispositif intra-utérin au cuivre

Indice de Pearl théorique : 0.6 [20]

Indice de Pearl pratique : 0.8 [20]



Figure 29 : Dispositif intra-utérin au cuivre [33]

#### Mécanisme d'action

- Le DIU au cuivre va agir à de trois manières différentes dans le processus de la fécondation :

- Premièrement, le cuivre exerce une action cytotoxique sur les gamètes : les spermatozoïdes et les ovules seront détruits. Le DIU au cuivre va donc inhiber la fertilisation.
- Deuxièmement, le corps va percevoir le DIU au cuivre comme un corps étranger. Celui-ci va créer une inflammation au niveau de l'endomètre qui empêchera l'implantation de l'œuf fécondé dans l'utérus : c'est une méthode anti-nidatoire. Cette dernière sera commune à tous les DIU. [34]
- De plus, le cuivre présent dans le mucus du col de l'utérus empêchera le passage des spermatozoïdes dans la cavité utérine. [35]

Un dispositif intra-utérin pourra être conservé pour une durée variant de 3 et 5 ans selon le modèle.

Tableau 11 : Avantages et inconvénients du stérilet au cuivre

Avantages	Inconvénients
Longue efficacité contraceptive	S'assurer régulièrement que le stérilet n'a pas été expulsé
Contrôle du cycle effectif dès la pause	Peut allonger la durée des règles
Bonne tolérance, pas de risques cardiovasculaires ou cancéreux	Corps étranger dans l'utérus
Pas d'imprégnation hormonale	
Remboursé par l'assurance maladie	

## B- Dispositif intra-utérin hormonal

Indice de Pearl théorique : 0.2 [20]

Indice de Pearl pratique : 0.2 [20]



Figure 30 : Dispositif intra-utérin hormonal (MIRENA®) [36]

### Mécanisme d'action

- On retrouve ici le triple verrou contraceptif dû au Lévonorgestrel libéré :
  - l'inhibition de l'ovulation,
  - l'inhibition de la croissance de l'endomètre,
  - il modifie la glaire cervicale pour limiter le passage des spermatozoïdes vers l'utérus. [35]

Le lévonorgestrel va avoir une action principalement au niveau local et peu d'action au niveau systémique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

On retrouve également un effet commun aux dispositifs intra-utérins au cuivre :

- Le corps va percevoir le DIU-LNG comme un corps étranger. Celui-ci va créer une inflammation au niveau de l'endomètre qui empêchera l'implantation de l'œuf fécondé dans l'utérus : c'est une méthode anti-nidatoire. [35]

Tableau 12 : Avantages et inconvénients du stérilet hormonal

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Efficacité contraceptive pour 5 ans	S'assurer régulièrement que le stérilet n'a pas été expulsé
Contrôle du cycle effectif dès la pause	Aménorrhée parfois gênante
Peu d'effets hormonaux au niveau systémique	Corps étranger dans l'utérus
Remboursé par l'assurance maladie	

## **4. La contraception chirurgicale définitive**

L'intervention chirurgicale à visée contraceptive, qu'elle soit réalisée chez l'homme et chez la femme, est définitive. Elle nécessite une information médicale complète afin de fournir au patient tous les outils pour prendre sa décision de manière libre et éclairée. L'intervention chirurgicale a pour but d'empêcher la rencontre de l'ovule et des spermatozoïdes.

## A- Vasectomie

Indice de Pearl théorique : 0.1 [20]

Indice de Pearl pratique : 0.15 [20]

### Mécanisme d'action

- L'opération consiste à ligaturer, sectionner ou obstruer les canaux déférents ce qui empêchera les spermatozoïdes de passer des testicules vers la verge. L'éjaculat ne contiendra plus de spermatozoïdes ce qui empêchera la rencontre entre les gamètes mâles et femelles et donc la fécondation.

L'efficacité de cette contraception n'est pas immédiate, il faut 8 à 16 semaines et autour de 20 éjaculations pour obtenir une azoospermie. [37]

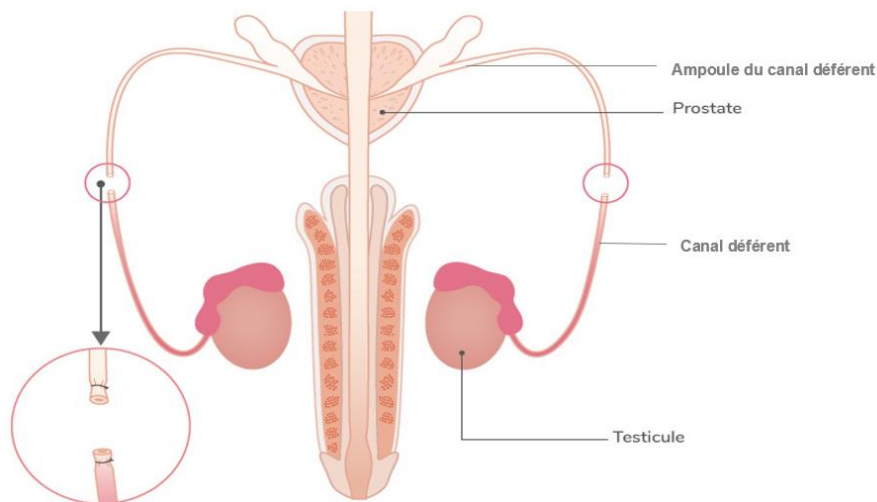


Figure 31 : Représentation schématique du lieu de la vasectomie [38]

Il existe des Centres d'études et de conservation du sperme (CECOS) qui peuvent permettre au patient de conserver des spermatozoïdes avant de réaliser l'intervention définitive. Cette démarche n'est pas systématique et obligatoire. [39]

## B- Ligature des trompes

Indice de Pearl théorique : 0.5 [20]

Indice de Pearl pratique : 0.5 [20]

## Mécanisme d'action

- La contraception chirurgicale définitive chez la femme a pour but d'empêcher le passage des spermatozoïdes vers les ovaires mais également le passage des ovules vers l'utérus.

La stérilisation s'obtient en provoquant une occlusion immédiate grâce à la pose d'agrafes, par électrocoagulation ou après ligature ou section des trompes. [39]

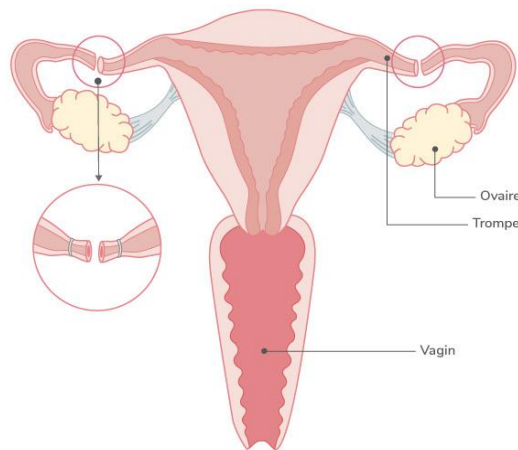


Figure 32 : Représentation schématique du lieu de la ligature des trompes [38]

Tableau 13 : Avantages et inconvénients de la stérilisation à visée contraceptive

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Intervention chirurgicale rapide	Chirurgie invasive
Irréversibilité	Irréversibilité
Peu de complication à court et à long terme	
Remboursée par l'Assurance maladie	

## VII. La contraception masculine du futur

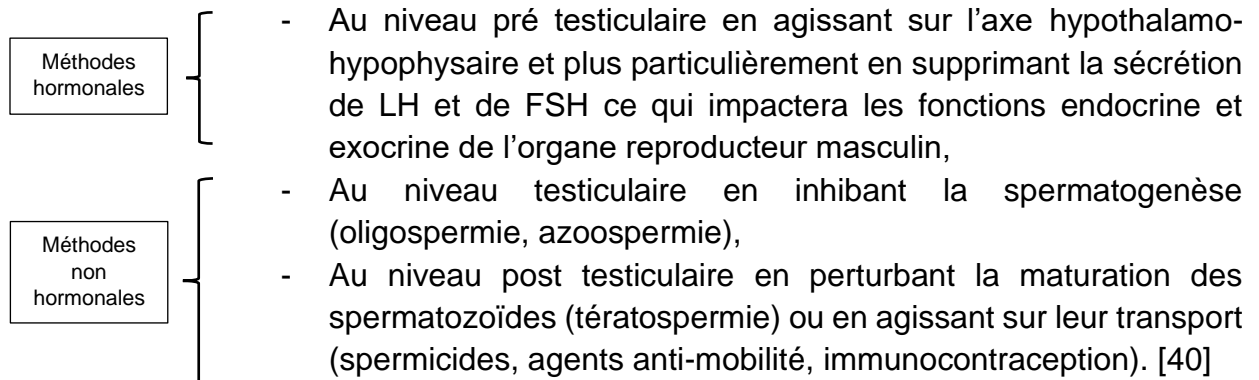
### 1. Introduction :

Les moyens de régulation de la fertilité sont principalement représentés par la contraception féminine. Il est pourtant indispensable de permettre aux hommes de pouvoir choisir, eux aussi, un moyen de contrôler leur fertilité et ainsi partager la responsabilité de la fertilité du couple.

Cependant, les pistes pour développer une méthode contraceptive masculine sûre et efficace n'ont pas évolué depuis des dizaines d'années et les études stagnent. Les seuls moyens de contraception actuellement disponibles pour l'homme sont les méthodes non chirurgicales avec le préservatif, le retrait ou encore l'abstinence et la méthode chirurgicale avec la vasectomie. Ces différents moyens de contraception présentent des inconvénients majeurs tels qu'un taux d'échec élevé pour les méthodes de contraceptions non chirurgicales et une irréversibilité quasi-totale pour la vasectomie.

C'est pourquoi l'enjeu majeur dans le développement d'un traitement masculin est de développer une contraception efficace, sûre, réversible et surtout facilement accessible et acceptable pour la population masculine.

En étudiant la physiologie de la reproduction masculine, les mécanismes d'action envisageables pour développer un traitement sont nombreux. Il pourra agir :



### 2. La contraception masculine non hormonale : le gossypol

La question de la contraception masculine est abordée depuis de nombreuses années maintenant. Cependant, les molécules chimiques et leurs effets indésirables encore méconnus freinent leur développement et instaurent un climat de méfiance chez le consommateur. De plus, certains pays en voie de développement ne possédant pas toujours les moyens de financer des études scientifiques à la recherche de nouvelles



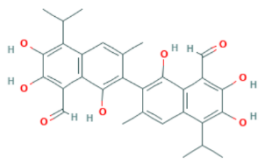
molécules thérapeutiques, certaines populations se tournent alors vers des alternatives plus naturelles. On note dans la littérature scientifique un grand nombre d'études qui s'interrogent sur les effets contraceptifs de principes actifs extraits de plantes.

Depuis de nombreuses années, des populations situées dans des pays en voie de développement consomment des plantes dans le but de réguler la fertilité masculine. Cependant, aucun des principes actifs extraits de plantes ayant fait l'objet d'études scientifiques n'a abouti à la fabrication d'un traitement sûr et efficace dans la prise en charge de la contraception masculine. [41]

Le premier principe actif extrait de plante à avoir été étudié et ayant fait l'objet de recherches scientifiques dans le domaine de la contraception masculine est extrait du coton.

Le coton fait partie de la famille des Malvaceae et son genre est le *Gossypium*. C'est une plante herbacée annuelle. Quatre espèces de *Gossypium* sont cultivées pour la production de coton : *Gossypium arboreum*, *Gossypium hirtum*, *Gossypium barbadense* et *Gossypium herbaceum*.

La molécule active extraite de cette plante se nomme le gossypol.



Le gossypol est un composé poly phénolique qui présente une structure terpénique composé d'aldéhydes. [42]

Cette molécule est extraite principalement à partir d'huile de graines de coton (*Gossypium spp.*) mais aussi de ses feuilles, des bourgeons ou de la tige. Elle est utilisée en médecine pour ses effets antioxydants, antiparasitaires, antiviraux ou encore pour ses propriétés sur la fertilité, notamment celle des hommes. De récentes études laissent à penser que le Gossypol possède également un effet anticancéreux dans le cancer du sein, des ovaires ou encore de la prostate.

#### *i. Mécanisme d'action*

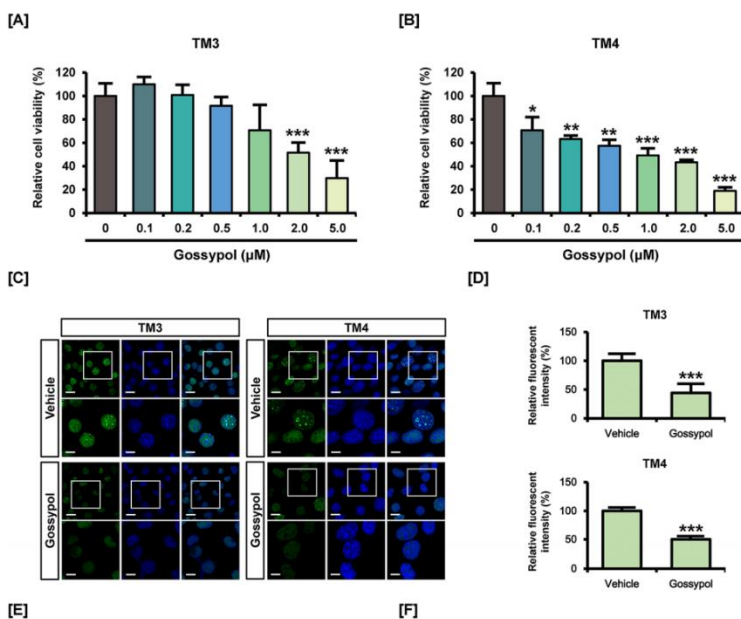
Le mécanisme d'action du gossypol au niveau du système reproducteur mâle est encore peu connu. Une étude a été réalisée à l'université Kookmin en Corée afin de déterminer le mécanisme d'action du principe actif. Les scientifiques se sont penchés sur les effets antiprolifératifs du gossypol sur les cellules de Sertoli (cellules de la lignée murine TM-4) ainsi que sur les cellules de Leydig (cellules de la lignée murine TM-3). [43]

Pour cette étude, 50 souris âgées de trois semaines ont été utilisées. Après une semaine d'acclimatation, les souris ont été divisées en 2 groupes : un groupe test et un groupe témoin. Le groupe témoin composé de 25 souris (n=25) a reçu des injections de

diméthylsulfoxyde (DMSO, véhicule). Le groupe test reçoit, lui, des injections de gossypol à la dose de 10mg/kg tous les 3 jours durant 4 semaines (soit au total 10 injections). Ces injections sont réalisées dans le péritoine des souris. A l'issue des 4 semaines de traitement, les souris sont sacrifiées et les testicules prélevés afin d'en extraire les ARN et réaliser des coupes. Des expériences ont aussi été menées sur des cellules en culture (TM3 : cellules de Leydig de souris et TM4 : cellules de Sertoli).

Les scientifiques ont comparé l'effet du gossypol sur la prolifération des cellules de Leydig et les cellules de Sertoli en culture. Pour cela ils ont comparé la prolifération des cellules TM-3 et TM-4 ayant reçu des concentrations croissantes de gossypol (de 0.1 à 5 micromolaires) à celle de ces mêmes cellules traitées avec le véhicule (Vehicle). Ils ont ensuite étudié l'expression de PCNA (« proliferating cell nuclear antigen ») un marqueur de prolifération cellulaire dans les mêmes cellules traitées ou non avec le gossypol. Les résultats indiquent que les niveaux relatifs de PCNA sont réduits de 50% environ dans les deux types cellulaires en présence de gossypol.

Ils se sont également penchés sur l'effet du gossypol sur le potentiel de membrane mitochondriale ainsi que sur le taux de calcium dans le cytosol des cellules TM-3 et TM-4.



### Résultat :

On observe la diminution relative de la prolifération des cellules TM-3 et TM-4 lorsque les concentrations de gossypol augmentent.

On peut donc conclure que le gossypol diminue les capacités de prolifération des cellules de Leydig ainsi que des cellules de Sertoli qui sont au cœur de la gamétogenèse.

D'autres expériences ont démontré également que le gossypol arrête le cycle cellulaire en phase G1.

On observe également une diminution significative du potentiel de membrane des mitochondries chez les cellules TM-3 et TM-4 traitées, par rapport aux cellules non traitées, lorsque les concentrations testées de gossypol sont augmentées. On observe également une augmentation de la concentration cytosolique de calcium dans les cellules TM-3 et TM-4 en présence de gossypol. Ce déséquilibre de potentiel de membrane et l'augmentation de la concentration de Ca<sup>2+</sup> entraînent une apoptose des cellules.

D'autres expériences, menées sur les cellules TM-3 et TM-4 en présence de gossypol ou sur des souris traitées avec 10mg/kg (durée 4 semaines, 10 administrations) ont permis de montrer que le gossypol modifiait l'expression de certains gènes impliqués dans la spermatogenèse, dans la synthèse de certains récepteurs hormonaux situés sur les cellules de Leydig ou de Sertoli, ou encore des gènes impliqués dans la fonction testiculaire.

Ainsi, ce principe actif agit sur la croissance cellulaire mais également sur la survie cellulaire et sur l'expression de certains gènes dans les cellules de Sertoli ou les cellules de Leydig. Tous ces mécanismes d'action vont réduire la fertilité en jouant sur la production et la mobilité des spermatozoïdes, sans agir au niveau hormonal.

### *ii. Efficacité contraceptive*

Une étude multicentrique a été réalisée sur 151 hommes volontaires de différentes nationalités (Brésil, Chine, Nigeria, Kenya) afin de déterminer l'efficacité réelle du gossypol sur la contraception, d'évaluer la concentration sanguine nécessaire afin d'obtenir l'inhibition de la spermatogenèse ainsi que ses effets indésirables. [44]

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Hommes entre 26 et 42 ans et compagnes de moins de 40 ans
- Couples ayant déjà des enfants ou pas connus comme ayant des problèmes de fertilité
- Couples qui acceptent le risque d'une inefficacité de contraception ou acceptant au contraire le risque que la stérilité induite soit irréversible.
- Concentration en Potassium (K) dans le sang chez l'homme > 3.8mmol / L
- Densité du sperme > 20 millions de spermatozoïdes / mL et dont 50 % des spermatozoïdes sont normaux et ont une bonne mobilité
- Electrocardiogramme normal

Tableau 14 : Distribution des sujets en fonction de la nationalité [44]

**Table 1.** Distribution of Subjects by Participating Center

Center	No. of Subjects Enrolled in Treatment Group	No. of Subjects Enrolled in Control Group
Brazil	32	23
Shanghai	22	15
Hangzhou	27	
Beijing	29	10
Jos	7	
Lagos	14	3
Ibadan	9	
Kenya	11	
Total	151	51

Ainsi, 151 sujets ont été sélectionnés afin de former le groupe « traitement » qui va recevoir du gossypol et 51 hommes ont été sélectionnés en parallèle pour former le groupe « contrôle » qui ne recevra pas de gossypol.

Les scientifiques ont administré à tous les sujets du groupe « traitement » 15 mg de gossypol par jour pendant 12 semaines afin d'obtenir la suppression de la spermatogenèse. A la fin de ces 12 semaines, si la stérilité n'était pas atteinte, les sujets ont continué la prise de gossypol à 15 mg par jour pendant 4 semaines supplémentaires. Les sujets pour qui la suppression de la spermatogenèse n'a pas fonctionné après ces 16 semaines ont été écartés de l'étude. Au total, 81 sujets ont obtenu une azoospermie et ont poursuivi l'étude.

Ensuite, les sujets du groupe traité ont été divisés de manière arbitraire en deux groupes et ont reçu deux doses différentes de gossypol. Un groupe a reçu 7.5 mg de gossypol par jour pendant 40 semaines alors que le deuxième groupe a reçu 10 mg de gossypol par jour pendant 40 semaines.

Pendant plusieurs semaines les scientifiques ont collecté des échantillons urinaires chez les sujets de l'étude. Ils ont mesuré la concentration de nombreux indicateurs afin d'évaluer l'effet du principe actif chez l'homme. Ils ont également prélevé des échantillons de sperme afin d'évaluer l'impact du gossypol sur la spermatogenèse.

Ils ont également réalisé des bilans sanguins afin de mesurer les concentrations de Potassium, de la FSH, de la LH et de la testostérone.

Les scientifiques ont également récolté des échantillons chez les sujets du groupe contrôle afin de comparer les résultats, notamment sur le taux de potassium sérique qui a été fortement impacté par la prise de gossypol dans la précédente étude chinoise.

Par la suite les scientifiques ont étudié ce qu'il se produit chez les sujets 6 à 12 mois après le traitement au gossypol. On parle de la phase post-traitement. Lors de cette phase, on a donné l'injonction aux couples de reprendre une contraception quelle qu'elle soit.

Ils ont considéré que le sujet avait entièrement récupéré si après la 52<sup>ème</sup> semaine post traitement, le nombre de spermatozoïdes par millilitre chez le sujet traité était supérieur à 20 millions / mL, dont 30% sont mobiles même si cette concentration en spermatozoïdes par millilitre n'était pas identique à celle du sujet avant la mise en place du traitement. Le volume de sperme chez la personne traitée, une fois la phase post traitement terminée, est alors proche de celle d'un homme en bonne santé n'ayant pas pris de gossypol.

## Résultats

### 1- Sujets écartés de l'étude après la 16<sup>ème</sup> semaine de traitement

Sur les 151 sujets tests, 96 ont été écartés de l'étude pour diverses raisons. 47 hommes n'ont jamais atteint l'azoospermie, 8 hommes ont atteint l'azoospermie mais ont vu leur

production de spermatozoïdes reprendre malgré le traitement, 16 hommes pour résultats non conformes, 25 hommes pour d'autres raisons non médicales.

17 hommes ont arrêté l'étude avant la 12<sup>ème</sup> semaine.

On a toutefois observé dans les échantillons des hommes n'ayant pas atteint l'azoospermie, une diminution notable du nombre de spermatozoïdes ainsi qu'une immobilité de 68% des spermatozoïdes. Cependant, cela reste insuffisant pour assurer une efficacité contraceptive.

#### 2- Efficacité contraceptive du gossypol observée lors de l'étude

Sur les 134 hommes ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 12 et 16, 41% ont atteint une azoospermie à la 12<sup>ème</sup> semaine et 19% à la 16<sup>ème</sup> semaine. Seulement 81 hommes ont atteint l'azoospermie et sont restés dans l'étude pour la phase de traitement dont 60 qui ont fini les 52 semaines de traitement.

#### 3- Récupération de la spermatogenèse chez les patients traités au gossypol

Ensuite, lors de l'année suivante (correspondant à la phase post-traitement), 43 hommes ont atteint la 72<sup>ème</sup> semaine de l'étude. A ce moment-là, 10 hommes ont atteint la fin de l'étude car ils ont retrouvé une concentration en spermatozoïdes par millilitre proche de celle d'un homme en bonne santé donc considérés comme ayant récupéré. En revanche les 33 autres hommes ont poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 104.

### *iii. Données cliniques et biologiques*

#### Lors de la phase de traitement

Chez les 81 hommes ayant atteint une azoospermie, 33 ont des rapports sexuels peu fréquents alors que 48 ont des rapports sexuels fréquents c'est pourquoi on observe que la densité en spermatozoïde est supérieure chez le groupe ayant des rapports peu fréquents (1.4millions/mL) par rapport au groupe ayant une fréquence de rapports sexuels plus élevée (0.8millions/mL).

Prise de poids : On observe une augmentation du poids uniquement dans le groupe ayant pris 7.5 mg de Gossypol.

Tension artérielle : Inchangée dans les deux groupes

Volume testiculaire : Diminué dans les deux groupes

Analyses d'urine : Inchangées dans les deux groupes

L'immobilité des spermatozoïdes a augmenté progressivement et est passée de 26% à 59% à la fin du traitement.

Le volume d'éjaculat ne change pas de même que le nombre de cellules germinales immatures.

Une fois l'azoospermie atteinte, la concentration en spermatozoïdes (inférieure à 1 million / mL) a été maintenue dans les deux groupes de sujets excepté pour 8 hommes.

Potassium : On observe une variation inconstante de la concentration sérique en potassium dans les deux groupes. Aucun sujet n'a stoppé la prise de gossypol à cause d'une hypokaliémie.

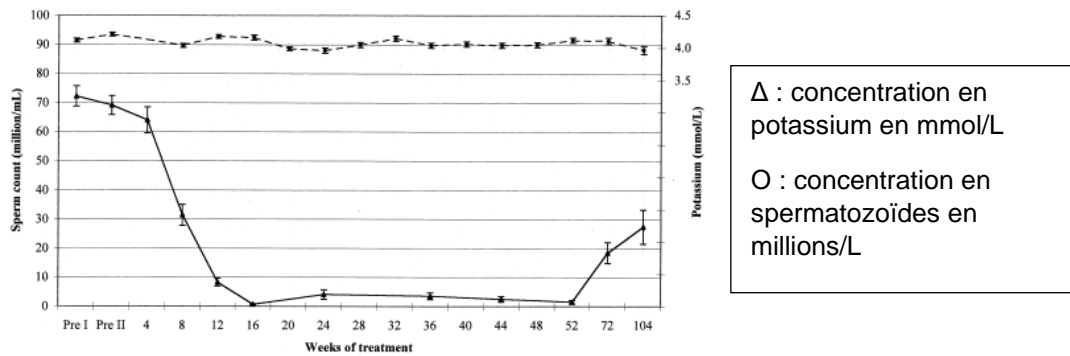


Figure 33: Concentration en potassium et en spermatozoïdes en fonction du temps chez les sujets ayant atteint l'azoospermie

Le taux de FSH a augmenté de manière constante dans les deux groupes de sujets testés. Il est passé de 5,6 IU/L à l'admission à 14,8 IU/L à la fin de la 104<sup>ème</sup> semaine dans le groupe ayant pris 7.5 mg de gossypol par jour. Dans le groupe ayant pris 10 mg de gossypol par jour, le taux de FSH est monté jusqu'à 15,1 IU/L à la 52<sup>ème</sup> semaine puis est redescendu à 11,0 IU/L à la fin de la semaine 104.

- La concentration plasmatique en gossypol

A la 12<sup>ème</sup> semaine la concentration plasmatique en Gossypol était de 123 (+/- 81) ng/mL chez les patients ayant atteint l'azoospermie et de 186 (+/- 113) ng/mL chez les patients n'ayant pas atteint l'azoospermie.

La demi-vie du Gossypol est de 2 semaines.

#### Lors de la phase post-traitement :

Elle a été évaluée du 6<sup>ème</sup> et au 12<sup>ème</sup> mois après l'arrêt du Gossypol.

12 mois après l'arrêt du traitement, le volume testiculaire est revenu à une valeur proche de celle à l'admission des sujets, dans les deux groupes testés.

Dans le groupe ayant pris 7.5mg de gossypol par jour :

- 12 des 19 sujets ont retrouvé une spermatogenèse normale (soit entre 20 et 167 millions de spermatozoïdes par millilitre) dont 5 au bout de 6 mois et 7 au bout de 12 mois après l'arrêt du traitement.

- Chez 4 sujets sur 19 on a observé une azoospermie après 12 mois
- 3 sujets sur 19 ont présenté une oligospermie 12 mois après la suspension du traitement

Dans le groupe ayant pris 10mg de Gossypol par jour :

- 10 sujets sur 24 ont retrouvé une spermatogenèse normale (soit entre 22 et 94 millions de spermatozoïdes par millilitre) dont 5 au bout de 6 mois et 5 au bout de 12 mois après l'arrêt du traitement.
- Chez 4 sujets sur 24 on a observé une azoospermie après 12 mois
- 10 sujets sur 19 ont présenté une oligospermie 12 mois après la suspension du traitement

La différence de récupération dans les deux groupes n'est pas significative, au total 22 hommes sur 43 (soit 51%) ont retrouvé une spermatogenèse normale 12 mois après la suspension du traitement.

Le taux de FSH est légèrement plus élevé dans les deux groupes testés 12 mois après l'arrêt du traitement par rapport aux taux de FSH à l'admission.

## Conclusion

Dans cette étude nous avons pu voir l'effet du gossypol sur la fertilité masculine dans un échantillon de population représentatif de la population générale.

Au total, 60% (81 sur 134) des hommes inclus dans les groupes tests ont atteint une azoospermie. Les autres sujets n'ayant pas atteint cette azoospermie ont tout de même vu la densité et la mobilité de leurs spermatozoïdes diminuer de manière significative mais insuffisamment pour devenir stériles.

Il n'apparaît pas que l'effet du gossypol sur la fertilité soit concentration-dépendant. Cependant l'expérience démontre que la concentration en gossypol dans le sang dans la population ayant retrouvé une fertilité normale est moins élevée que celle dans la population n'ayant pas retrouvé une spermatogenèse normale. D'autres recherches seront nécessaires afin de déterminer s'il s'agit d'une différence significative.

Cette étude suggère que certains hommes sont répondeurs au gossypol alors que d'autres ne le sont pas, ou moins, sans que l'on ait pu découvrir sur quels critères cela repose. Cela constitue donc un frein dans la mise en place d'une contraception à base de gossypol en population générale car cela supposerait de définir au préalable une éligibilité des sujets.

#### *iv. Effets indésirables*

Le gossypol est globalement bien toléré par l'organisme. En effet, ce dernier n'entraîne pas de modifications hormonales, n'entraîne pas de prise de poids importante, n'a pas d'impact sur la libido ne modifie pas la tension artérielle et n'est pas tératogène.

En revanche deux effets indésirables majeurs ont été signalés :

Le premier est une hypokaliémie : le principe actif modifie chez 1 à 10 % des individus traités la concentration du potassium circulant (hypokaliémie) avec des risques de fatigue, de faiblesse musculaire (avec signes d'arythmie cardiaque), voire de paralysie dans les cas les plus graves.

Cependant, dans l'étude multicentrique sur laquelle nous nous sommes penchés, on remarque qu'il n'y a pas de risque majeur d'hypokaliémie avec la prise de 7.5 ou 10 mg de gossypol par jour, dans la population générale ayant une concentration potassique supérieure à 3.8 mmol / L avant le début du traitement. D'autre part, il semblerait que l'hypokaliémie soit assez fréquente dans la population chinoise en bonne santé, ainsi on peut déduire que l'échantillon de population choisi pour la précédente étude chinoise ayant mis en avant un risque d'hypokaliémie majeure suite à la prise de gossypol n'était simplement pas significatif de la population générale.

De plus, les fluctuations du taux de potassium dans le sang sont bien moindres lors de la prise de gossypol que lors de la prise de Bêta-2 mimétiques ou de diurétiques thiazidiques. C'est pourquoi, cet effet indésirable semble émaner d'une alimentation chinoise pauvre en potassium plutôt que d'un effet du Gossypol sur la fonction rénale.

Dans un deuxième temps les chercheurs ont observé une stérilité irréversible chez une partie de la population.

En effet, nous avons vu dans cette étude multicentrique que la réversibilité de la stérilité pouvait s'avérer incomplète chez 50% des hommes ayant pris du gossypol. Cet effet indésirable majeur a considérablement freiné le développement d'un moyen de contraception composé de gossypol.

Pourtant, si on compare ce pourcentage de récupération de la spermatogenèse avec celui obtenu après une vasectomie, qui est un des seuls choix de contraception pour la population masculine, la récupération de la spermatogenèse après la prise d'un traitement à base de gossypol est supérieure à celle après la vasectomie.

Il est donc intéressant de s'interroger sur les limites de ces études en regardant l'utilisation potentielle du gossypol dans la population générale. En effet, même en prenant en compte son effet irréversible sur la fertilité masculine, on aurait pu s'interroger sur le bénéfice de développer et de commercialiser le gossypol comme moyen de



contraception à long terme pour offrir un choix à la population masculine désireuse de contrôler définitivement sa contraception.

Ainsi, le taux de stérilité irréversible ainsi que la variabilité interindividuelle de réponse au gossypol semblent être les seuls freins au développement d'un traitement composé de gossypol. D'autres études seraient nécessaires pour pouvoir développer une pilule à base de gossypol qui pourrait alors être une alternative aux méthodes barrières ou à la vasectomie.

Les nombreuses études décrivant l'effet contraceptif du gossypol ainsi que ses effets indésirables jugés trop importants ont conduit, dans les années 90, l'Organisation Mondiale de la Santé à interdire l'utilisation de cette plante comme moyen contraceptif. Cependant, du fait de son coût modéré, cette plante reste toujours utilisée dans le but de limiter la fertilité, notamment dans les pays à faibles revenus (Chine, Kenya, Brésil ...).

### **3. La contraception hormonale masculine**

Ces 40 dernières années, différentes approches de contraception hormonale masculine ont été testées cliniquement sans qu'aucune molécule n'ait obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché à ce jour. Toutes les recherches se basent sur le principe de feedback négatif exercé par certaines molécules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire induisant une baisse de la spermatogenèse. Le but de la contraception hormonale masculine est donc d'inhiber la spermatogenèse et de réduire la concentration en spermatozoïdes dans le sperme afin d'atteindre une azoospermie ou au minimum une concentration faible en spermatozoïde dans l'éjaculat ne permettant pas la fécondation. [45]

Les enjeux du développement d'une contraception hormonale masculine sont nombreux. Le traitement devra assurer une contraception au moins aussi efficace qu'une contraception hormonale féminine et celle-ci devra être effective rapidement, tout en conservant un taux d'androgènes suffisant pour maintenir les caractères sexuels secondaires normaux ainsi que pour maintenir une activité sexuelle et la libido. Il devra également être totalement réversible, et présenter pas ou peu d'effets indésirables à court ou long terme ou encore ne pas être tératogène. Il devra également permettre de maintenir une stérilité sur le long terme et être facilement administrable pour assurer une bonne compliance.

#### **A- Principes de la contraception hormonale masculine**

Rappel : Les gonadostimulines, la LH et la FSH vont agir sur les cellules germinales et sur les cellules somatiques présentes au niveau testiculaire. La FSH agit sur les cellules de Sertoli ce qui déclenchera la spermatogenèse et la LH agit sur les cellules de Leydig qui synthétisent la testostérone qui agira à son tour sur les cellules de Sertoli en stimulant la spermatogenèse. Ainsi, la spermatogenèse est principalement sous le contrôle de la

FSH et de l'hormone mâle : la testostérone intra testiculaire. Le développement des spermatogonies en spermatozoïdes dure 74 jours environ.

La production de spermatozoïdes et la synthèse androgénique testiculaire sont si étroitement liées qu'il est très difficile de développer un traitement hormonal inhibant la spermatogenèse sans inhiber parallèlement la production de la testostérone.

Les molécules qui pourraient être utilisées comme contraceptif hormonal masculin sont : l'inhibine, les agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH, des inhibiteurs des gonadostimulines, les progestatifs seuls ou en association avec un androgène ou encore les androgènes à forte dose.

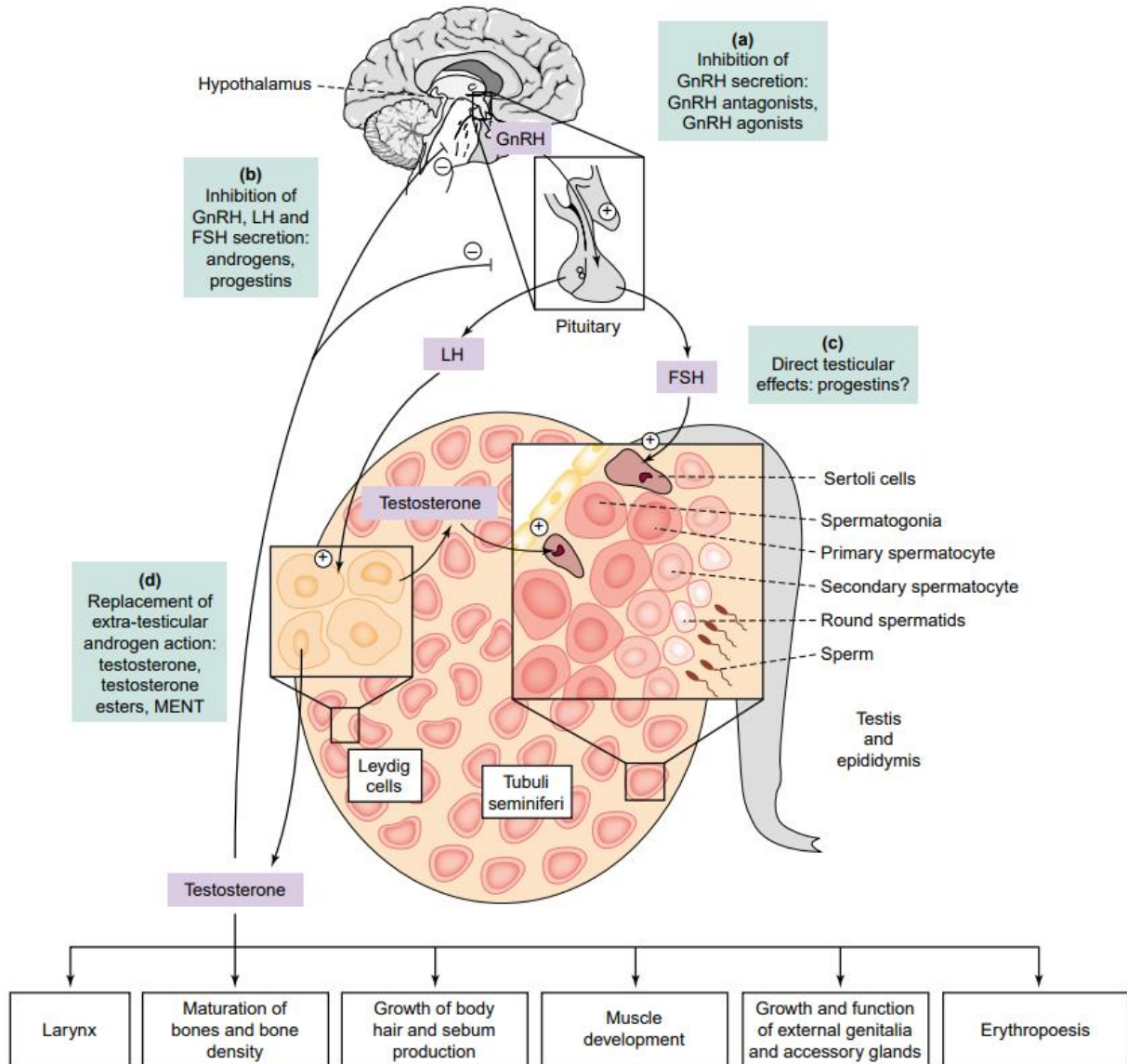


Figure 34 : Régulation hormonale de la fonction testiculaire et mécanismes d'action de molécules susceptibles d'être utilisées dans la contraception hormonale masculine [46]

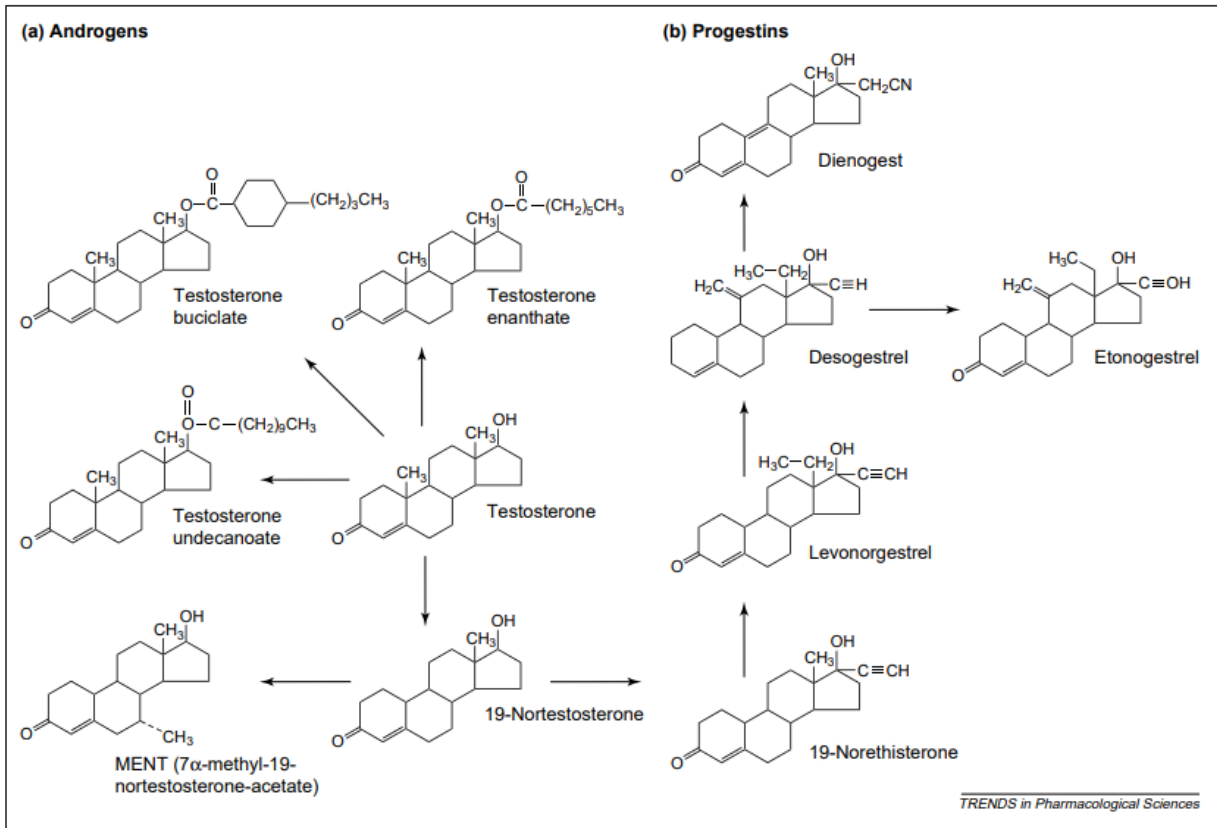


Figure 35 : Androgènes et progestatifs étudiés dans des essais cliniques sur la contraception hormonale masculine [46]

## B- Les inhibiteurs des gonadostimulines

Inhiber les deux gonadotropines permettrait de couper l'axe gonadotrope et ainsi de diminuer la spermatogenèse. En inhibant l'action de la LH sur les cellules de Leydig, on bloque la synthèse testiculaire de la testostérone alors que l'inhibition de la FSH conduit à une diminution de la spermatogenèse et donc de la concentration en spermatozoïdes. La déplétion en testostérone intra testiculaire induite par le blocage de la LH peut avoir un impact important au niveau périphérique sur le métabolisme osseux, protéique, modification de l'érythropoïèse... C'est pour cela que le développement d'un moyen de contraception visant à inhiber les gonadotropines devra toujours être associé à une supplémentation en testostérone pour maintenir l'androgénicité.

## C- La testostérone en monothérapie

### 1- Androgène : l'énanthate de testostérone

#### i. Présentation de la molécule :

L'énanthate de testostérone est une prodrogue de la testostérone. Elle est commercialisée dans la spécialité ANDROTARDYL® et possède une AMM pour la substitution de testostérone dans les cas d'hypogonadisme masculin.

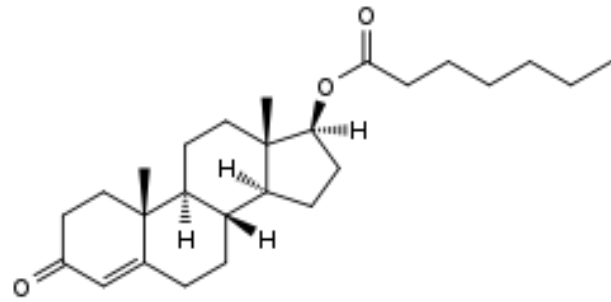


Figure 36: Structure moléculaire de l'énanthate de testostérone [47]

#### Pharmacocinétique de la molécule :

A : L'énanthate de testostérone est injecté par la voie intramusculaire chez l'homme et passe progressivement au niveau systémique. Il possède une demi-vie de 4,5 jours. Cette molécule étant une prodrogue, la liaison ester de l'énanthate de testostérone va être clivée ce qui libèrera l'acide énanthique et la testostérone.

D : La testostérone ainsi libérée au niveau systémique va se lier aux protéines plasmatiques et en particulier à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin).

M : La testostérone obtenue par clivage de la prodrogue va être métabolisée au niveau hépatique et extra-hépatique de la même façon que la testostérone endogène.

E : Les métabolites de la testostérone seront excrétés par voie biliaire (10%) et principalement par voie rénale (90%).

En 1996, l'Organisation Mondiale de la Santé a mis en place une étude sur 10 centres dispersés dans 7 pays différents afin d'évaluer l'efficacité contraceptive de l'énanthate de testostérone ainsi que son innocuité et sa réversibilité. [48]

#### ii. Echantillonnage, critères d'inclusion

Les sujets sélectionnés sont des hommes en bonne santé âgés de 21 à 45 ans qui sont engagés dans une relation stable dans laquelle les deux partenaires souhaitent utiliser une contraception.

Aucun des deux partenaires ne doit présenter de maladie chronique (rénale, cardiaque...).

La partenaire doit être âgée de moins de 35 ans et le couple ne doit pas avoir d'antécédents de difficultés à procréer.

Un spermogramme et une analyse sanguine ont été réalisés chez les sujets. Pour être inclus dans l'étude il faut que la densité en spermatozoïdes soit supérieure à 20 millions / mL et que 50% des gamètes mâles aient une forme et une mobilité normales.

### iii. Déroulement de l'étude

#### Phase de suppression de la spermatogenèse :

Chaque homme a reçu de manière hebdomadaire une injection intramusculaire d'énanthate de testostérone dosée à 200mg / 0.8mL. Ces injections ont été réalisées jusqu'à l'obtention d'une azoospermie (si 3 échantillons consécutifs, prélevés à 2 semaines d'intervalle, présentent une azoospermie alors l'azoospermie est atteinte cliniquement) ou jusqu'à ce que 6 mois se soient écoulés si l'azoospermie n'était pas atteinte. Durant cette phase, le couple a été invité à utiliser un moyen de contraception en parallèle des injections (pilule contraceptive, préservatif...).

#### Etude de l'efficacité sur une période de 12 mois :

Cette phase a débuté dès que l'azoospermie a été atteinte. Durant cette phase de 12 mois, le couple a dû utiliser uniquement les injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone comme moyen de contraception.

#### Phase de récupération :

A la fin de ces 12 mois, les hommes sont entrés dans la phase de « récupération » qui correspond à l'arrêt des injections. Le couple a alors pu réintroduire un autre moyen de contraception s'il n'y avait pas de désir de grossesse.

### iv. Examens :

Le couple a tenu un journal des menstruations et des rapports sexuels.

Un échantillon de sperme a été analysé tous les mois durant la phase d'efficacité.

Un examen clinique a été également réalisé tous les 3 mois lors duquel un toucher rectal avec palpation de la prostate a été effectué ainsi qu'une prise de sang afin de mesurer les taux de différents marqueurs hématologiques et biochimiques et les taux des hormones reproductives.

Les injections de testostérone ont été arrêtées dès qu'il y avait un écart de plus de 9 jours entre deux injections ou encore lorsque les effets indésirables étaient trop importants ou lorsqu'il y avait une anomalie de la fonction rénale ou des taux de cholestérol.

Tableau 15 : Tableau représentant quelques caractéristiques des sujets, selon leur nationalité, à l'admission [48]

Centre	Number starting injections	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	BSA (m <sup>2</sup> )	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean testis volume (ml)	Sperm concentration (× 10 <sup>6</sup> /ml)	Number completing suppression phase	Number becoming azoospermic
Beijing	20	33.2 (3.4)	173.4 (4.6)	69.4 (9.8)	1.82 (0.11)	23.1 (3.6)	20.9 (5.2)	60.0	12	12
Chengdu	30	34.3 (3.8)	163.1 (5.2)	55.3 (5.0)	1.59 (0.09)	20.8 (1.6)	19.9 (3.4)	52.7	27	24
Edinburgh	37	29.3 (4.7)	176.1 (5.9)	73.1 (10.4)	1.89 (0.14)	23.6 (2.9)	23.7 (3.4)	71.4	29	18
Melbourne	32	31.0 (5.0)	177.3 (7.1)	81.1 (15.5)	1.98 (0.19)	25.7 (4.3)	22.5 (3.4)	93.7	20	9
Nanjing	32	37.2 (5.0)	171.5 (4.3)	65.7 (8.6)	1.77 (0.11)	22.3 (2.8)	20.0 (2.9)	86.3	31	28
Paris	5	30.8 (3.9)	178.0 (5.6)	78.6 (9.7)	1.96 (0.10)	24.9 (3.9)	18.0 (1.9)	46.7	4	2
Turku	28	30.3 (5.6)	179.7 (6.1)	74.7 (10.2)	1.93 (0.15)	23.1 (2.3)	28.2 (7.5)	61.8	25	14
Seattle	25	28.1 (5.4)	179.9 (8.1)	76.6 (10.6)	1.96 (0.16)	23.7 (2.6)	18.8 (4.6)	76.0	24	16
Stockholm	24	32.7 (4.9)	178.9 (5.7)	78.0 (10.4)	1.96 (0.15)	24.3 (2.4)	18.1 (2.5)	78.2	20	14
Sydney	38	30.5 (4.8)	176.7 (5.6)	76.4 (11.1)	1.93 (0.14)	24.5 (3.4)	23.3 (3.4)	107.3	33	20
Total	271	31.8 (5.4)	175.2 (7.7)	72.4 (12.8)	1.87 (0.18)	23.5 (3.3)	21.8 (5.0)	76.3	225	157 (70%)

Data expressed as mean and standard deviation except for sperm concentration (median).

Durant la phase de suppression, 157 hommes sur les 271 hommes recrutés (soit 70% des hommes) pour l'étude ont atteint l'azoospermie. Sur ces 157 hommes, 119 ont terminé la phase d'efficacité.

Le temps moyen pour obtenir l'azoospermie a été de 120 jours, ce qui correspond au temps écoulé entre la première injection et le troisième échantillon de sperme prélevé grâce auquel l'azoospermie a été confirmée.

Sur les 271 hommes recrutés, 114 hommes ont été retirés de l'étude lors de la phase de suppression (la moitié car ils n'avaient pas atteint l'azoospermie) et 38 hommes lors de la phase d'efficacité.

#### *v. Efficacité contraceptive*

Durant la phase d'efficacité, sur les 1515 échantillons de sperme prélevés, on a retrouvé des spermatozoïdes dans seulement 21 échantillons. Ces échantillons ont été prélevés sur 11 hommes répondants aux traitements et aucune suspension de traitement n'a été signalée. Cependant cela n'a conduit à aucune grossesse.

8 grossesses ont été déclarées lors de la phase de suppression, sans doute dues à un défaut d'utilisation d'un autre moyen de contraception préconisé lors de cette phase.

1 grossesse a été déclarée lors de la phase d'efficacité et il existe un doute quant à la fiabilité de la grossesse intra maritale car le taux de spermatozoïdes relevé dans les échantillons de sperme de l'homme est resté inférieur au seuil fixé de l'azoospermie.

L'indice de Pearl de ce moyen de contraception est donc de 0.8.

Ces injections d'énanthate de testostérone ont une efficacité contraceptive très élevée et un meilleur indice de Pearl que la plupart des méthodes de contraception féminine disponibles sur le marché ainsi que celui du préservatif qui se positionne encore comme seul choix de contraception réversible pour l'homme.

D'autre part, les effets similaires de la testostérone sur la prise de poids, l'augmentation de l'hémoglobine et la diminution de la concentration plasmatique de l'urée, de le LH et la FSH dans les deux classes de population (celle répondante et celle non répondante au traitement) tendent à montrer que l'azoospermie est directement corrélée à la prise d'énanthate de testostérone et non à la variation du taux de testostérone, à la sensibilité à la testostérone ou encore à la diminution du taux des gonadotropines, LH et la FSH. L'inhibition de la spermatogenèse est directement imputable au principe actif.

#### *vi. Tolérance de l'énanthate de testostérone*

7.5% des hommes inclus dans l'étude ont dû l'arrêter à cause des difficultés ressenties lors des injections : 5 pour la douleur, 1 pour une infection au point d'injection, 5 à cause de la fréquence d'administration jugée trop contraignante et 3 pour non-respect de l'intervalle entre deux injections.

11.9% des hommes ont dû arrêter l'étude pour raisons médicales telles que l'augmentation du poids, de l'acné, l'augmentation de la libido et/ou de l'agressivité, une

dépression, une fatigue généralisée, une hypertension, une modification du taux de lipides ou d'hémoglobine, ou encore des lésions buccales avec des aphtes à répétition. Aucun homme n'a arrêté l'étude à cause d'une augmentation de la taille de la prostate ou d'une modification des enzymes hépatiques.

D'autres hommes ont été écartés de l'étude pour diverses raisons personnelles : une grossesse désirée, un divorce, une séparation, un déménagement loin du site de l'étude, et quelques-uns ont été perdus de vue.

*vii. Données cliniques et biologiques*

Dès le début des injections d'enantate de testostérone, des changements physiques et biologiques ont été relevés tels qu'une augmentation du poids, du taux d'hémoglobine, du taux de testostérone ou encore des antigènes prostatiques spécifiques.

Parallèlement on a observé une diminution du volume testiculaire, du taux de LH, de FSH, de l'urée plasmatique.

Ces changements ne sont pas significativement différents entre le groupe ayant atteint l'azoospermie et le groupe n'ayant pas réussi à l'atteindre.

Tableau 16: Tableau comparant les différentes caractéristiques physiques et biologiques des hommes ayant atteint l'azoospermie et ceux ne l'ayant pas atteinte [48]

Characteristic	Sup-pressors* (n = 157)	Non-sup-pressors* (n = 68)	95% CI for difference
Age (years)	31.8	31.7	(- 1.3, 1.4)
Height (cm)	175.8	175.2	(- 1.1, 2.2)
Weight (kg)	72.8	72.6	(- 2.8, 3.1)
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.9	1.9	(- 0.03, 0.05)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.5	23.6	(- 1.0, 0.7)
Mean testis volume (ml)	21.5	20.4	(- 0.1, 2.3)
Sperm concentration (10 <sup>6</sup> /ml†)	69.3	79.1	(75%, 103%)
Sperm motility (% motile)	59.9	60.3	(- 3.6, 2.8)

CI = confidence interval

\*Group means adjusted for between-centre differences

†Geometric mean (95% CI for ratio of geometric means)

Sur ce tableau nous pouvons observer qu'il n'y a pas de différence significative de diverses caractéristiques telles que le poids, la taille, l'âge, le volume testiculaire, la concentration en spermatozoïdes et leur mobilité entre le groupe ayant atteint l'azoospermie et le groupe n'ayant pas atteint l'azoospermie.

On ne peut donc pas établir de critère permettant de classer la population masculine entre les hommes répondeurs et les hommes non répondeurs au traitement.

### *viii. Effets indésirables*

Des érections fréquentes, des priapismes, une augmentation de la pilosité, une augmentation du poids, une fluctuation de la libido ou encore une augmentation de l'agressivité du patient ont été rapportés lors de l'utilisation au long cours de cette molécule.

La testostérone énanthate pourrait être à l'origine d'une augmentation de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et de globules rouges.

En revanche, aucun effet toxique sur les testicules n'a été révélé par les études de tolérance systémique. L'inhibition centrale de la spermatogenèse n'a entraîné aucun impact néfaste sur la lignée des cellules spermatiques, ainsi qu'aucune malformation ou aucun trouble de la fertilité. L'énanthate de testostérone n'est donc pas tératogène. [49]

### *ix. Contre-indications*

La testostérone énanthate présente plusieurs contre-indications telles que :

- L'insuffisance cardiaque ou rénale (risque de rétention hydrosodée à l'origine d'œdèmes pouvant entraîner l'aggravation d'une pathologie cardiaque ischémique ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle).
- Une tumeur ou des antécédents de tumeurs hépatiques, insuffisance hépatique par manque de données,
- La présence d'une hypertrophie bénigne de la prostate,
- La présence d'un cancer androgénique du sein ou de la prostate chez l'homme,
- Une hypersensibilité à la molécule. [49]

### *x. Précautions d'emploi*

Toute personne présentant des facteurs de risques thromboemboliques ou des antécédents d'événements thromboemboliques doit faire l'objet d'une surveillance importante de la coagulation car des cas d'embolie pulmonaire, de thrombose oculaire ou encore de thrombose veineuse profonde ont été relevés lors de l'utilisation de l'énanthate de testostérone dans la supplémentation hormonale masculine.

L'énanthate de testostérone pouvant augmenter la pression artérielle, tout patient présentant une tension artérielle élevée devra faire l'objet d'une surveillance particulière. Par précaution, il faut écarter toute possibilité de présence d'un cancer de la prostate avant la mise en place d'un traitement avec la testostérone énanthate même s'il n'existe pas de preuve à ce jour que cet androgène augmenterait le risque de cancer ou d'hypertrophie bénigne de la prostate. [49]

### *xi. Interactions médicamenteuses*

Les androgènes peuvent potentialiser l'action hypoglycémiante de l'insuline, une adaptation posologique des traitements hypoglycémiants peut être nécessaire.



La testostérone énanthate peut augmenter l'activité des anticoagulants oraux (antivitamine K) augmentant ainsi le temps de coagulation conduisant à un risque hémorragique.

### *xii. Réversibilité*

Le temps moyen de récupération d'une concentration en spermatozoïdes au moins supérieure à 20 millions / mL est 3,7 mois.

84% des hommes ont récupéré une concentration de 20 millions de spermatozoïdes par millilitre dont 46% ont retrouvé une concentration en spermatozoïde dans le sperme identique à celle qu'ils avaient au moment de leur admission dans l'étude. [48]

### *xiii. Avantages et inconvénients de ce moyen de contraception*

Tout au long de cette étude on a vu que l'énanthate de testostérone en injection était relativement bien toléré. En effet, le faible nombre d'arrêt des injections imputables à un effet indésirable du traitement ainsi que le taux élevé de compliance au traitement nous permettent d'affirmer que l'administration par voie injectable d'androgènes après avoir écarté toute contre-indication peut être envisagée en toute sécurité.

Nous avons également constaté que l'énanthate de testostérone possède un indice de Pearl très faible et équivalent voire inférieur aux autres moyens de contraception féminins et masculins actuellement disponibles. Il possède donc une grande efficacité d'action. Son action sur l'inhibition de la spermatogenèse a une bonne réversibilité, il serait donc intéressant de développer une méthode de contraception masculine composée d'injection de testostérone énanthate.

Toutefois, lors de cette étude, l'exposition à l'énanthate par voie intramusculaire n'a duré que 12 mois. D'autres études complémentaires sont nécessaires afin de connaître les effets et les dangers d'une exposition à un androgène à long terme comme le risque cardiovasculaire ou encore le risque prostatique. Sur le long terme et sur une étude à plus grande échelle on pourrait également observer les effets bénéfiques de l'androgène sur les muscles, les os ou encore le métabolisme chez l'homme ce qui permettrait d'établir un rapport bénéfices/risques pour l'utilisation de cette hormone comme moyen de contraception masculin.

Les deux difficultés majeures retrouvées dans cette étude ont été, d'une part, le manque de reproductibilité des résultats et d'autre part le rythme d'administration du principe actif. En effet, l'énanthate de testostérone a une action aléatoire et imprédictible sur la suppression de la spermatogenèse chez les patients. Cela rend difficile la mise en place de ce traitement dans la population générale puisqu'on n'a pas identifié les critères permettant de sélectionner les patients répondant au traitement avant la mise en place de celui-ci.

De plus, bien qu'elle ne soit pas la principale cause de non-compliance lors de cette étude, la fréquence des injections est contraignante ce qui peut freiner l'adhésion au traitement.

C'est pourquoi le National Institutes of Child Health and Human Development au sein de l'Organisation Mondiale de la Santé cherche à développer une molécule dérivée de

l'énanthate de testostérone, qui aurait une plus longue durée d'action permettant d'espacer les injections entre 3 et 4 mois.

Pour finir, des études plus récentes ont suggéré que l'azoospermie n'était pas forcément le seul moyen d'atteindre la stérilité. En effet, chez les hommes n'ayant pas atteint l'inhibition complète de la spermatogenèse, on a relevé une diminution de la capacité des spermatozoïdes à pénétrer la zone pellucide autour de l'ovocyte ce qui rend donc la fécondation impossible. Cela pourrait également être une perceptive de mécanisme d'action dans le développement d'un moyen de contraception masculin composé d'énanthate de testostérone. [48]

## 2- Le testostérone buciclate (TB)

Il s'agit d'un sel d'ester de la testostérone. Il possède une demi-vie de 29.5 jours contrairement à l'énanthate de testostérone qui a une demi-vie de 4.5 jours. [51]

La synthèse de cette molécule s'explique par la volonté de la WHO de développer une molécule à longue durée d'action qui permettrait d'espacer les injections d'androgène et ainsi de les rendre plus acceptables comme moyen de contraception masculin.

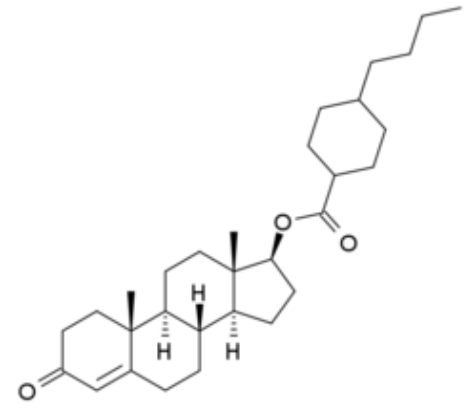


Figure 37: Structure chimique de la testostérone buciclate [50]

Une étude de Behre et al (1995) [51] a montré qu'une seule injection de 1200 mg de TB a une efficacité contraceptive comparable à celle de l'énanthate de testostérone en injection hebdomadaire. Malheureusement, malgré une pharmacocinétique prometteuse, aucun laboratoire pharmaceutique n'a encore développé de traitement avec ce sel comme principe actif.

## 3- Implant sous cutané de testostérone

Le TESTOPEL® est un implant composé de testostérone pure commercialisé aux Etats-Unis pour lutter contre la déplétion en hormone androgénique chez les patients souffrant d'hypogonadisme. L'implant est placé sous la peau au niveau de l'abdomen et doit être changé tous les 3 à 4 mois.



Figure 38: Dégradation de l'implant TESTOPEL dans le temps

Des études ont montré que son efficacité contraceptive était comparable à celle de l'énanthate de testostérone en injection hebdomadaire. Sa longue durée d'action pourrait être intéressante dans le cadre du développement d'un moyen de contraception masculin. [52] Cependant cet implant n'a pas encore fait l'objet d'étude en France.

#### 4- La 19- nortestostérone

Cette molécule, très proche de la testostérone, est connue comme produit dopant chez les athlètes depuis 1960. En effet cette molécule a des vertus anabolisantes qui permettraient de développer la masse musculaire et d'augmenter l'endurance. Elle est la troisième molécule la plus détectée lors des tests antidopages lors de compétitions

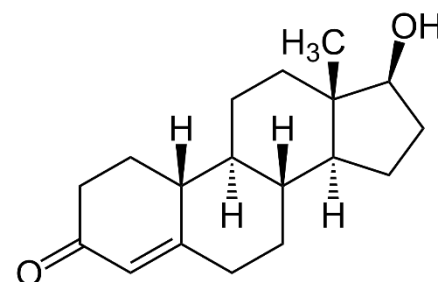


Figure 39 Structure chimique de la 19-nortestostérone [53]

Une étude réalisée par Knuth et al (1985) [54] a démontré qu'après une phase initiale d'injections hebdomadaires de 200 mg de 19-NT pendant 7 semaines, des injections intramusculaires de 200mg administrées à intervalles réguliers de 3 semaines permettent d'obtenir un taux d'azoospermie proche de celui obtenu avec les injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone. Son efficacité contraceptive est donc proche de celle de l'ET tout en espaçant l'intervalle entre deux injections.

Cependant, cette étude n'a pas duré assez longtemps pour savoir si cet androgène synthétique est responsable d'effets indésirables à long terme. De plus, l'absence de surveillance ou d'études chez les sportifs n'a pas permis la mise en évidence d'effets indésirables de l'utilisation à long terme de cette molécule chez l'homme.

#### 5- La Trestolone ou 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosterone

Plus communément appelée MENT, cette molécule a fait l'objet de nombreuses études qui ont démontré une efficacité 10 fois supérieure à celle de la testostérone dans l'inhibition des gonadotrophines hypophysaires. Son développement sous la forme d'un implant sous cutané, a fait l'objet de plusieurs études.

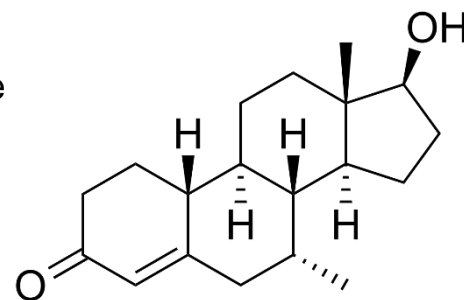


Figure 40: Structure chimique de la Trestolone [55]

Une étude de Von Eckardstein et al (2003) [56] s'est penchée sur l'efficacité contraceptive et les effets indésirables d'un implant sous cutané délivrant 400 $\mu$ g de MENT par jour pendant 6 à 12 mois. Cette étude montre que la MENT permet d'inhiber la spermatogenèse de manière prolongée grâce à une seule administration.

## 6- Testostérone Undecanoate (TU)

C'est une prodrogue de la testostérone. Elle est commercialisée aux Etats-Unis pour lutter contre la déplétion en testostérone chez certains hommes ou encore comme hormonothérapie chez les personnes transgenres.

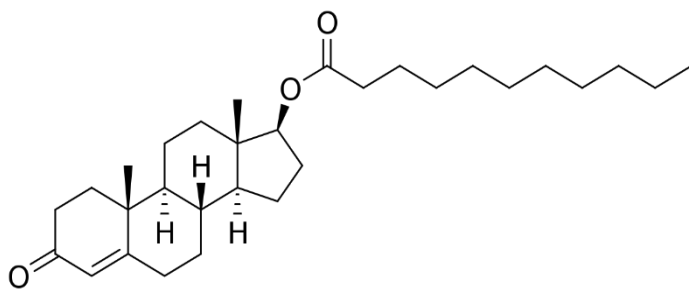


Figure 41: Structure chimique de la Testostérone Undecanoate [57]

### *i. Efficacité :*

Les premières études scientifiques européennes ont testé l'efficacité contraceptive de cette molécule sur des sujets sains volontaires qui ont pris, quotidiennement et par voie orale, 240 mg de testostérone undecanoate durant 12 semaines. Seulement 1 homme sur les 7 inclus dans l'étude a atteint l'azoospermie. Ce très faible taux d'efficacité s'explique par le fait que cet androgène a une demi-vie très courte par voie orale. [58]

Parallèlement à ces études européennes, une étude chinoise réalisée par Zhang et al (1999) [59] s'est intéressée à l'efficacité contraceptive du TU par voie injectable. Dans cet essai clinique, deux groupes ont été formés : le premier a reçu une injection de 1000 mg de TU toutes les 4 semaines, le second a reçu une injection de 500 mg de TU toutes les 4 semaines. Cette phase de suppression de la spermatogenèse a duré 4 à 6 mois. Lors de cette phase, 100% des hommes du premier groupe ont présenté une azoospermie et 95% des hommes du second groupe ont présenté une azoospermie ou une sévère oligospermie. Lors de la phase d'efficacité, incluant 305 couples, seulement 6 hommes ont présenté un rebond de la spermatogenèse. Une grossesse a été attribuée à ce rebond.

Une deuxième étude chinoise a été réalisée par Gu et al (2009) [60] sur 1045 hommes d'origine chinoise, fertiles et en bonne santé afin de prouver la haute efficacité du TU dans la régulation de la fertilité masculine. Il s'agit de la plus grande étude multicentrique ayant réalisé des essais cliniques de phase III sur l'efficacité du TU comme moyen de contraception masculin.

Pour cela, ils ont administré aux sujets volontaires une dose de charge de 1000 mg de TU suivie d'une injection mensuelle de 500 mg de TU. La phase de suppression a duré 6 mois ; 898 hommes ont terminé cette phase de suppression et 4,8% d'entre eux n'ont pas atteint l'azoospermie.

Après la phase de suppression, la phase d'efficacité a duré 24 mois. 733 hommes sont arrivés jusqu'à la fin de cette deuxième phase. Sur ces 733 hommes, 10 seulement ont eu un effet rebond de la spermatogenèse et 9 grossesses ont été déclarées. Cela conduit à 1.2 grossesses pour 100 personnes sur 2 ans.

### *ii. Effets indésirables*

Peu d'effets indésirables ont été relevés dans le cadre de ces études.

Les plus fréquents sont : une douleur au point d'injection (lors de la première injection mais qui disparaît aux suivantes), de l'acné, une toux sévère après l'injection, une fluctuation de l'humeur et un changement de comportement, un rash cutané et une transpiration au niveau du visage.

D'autres effets indésirables ont été relevés lors de leur utilisation en hormonothérapie comme une augmentation de la pilosité, un changement du timbre de voix qui devient plus grave, une augmentation de la libido, une augmentation des enzymes hépatiques ou encore une hypertriglycémie.

### *iii. Réversibilité*

En moyenne, il faut 196 jours pour que la concentration en spermatozoïdes revienne à son niveau d'origine.

### *iv. Conclusion*

L'efficacité contraceptive de la Testostérone Undecanoate est similaire à celle de l'Enanthate de testostérone décrite précédemment dans l'étude réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé. En revanche, son administration mensuelle apporte un avantage considérable et une meilleure adhésion au traitement ce qui rendrait plus acceptable le développement d'un moyen de contraception masculin injectable composé d'androgène. [60]

## D- Les analogues de la GnRH

### 1- Les agonistes de la GnRH

Les limites rencontrées lors du développement de traitement à base d'ester de testostérone ont poussé les chercheurs à envisager d'autres pistes pour développer un moyen de contraception masculin efficace et moins contraignant. Ils se sont tournés vers les analogues de la GnRH, utilisés en hormonothérapie. La Gonadotropin Releasing Hormone, aussi appelée Luteinizing Hormone Releasing Hormone ou LHRH, stimule la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse et stimule la spermatogenèse.

Les agonistes de la GnRH vont se lier sur les mêmes récepteurs que la GnRH. Ils vont, dans un premier temps, stimuler la glande hypophysaire qui va en réponse, produire des gonadotropines qui vont à leur tour augmenter la synthèse de la testostérone intra testiculaire. L'hypophyse va ensuite être saturée et va finir par ne plus répondre à cette stimulation. On voit alors la sécrétion de LH et FSH diminuer brutalement, ce qui entraîne une chute de production de la testostérone. Au cours de différentes études, l'effet des agonistes seuls a été étudié, sans supplémentation en testostérone. [61]

Une première étude réalisée par Bergquist et al (1979) [62], a étudié l'effet d'un agoniste de la GnRH à longue durée d'action sur la spermatogenèse. Pour cela, ils ont

réalisé des injections sous cutanées quotidiennes de 5 µg d'agoniste LHRH chez 4 hommes, pendant 17 semaines. Aucun effet sur la spermatogenèse n'a été observé.

Une deuxième étude réalisée par Linde et al (1981) [62] a étudié l'effet de ce même agoniste de la GnRH à longue durée d'action sur la spermatogenèse mais à une dose de 50 µg par jour sur 8 hommes pendant 10 semaines. Aucun homme n'a atteint l'azoospermie et 6 hommes sur 8 sont devenus impuissants suite à la diminution quasi-totale de la sécrétion de la testostérone et à l'absence de supplémentation.

Une autre étude réalisée par Rabin et al (1984) [62], a cherché à vérifier le manque d'efficacité de cette molécule comme moyen de contraception lorsqu'elle est utilisée seule, en augmentant le dosage de cette dernière à 100 µg et 500 µg en injection par jour. Aucun homme inclus dans l'étude n'a atteint l'azoospermie ce qui confirme le fait que les agonistes GnRH utilisés seuls ne permettent pas d'atteindre l'azoospermie et donc de développer un moyen de contraception efficace.

## 2- Les antagonistes de la GnRH

Les antagonistes à la GnRH se lient aux récepteurs à la GnRH et vont agir comme des inhibiteurs compétitifs de la GnRH endogène. Cela va faire chuter plus rapidement le taux de gonadotropines et avoir une action plus rapide sur la spermatogenèse.

Une étude de Swerdloff et al (1998) [63] a étudié l'effet de l'Enanthate de Testostérone associé à un antagoniste de la GnRH sur la spermatogenèse. Le but de cette association a été d'obtenir une azoospermie ou une oligospermie rapidement grâce à l'antagoniste de la GnRH et de la maintenir grâce aux injections d'ET.

Lors de la phase de suppression qui a duré 12 semaines, les 15 hommes inclus dans l'étude ont reçu une injection hebdomadaire de 100 mg d'ET par voie intramusculaire ainsi qu'une injection quotidienne de 10 ng de l'antagoniste de la GnRH, le « Nal-Glu GnRH antagonist », par voie sous cutanée. La phase d'efficacité a ensuite duré 20 semaines pendant laquelle seules les injections hebdomadaires d'ET ont été maintenues.

L'association de ces deux molécules n'a pas entraîné d'effets indésirables chez les sujets et n'a pas eu d'impact sur la libido ou induit une impuissance masculine.

Les injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone restent l'inconvénient majeur de ce traitement. D'autre part, la synthèse de l'antagoniste de la GnRH est difficile et est très chère ce qui freine le développement d'un moyen de contraception hormonal combiné associant un antagoniste de la GnRH et un androgène.

## E- Les progestatifs

L'utilisation des progestatifs dans la contraception féminine est largement répandue depuis des décennies. Leur efficacité pour inhiber la sécrétion des gonadotropines n'est plus à démontrer.

Les scientifiques se sont alors demandés si les progestatifs pouvaient également être utilisés chez l'homme comme moyen de contraception. Pour cela de nombreuses études

se sont penchées sur l'efficacité contraceptive de l'association d'un progestatif avec une supplémentation en testostérone. Le progestatif va inhiber la sécrétion des gonadotropines LH et FSH et la supplémentation en testostérone permet de lutter contre la chute d'androgène au niveau périphérique et ainsi limiter les effets indésirables.

Une revue nommée Cochrane publiée en 2007 et actualisée en 2012 [64] a rassemblé et analysé 45 essais cliniques portant sur la recherche d'un moyen de contraception masculin composé de progestatif. Cette revue a pour but de faire une synthèse des avancées de la recherche. Ces essais cliniques ont été sélectionnés selon plusieurs critères afin de rendre les différentes études comparables entre elles. Le critère de jugement principal a été l'azoospermie obtenue grâce au traitement mis en place dans chaque étude. Malheureusement le faible nombre de volontaires inclus dans ces études ne permet pas de mettre en évidence une différence significative d'efficacité entre les différentes associations de stéroïdes et de progestatifs. Il faudrait réaliser des études à plus grande échelle afin d'avoir des résultats interprétables et significatifs de la population générale masculine.

### 1- Le Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA)

Ce progestatif, étudié depuis 1970 dans le développement d'une contraception hormonale masculine, présente le plus fort potentiel parmi tous les progestatifs étudiés.

Plusieurs études ont évalué son efficacité contraceptive. Il est administré parfois en association avec la testostérone injectable, parfois avec la testostérone par voie transcutanée, parfois avec un implant de testostérone. Toutes les combinaisons sont étudiées afin de trouver celle qui sera la plus efficace, la plus sûre et la plus acceptable en termes de rythme d'administration et d'effets indésirables pour la population masculine.

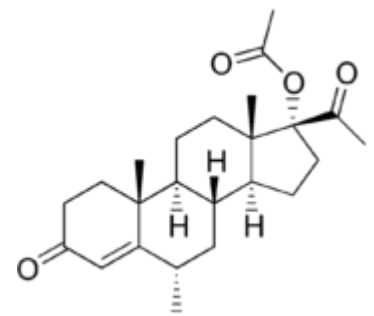


Figure 42 Structure chimique de l'Acétate de Depot Medroxyprogesterone [65]

Une étude de Brenner et al (1977) [66] a analysé l'effet du DMPA associé à l'énanthate de testostérone sur la fertilité masculine.

Pour cela, sur 14 sujets volontaires, des injections mensuelles de 100 mg ou 150 mg de DMPA associé à 200 mg d'énanthate de testostérone pendant 4 mois consécutifs ont été réalisées.

10 hommes inclus dans cette étude ont présenté une concentration en spermatozoïdes inférieure à 5 millions / mL. Parmi ces 10 hommes, on a pu observer une azoospermie chez seulement 2 sujets.

De plus, le niveau en testostérone initial n'a pas été maintenu durant la phase de suppression malgré la supplémentation en testostérone, cela peut entraîner des effets indésirables importants comme des troubles de l'érection ou de la libido voire des gynécomasties si la progestérone est administrée seule. Le faible taux d'azoospermie obtenu est très insuffisant pour assurer une contraception efficace.

Les dosages en progestérone (que ce soit 100 ou 150mg de DMPA) et en androgène utilisés dans cette étude ne sont pas suffisants pour être utilisés comme moyen de contraception. De plus ce progestatif s'accumule dans les tissus adipeux ce qui allonge sa demi-vie conduisant ainsi à une réversibilité du traitement très longue (autour d'un an).

## 2- Le lévonorgestrel

Le lévonorgestrel est un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone et dont le pouvoir androgénique est fortement réduit. Cependant utilisé seul, le lévonorgestrel entraîne un hypogonadisme iatrogénique en supprimant la sécrétion endogène de testostérone. C'est pourquoi ce progestatif sera associé à un dérivé de testostérone pour compenser la déplétion androgénique.

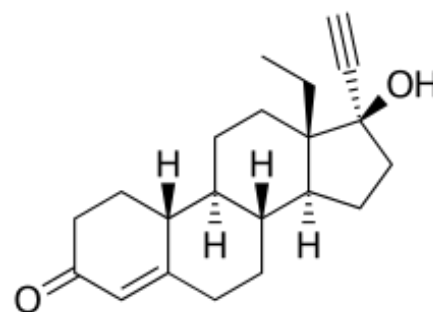


Figure 43: Structure chimique du Lévonorgestrel [67]

Dans les différentes études réalisées, le lévonorgestrel a été administré par voie orale ou grâce à un implant et a été associé à l'énanthate de testostérone par injection intramusculaire hebdomadaire.

Cette association présente une efficacité légèrement supérieure à l'utilisation d'Enanthate de testostérone seule.

En revanche, les implants de lévonorgestrel sont non biodégradables donc cela nécessite une légère opération pour le placer et pour le retirer. Cela représente une contrainte importante car l'implant n'a pas une longue durée d'action.

Une étude de Anawalt et al (2005) [68] a évalué l'efficacité contraceptive de l'association d'injections intra-musculaires d'énanthate de testostérone (ET) avec une prise orale de lévonorgestrel (LNG) à deux dosages différents pendant 6 mois.

Pour cela, deux groupes ont été formés par randomisation. Les deux groupes ont reçu des injections hebdomadaires de 100 mg de ET. Ces injections ont été associées dans le premier groupe à une prise orale quotidienne de 31.25 µg de lévonorgestrel ou à une prise orale quotidienne de 62.5 µg de lévonorgestrel dans le deuxième groupe.

La différence de taux d'azoospermie ou d'oligospermie entre les deux groupes n'a pas été significative.

Tableau 17: Effet du Lévonorgestrel associé à l'ET sur la suppression de la spermatogenèse dans les deux groupes testés [68]

Table 2. Effectiveness in suppressing sperm counts to levels associated with effective male contraception

Outcome (mean ± SEM)	T+LNG 31 (n = 20)*	T+LNG 62 (n = 21)
% Azoospermia	60	62
Weeks to azoospermia	13.2 ± 0.9	13.5 ± 1.5
% Fewer than 3 million sperm/mL	85	91
Weeks to fewer than 3 million sperm/mL	8.9 ± 0.7	10.1 ± 1.0
% Oligoazoospermia	90	95
Weeks to fewer than 1 million sperm/mL	8.2 ± 0.8	9.1 ± 1.0

\* T indicates testosterone; LNG, levonorgestrel.



En revanche cette étude a démontré que l'association du progestatif par voie orale avec un androgène par voie intramusculaire augmentait de manière significative les taux d'azoospermie, d'oligospermie ou de sévère oligospermie en comparaison avec des injections d'énanthate de testostérone (61% d'azoospermie pour ET + LNG contre 33% pour ET seul, entre 90 et 95% d'oligospermie contre 60% et 85% de sévère oligospermie contre 56%).

L'effet de cette association sur la suppression de la spermatogenèse est similaire à celui obtenu grâce aux injections de 200 mg d'énanthate de testostérone dans l'étude réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Cela démontre la synergie d'action entre l'énanthate de testostérone administré par voie intramusculaire et le lévonorgestrel à faible dose administré par voie orale dans la suppression de la spermatogenèse. S'il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes concernant l'efficacité contraceptive, il y a une différence au niveau des effets indésirables. En effet, la prise de poids ainsi que la chute du taux sérique de HDL cholestérol sont plus importants lorsque la dose en LNG augmente.

Cette étude nous montre l'importance des études cliniques sur la recherche de la dose qui entraîne le moins d'effet indésirable possible tout en présentant la meilleure efficacité contraceptive.

### 3- L'acétate de cyprotérone

C'est un progestatif intéressant car il a une action à la fois progestative et anti-androgénique. En effet, c'est un antagoniste compétitif au niveau du récepteur de la testostérone ; il possède une forte affinité pour les récepteurs androgéniques sur lesquels il se lie et empêche la liaison de la testostérone endogène. [66]

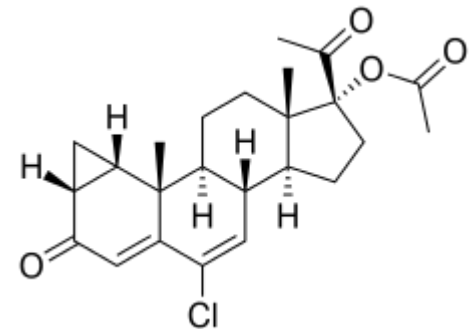


Figure 44 : Structure chimique de l'acétate de cyprotérone [69]

Pour lutter contre la déplétion en testostérone périphérique, l'acétate de cyprotérone sera toujours associé à un dérivé de testostérone administré par voie injectable.

Une étude de Sharma et al (2000) [70] porte sur l'efficacité, la sécurité et la réversibilité de l'association de l'acétate de cyprotérone avec le bucilate de testostérone chez les singes. Pour cela, les auteurs ont administré aux singes tous les jours pendant 180 jours, 5mg d'acétate de cyprotérone qu'ils ont associé à des injections en intramusculaire de 40mg de testostérone bucilate à J-0, J-60 et J-120. L'azoospermie est apparue autour du 120<sup>ème</sup> jour de l'étude et s'est poursuivie jusqu'au 210<sup>ème</sup> jour. Puis la concentration en spermatozoïdes est remontée progressivement pour atteindre la concentration initiale autour du 330<sup>ème</sup> jour d'étude. L'association de ces deux molécules a conduit à de bons résultats sur la suppression de la spermatogenèse.

D'autre part, ils ont observé dans cette étude un profil lipidique inchangé, ce qui peut être expliqué par l'action anti androgénique de l'acétate de cyprotérone. Cela réduit le risque d'athérosclérose pouvant être provoquée par certains progestatifs.

L'administration quotidienne d'acétate de cyprotérone combinée à des injections d'androgène à longue durée d'action tous les 60 jours permettent d'obtenir une azoospermie persistante et réversible avec peu d'effets indésirables. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation chez l'homme.

Malgré les résultats prometteurs sur l'inhibition de la spermatogenèse mise en évidence dans certaines de ces études, les recherches sur la contraception hormonale masculine sont actuellement au statu quo. En effet, les nombreux essais cliniques menés dans le cadre du développement d'un traitement hormonal ont permis de faire ressortir certaines difficultés [46] dans la mise en place de cette méthode de contraception chez l'homme :

- 1- La voie parentérale, qui est la voie d'administration la plus courante dans le développement d'une contraception hormonale, ainsi que la fréquence des injections diminuent la compliance aux traitements hormonaux.
- 2- L'inhibition de la spermatogenèse est très incertaine, les résultats des différentes études étant peu reproductibles. De plus il est impossible d'établir des critères permettant de classer les hommes en deux populations : répondeurs ou non répondeurs aux traitements hormonaux.
- 3- Les effets indésirables à long terme de l'exposition androgénique chez l'homme sont encore inconnus. Certaines associations entre un progestatif et un androgène ont conduit à de bons résultats à court terme, mais les effets à long terme (sur le système cardiovasculaire par exemple) n'ont pas été évalués. La balance bénéfice risque n'est pas encore établie.
- 4- La réversibilité est longue à atteindre avec un délai d'environ 3 mois.
- 5- Le délai pour atteindre l'inhibition de la spermatogenèse est de 74 jours environ.

#### **4. L'immunocontraception**

D'ici 2050, la population mondiale tend à dépasser 10 milliards d'êtres humains. Il est urgent de développer un moyen de contraception efficace et simple qui pourrait être utilisé par l'ensemble de la population masculine et notamment dans les pays où l'accès à la contraception est difficile.

En 1899, Metchnikoff a découvert la présence d'antigènes à la surface de la membrane plasmique des spermatozoïdes.

Ces antigènes spécifiques et immunologiques peuvent induire une réponse immunitaire spécifique.

Ainsi des anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS) spécifiques de ces antigènes sont étudiés depuis plusieurs années à la fois dans le traitement de l'infertilité dite « immunologique » mais également pour le développement d'une contraception masculine efficace. Dans ce dernier cas, les études scientifiques se concentrent sur la présence d'antigènes spécifiques impliqués dans une étape fondamentale de la reproduction masculine afin de développer des anticorps spécifiques de ces antigènes. En se liant à un antigène spécifique, l'anticorps peut altérer le gamète mâle qui devient inapte à la fertilisation. On parle alors de régulation immunologique de la fertilité et plus largement d'immunisation contraceptive.

L'immunisation contraceptive est un moyen de contraception prometteur car il présente une innocuité lors de son utilisation : il n'entraîne aucune complication physiologique. Un anticorps anti-spermatozoïdes peut être fabriqué à moindre coût, il a l'avantage d'utiliser un agent non pharmacologiquement actif, d'avoir une longue durée d'action et surtout d'être réversible. De plus, son action au niveau pré fertilisation pourrait rendre la contraception mieux acceptée dans certaines populations ou les courants de pensée religieux, politiques ou encore ethniques rendent difficiles voire interdisent l'accès à une contraception.

Le développement d'un vaccin contraceptif nécessite au préalable la recherche d'un antigène candidat qui doit avoir une fonction essentielle dans le développement du gamète ou essentielle pour la fertilité. Ainsi l'ACAS pourrait cibler un canal ionique présent à la surface de la membrane des spermatozoïdes, une enzyme avec une activité enzymatique essentielle dans la spermatogenèse, une liaison protéine-protéine, un canal transmembranaire induisant une cascade de signalisation importante pour le bon déroulement du processus de fertilité etc... Il faut également vérifier que ces fonctions essentielles peuvent être bloquées de manière réversible pour assurer la réversibilité de l'immunocontraception. [72]

## A- Généralités sur les anticorps anti-spermatozoïdes

### i. Mécanisme d'action

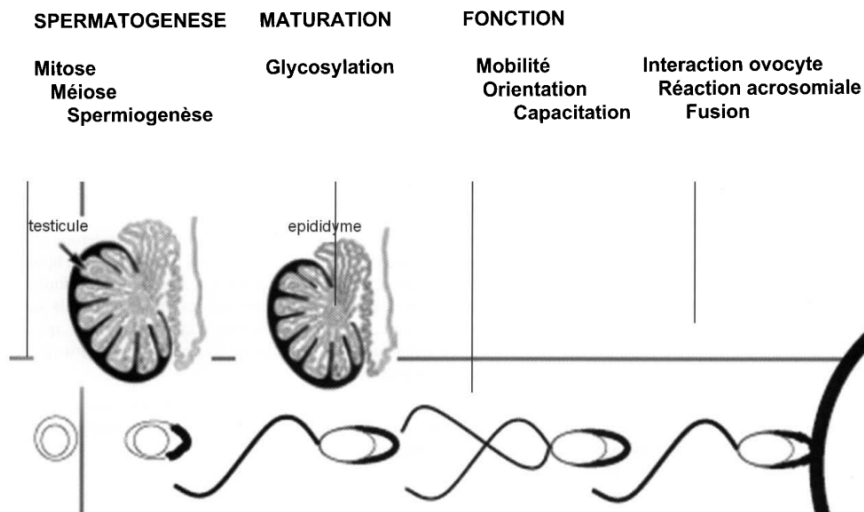


Figure 45 : Les différents sites d'action potentiels de l'immunocontraception [73]

Les anticorps anti-spermatozoïdes peuvent agir à différents niveaux : ils peuvent agir lors de la spermatogenèse en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ; ils peuvent agir sur le transport des spermatozoïdes dans le tractus génital ou encore lors de la rencontre entre les deux gamètes.

Ils peuvent présenter plusieurs mécanisme d'action. En effet, les anticorps peuvent agglutiner les spermatozoïdes pour former un réseau immobile de gamètes mâles que ce soit dans le tractus génital de l'homme ou celui de la femme. Ils peuvent également se lier à la surface des spermatozoïdes et les rendre immobiles, les empêcher de traverser le mucus cervical, l'ovocyte ou encore provoquer une cascade de phosphorylation entraînant une lyse cellulaire. Pour finir, les anticorps liés aux spermatozoïdes peuvent provoquer une phagocytose des spermatozoïdes par des macrophages dans le tractus génital de la femme.

### ii. Physiologie des anticorps

Les anticorps anti-spermatozoïdes sont des immunoglobulines sécrétées par les plasmocytes (stade final de différenciation des lymphocytes B). Ils sont sécrétés localement dans les muqueuses sous la forme d'IgA mais on les retrouve également sous la forme d'IgG dans le sperme ou dans la glaire cervicale via leur passage au niveau sanguin.

### *iii. Antigènes candidats*

Un anticorps anti-spermatozoïdes peut cibler soit une protéine entière soit un épitope de l'antigène. Pour cela, l'antigène ciblé doit être spécifique de la lignée spermatique pour éviter les réactions croisées avec les antigènes du soi présents dans les tissus somatiques. De plus ils doivent être situés à la surface des spermatozoïdes ou jouer un rôle dans la spermatogenèse. Les ACAS vont les percevoir comme des antigènes du non soi et vont s'y lier ce qui altère leur mobilité ou leur développement. [74]

Trois grands domaines ont été étudiés comme cibles dans le développement d'un vaccin contraceptif.

Au niveau extra gonadique : chez la femme le site d'implantation dans l'utérus ainsi que les protéines présentes sur les gamètes en cours de migration dans les trompes offrent un panel de candidats potentiels. Chez l'homme, les études se sont penchées sur la présence de nombreux antigènes impliqués dans la maturation des spermatozoïdes au cours de leur trajet épидидymaire.

Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire : chez les hommes et les femmes, les gonadotropines LH et FSH impliquées dans la production des gamètes sont des cibles intéressantes pour le développement d'un vaccin contraceptif à longue durée d'action.

Au niveau de la rencontre entre les gamètes : les très nombreux antigènes impliqués dans la reconnaissance entre le spermatozoïde et l'ovocyte ainsi que ceux nécessaires à la fusion entre les deux gamètes offrent, une nouvelle fois, un large choix quant à la cible de l'anticorps anti-spermatozoïde.

Nous analyserons plus spécifiquement une étude réalisée sur une protéine spécifique des testicules et de l'épididyme : la Epididymal Protease Inhibitor (EPPIN). Cette protéine joue un rôle dans la mobilité des spermatozoïdes. [75]

## **B- La protéine EPPIN**

La protéine EPPIN est une protéine spécifique des testicules et de l'épididyme. Elle va protéger le spermatozoïde de la dégradation par les protéases.

Les spermatozoïdes présents dans l'éjaculat présentent des récepteurs spécifiques de la protéine EPPIN au niveau de leur tête et de leur queue sur lesquels la protéine va se lier. La protéine va venir se lier sur ces récepteurs présents à la surface des spermatides, au niveau testiculaire puis au niveau épидидymaire. Elle va former dans l'éjaculat un coagulum dans lequel seront agglutinés les spermatozoïdes. [76]

Après être sortis de l'ampoule du canal efférent, les spermatozoïdes recouverts d'EPPIN, vont se mélanger au liquide séminal dans les vésicules séminales. Dans ce liquide se trouve une glycoprotéine, la séménogéline, qui va venir se lier à l'EPPIN localisée à la surface des spermatides. Cette protéine accentue l'agglutination des spermatozoïdes et va les protéger grâce à son activité antimicrobienne. Elle va également inhiber la mobilité des spermatozoïdes jusqu'à leur arrivée dans l'appareil génital féminin.

Au moment de l'éjaculation, les spermatozoïdes vont passer dans le canal éjaculateur puis traverser la prostate en passant par l'urètre prostatique où l'éjaculat va se mélanger

avec le liquide prostatique. Dans ce dernier se trouve le PSA (prostatic specific antigen) qui est une protéase qui va cliver la liaison entre l'EPPIN et la séménogéline. Le coagulum se liquéfie et le facteur inhibiteur de la mobilité des spermatozoïdes est éliminé. Les spermatozoïdes deviennent mobiles, on appelle cela la capacitation. [76]

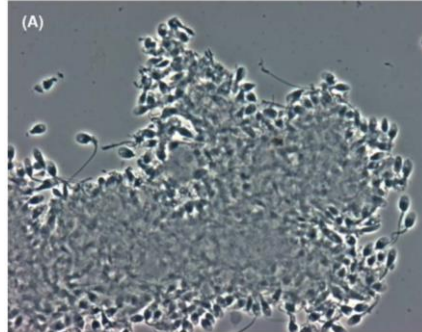


Figure 46 : Coagulum de spermatozoïde formé par la protéine EPPIN et la séménogéline dans le sperme. [76]

Les différents rôles de l'EPPIN sont présentés ci-dessous :

- Elle inhibe la mobilité des spermatozoïdes en se liant à la séménogéline. Cela va prévenir l'hyperactivation et la capacitation prématurée.
- Elle a une activité antimicrobienne
- Elle module l'activité protéolytique du PSA

Les différents rôles de la séménogéline sont présentés ci-dessous :

- Elle protège les spermatozoïdes des bactéries
- Elle protège les gamètes mâles des attaques protéolytiques pendant leur transit dans l'appareil reproducteur féminin.

### C- L'anticorps anti-EPPIN

L'anticorps anti-EPPIN a le potentiel d'interrompre une étape essentielle de la pré-fertilisation et du développement du spermatozoïde dans l'appareil reproducteur masculin ainsi que d'interrompre la capacitation des spermatozoïdes dans l'éjaculat lors de leur libération dans l'appareil génital féminin.

Un anticorps dirigé contre l'épitope C-terminal de la protéine EPPIN va bloquer le site de liaison à la séménogéline. Le PSA va alors cliver la séménogéline libre en petits fragments de bas poids moléculaire dont un fragment, le 15-16kDa, qui permettait à la séménogéline de se lier sur l'EPPIN. Il n'y a plus d'activité modulatrice du PSA qui était induite par la liaison entre l'EPPIN et la séménogéline. Les deux protéines ne se lient plus, le coagulum disparaît et les spermatozoïdes ne sont plus protégés des protéolyses.

D'autre part, la liaison de l'anticorps anti-EPPIN sur l'EPPIN située à la surface des spermatozoïdes mime l'effet physiologique de la liaison de la séménogéline et inhibe donc la mobilité des gamètes mâles. Cela induit une diminution importante de la mobilité des spermatozoïdes dans l'éjaculat. [76]

## D- Efficacité contraceptive étudiée sur des singes mâles adultes fertiles

Une étude réalisée par O'Rand et al (2004) [77] a évalué l'immunogénicité de vaccin composé d'EPPIN recombinant sur des singes mâles adultes fertiles.

Les animaux étaient en bonne santé, avaient une bonne alimentation et étaient parfaitement sociabilisés.

12 mâles fertiles de l'espèce *Macaca radiata* ont été utilisés dans l'étude. Ils ont été séparés de manière randomisée :

- Le groupe contrôle composé de 6 mâles
- Le groupe test, vacciné avec un anticorps anti-EPPIN, composé de 6 mâles ; groupe 1
- 3 singes mâles fertiles ont été ajoutés au groupe test 8 mois après la première injection et ont constitué le groupe 2.

### i. Composition du vaccin :

- Dans le groupe 1 :

Pour la dose initiale et la dose de rappel : 100µg d'EPPIN recombinant humain : le rhEPPIN dilué dans 0.5mL de PBS (phosphate buffered saline) + un volume équivalent de squalène (Arlacel A).

- Dans le groupe 2 :

Pour la dose initiale : 100µg d'EPPIN recombinant humain : le rhEPPIN dilué dans 0.5mL de PBS (phosphate buffered saline) + un volume équivalent de CFA (adjuvant complet de Freund).

Pour la dose de rappel : 100µg d'EPPIN recombinant humain : le rhEPPIN dilué dans 0.5mL de PBS (phosphate buffered saline) + un volume équivalent d'adjuvant incomplet.

- Dans le groupe contrôle :

Les injections sont composées uniquement de solvant PBS et d'adjuvant.

Les injections sont réalisées en intra-musculaire dans deux sites différents.

Les rappels sont réalisés toutes les trois semaines de J 0 à J 691 pour le groupe 1 et de J 243 à J 691 pour le groupe 2.

Durant cette période de vaccination, des échantillons de sperme et de sang sont prélevés sur les individus de l'étude. Ainsi les scientifiques ont pu évaluer la mobilité des spermatozoïdes ou encore le taux sérique de testostérone afin d'évaluer l'impact de la vaccination par la protéine recombinante humaine EPPIN.

A J 390 de l'étude, l'accouplement entre les singes mâles de l'étude et des femelles fertiles a débuté. Cette période a été maintenue jusqu'à ce qu'il y ait une grossesse ou au minimum pendant 3 cycles ovulatoires.

## *ii. Résultats de l'étude*

L'évaluation de la mobilité des spermatozoïdes a été réalisée juste après 3 injections d'EPPIN. A ce moment-là, le taux de spermatozoïdes mobiles dans le sperme des singes mâles immunisés a été diminué de 100% à entre 82 à 95%. Il n'y a pas encore de différence significative par rapport au taux de spermatozoïdes mobiles en pré immunisation. En revanche, 3 mois après le 3<sup>ème</sup> rappel le taux de spermatozoïdes mobiles est descendu à 65% en moyenne.

Cette baisse de mobilité des spermatozoïdes coïncide avec l'apparition d'un titre en anticorps anti EPPIN élevé dans le sperme ainsi qu'avec la disparition du coagulum dans le sperme. De plus, en observant les spermatozoïdes, on constate que ces derniers ont la queue enroulée. Ceci peut s'expliquer par la perte du coagulum provoquant une hyperactivation trop précoce des spermatozoïdes entraînant une chute de leur mobilité par la suite.

Ainsi chez les singes vaccinés, la mobilité des spermatozoïdes présents dans l'éjaculat a chuté. Parallèlement à cela, on observe une augmentation du taux d'anticorps anti-EPPIN dans le sperme. De plus la présence d'anticorps anti-EPPIN coïncide avec la disparition du coagulum dans le sperme.

- 7 singes mâles sur 9 (soit 78% des sujets du groupe test) ont présenté un taux d'anticorps anti EPPIN élevé et 100% des singes dont le titre en anticorps était élevé étaient stériles.
- 5 singes mâles sur 7 (soit 71% des sujets du groupe test) dont le taux d'anticorps anti-EPPIN était élevé ont retrouvé une fertilité normale quand l'immunisation contraceptive a été stoppée. [77]

De plus, le taux de testostérone dans le sérum chez les singes testés est identique à ce même taux chez les singes du groupe contrôle.

Le taux sérique d'ATC est resté élevé pendant plusieurs mois et a permis d'avoir un niveau de contraception élevé. [77]

En revanche tous les individus ayant participé à cette étude n'ont pas été répondeurs au traitement.

## **E- Analyse de la mobilité des spermatozoïdes humains en présence d'anticorps anti-EPPIN issus de singes mâles infertiles**

Dans une seconde étude de O'Rand et al (2008) [79] les chercheurs ont évalué l'inhibition de la mobilité des spermatozoïdes par des anticorps anti EPPIN issus de singes mâles rendus infertiles lors de l'étude citée précédemment.

Pour cela ils ont prélevé, sur les 7 singes mâles devenus infertiles lors de l'étude réalisée en 2004, les anticorps anti-EPPIN produits lors de la vaccination. Après les avoir purifiés, ils les ont mis en présence de spermatozoïdes humains mobiles prélevés sur des donneurs fertiles.



Dans un groupe témoin les chercheurs ont incubé les spermatozoïdes humains en présence IgG contrôle afin de comparer les taux de spermatozoïdes mobiles. Dans ce groupe témoin, les gamètes mâles ont conservé leur mobilité.

Les anticorps issus des 7 singes immunisés ont entraîné la diminution progressive de la mobilité des spermatozoïdes après une heure. Les gamètes mâles ont d'abord commencé à se déplacer plus lentement puis sont devenus immobiles.

2 heures après la mise en contact des anticorps avec les spermatozoïdes, ceux-ci sont devenus immobiles dans 4 échantillons sur 7. Dans 2 échantillons sur 7, les anticorps ont entraîné une réduction de 25 % de la mobilité des spermatozoïdes et dans 1 échantillon sur 7 les anticorps ont entraîné une réduction de 50% de la mobilité.

Tableau 18 : Pourcentage de mobilité des spermatozoïdes humains traités avec des anticorps anti-EPPIN provenant de singes mâles infertiles [79]

Monkey sample no.	Motility range (%) <sup>b</sup>			
	0 min	30 min	60 min	120 min
0/656 (control)	100-75	100-75	100-75	100-75
145/610	100-75	100-75	100-75	25-0
145/656	100-75	100-75	50-25	25-0
145/657	100-75	100-75	75-50	0
523/602	100-75	100-75	25-0	0
523/619	100-75	100-75	25-0	0
523/625	100-75	75-50	50-25	50-25
523/679	100-75	100-75	75-50	0

<sup>a</sup> Sperm concentration =  $2.04 \times 10^6$  sperm/ml; all antibody-treated spermatozoa completely or partially lost progressive motility by 120 min.

<sup>b</sup> Motility range was determined by counting >100 spermatozoa in each of six randomly selected fields for each time point.

En comparant la mobilité des gamètes traités par les anticorps issus du groupe contrôle avec ceux traités avec des anticorps anti-EPPIN, on observe une différence de mobilité significative. En effet, on observe une diminution moyenne de la distance totale parcourue par un spermatozoïde de 71%, de la distance en ligne droite de 57% et de la rapidité de déplacement de 71%. Parallèlement à cela, on observe chez les spermatozoïdes des groupes tests une augmentation de leur tortuosité de 39%.

## F- Conclusion

Lors de la première étude réalisée en 2004 nous avons pu observer que l'immunisation contraceptive ne présente aucun effet systémique. En effet, aucun effet indésirable sur le métabolisme général ni de diminution du taux de testostérone n'ont été observés. D'autre part, grâce à la deuxième étude réalisée en 2008, nous pouvons voir que l'immunocontraception présente un taux d'efficacité et de réversibilité prometteur.

Cependant il faudrait davantage d'études sur un plus grand effectif de primate avant de passer à des études cliniques sur l'homme afin de s'assurer de l'innocuité de cette méthode de contraception.

Utiliser un anticorps contre un antigène du soi est possible mais il faut une connaissance très précise de la cible de l'anticorps, à la fois au niveau de sa structure moléculaire mais aussi de sa fonction dans la spermatogenèse.[79] En effet, la réponse immunitaire doit être parfaitement contrôlée et orientée pour éviter toute immunisation croisée contre une autre protéine du soi ne participant pas à la fertilité masculine ou entraînant une action cytotoxique. C'est pourquoi des études de dose (numération d'immunoglobulines) / réponse (effet biologique) doivent être réalisées avant tout développement d'un vaccin contraceptif.

## 5. La contraception thermique

La contraception masculine s'adresse à tout homme désirant équilibrer la responsabilité contraceptive, désirant maîtriser sa fertilité ou encore désirant prendre en charge la contraception du couple pour préserver la santé de la femme (accident thromboembolique, hypertriglycémie, migraine etc...).

On observe chez l'homme une régulation thermique testiculaire physiologique qui est indispensable au bon déroulement de la spermatogenèse. La température des testicules est inférieure de 2 à 4°C en moyenne par rapport à celle du corps humain. Cela s'explique d'abord par la position extra abdominale des testicules. En effet ces derniers sont situés dans le sac scrotal dont le muscle crémaster (situé sa base) est relâché permettant donc de les éloigner physiquement du corps et être exposés à une température inférieure. D'autre part, la peau du scrotum est fine et elle est couverte de glandes sudoripares. Enfin, les gonades sont entourées d'un réseau vasculaire important. Tout cela va permettre de réaliser des échanges de chaleur afin de réguler la température des testicules si besoin. [80]

Le but de la contraception thermique est donc d'augmenter la température scrotale de 1 à 2°C en rapprochant les testicules du corps humain. Le stress thermique engendré par l'augmentation de la température entraîne des perturbations lors de la spermatogenèse diminuant ainsi la fertilité masculine. Les dommages causés sur la lignée spermatique sont proportionnels à l'intensité, la durée et la fréquence d'exposition à la chaleur.

Avant la mise en place de cette contraception il est important de réaliser un bilan clinique car il existe trois contre-indications à l'utilisation de cette méthode :

- Antécédent de cryptorchidie ou d'hernie inguinale
- Varicocèle de classe 3 (dilatation des veines situées le long du cordon spermatique)
- Cancer des testicules

Les deux méthodes étudiées sont :

- 1- La suspension chirurgicale des testicules (trop invasive elle n'est pas utilisée en pratique)

- 2- La remontée mécanique vers le canal inguinal situé au niveau de l'abdomen. Cette remontée mécanique devra être pratiquée tous les jours à hauteur de 15h par jour.

La remontée mécanique des testicules peut se faire grâce à :

- Un sous vêtement contraceptif :

Il s'agit d'un sous vêtement classique dans lequel se situe un orifice par lequel l'homme va faire passer le pénis ainsi que le sac scrotal vide. Par un effet de traction, les testicules vont remonter et se retrouver collés à l'abdomen.

- Un anneau contraceptif :

Il s'agit d'un anneau en caoutchouc par lequel l'homme va faire passer le pénis ainsi que le sac scrotal vide. Il est placé soit au niveau de l'orifice du sous vêtement contraceptif afin d'accentuer la traction exercée par le sous vêtement sur les testicules. Il peut être utilisé seul avec des bandelettes de maintien élastiques qui le soutiennent.

*i. Mécanisme d'action : les effets de l'hyperthermie scrotale sur le système reproducteur*

Une étude réalisée par Rao et al (2006) [81] a porté sur l'effet de l'hyperthermie scrotale sur l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes, sur l'expression des protéines de la lignée spermatique ou encore sur l'apoptose des spermatozoïdes.

Pour cela 20 hommes volontaires fertiles et en bonne santé ont été recrutés puis randomisés en deux groupes :

Le groupe 1 a réalisé des bains de 43°C pendant 30 minutes tous les jours durant 10 jours.

Le groupe 2 a réalisé des bains de 43°C pendant 30 minutes tous les trois jours durant 27 jours.

Des échantillons de sperme ont été collectés avant le démarrage de l'étude et régulièrement pendant l'étude (10 prélèvements au total, toutes les deux semaines).

Les chercheurs ont mesuré divers paramètres tels que :

- Le volume du sperme,
- Le pH du sperme,
- La concentration en spermatozoïdes,
- Le nombre total de spermatozoïdes,
- La viabilité et la mobilité des spermatozoïdes.

*a. La structure de la chromatine*

L'ADN non dénaturé dans le sperme se présente sous la forme de deux brins (db).

Si l'ADN est exposé à de l'acide ou à un stress, il va se dénaturer et se transformer en ADN simple brin (sb).

- Matériel et méthode

L'acridine orange est un colorant fluorochrome qui va s'insérer dans l'ADN des cellules en se liant aux acides nucléiques. L'acridine orange émet en fluorescence verte lorsqu'elle est liée à l'ADN db et une fluorescence rouge lorsqu'elle est liée à l'ADN sb. L'analyse va être réalisée en cytométrie de flux. [82]

- Résultats

Les chercheurs ont analysé 10 000 spermatozoïdes de chaque échantillon de sperme récoltés dans le groupe 1 et le groupe 2. Les spermatozoïdes ont été incubés en présence de ce colorant. Après analyse en cytométrie de flux, le ratio de fluorescence rouge par rapport à la fluorescence totale a été calculé : il s'agit de l'index de fragmentation de l'ADN (donc dénaturé) ou le « DNA Fragmentation Index DFI ». Le DFI reflète la proportion d'ADN dénaturé par rapport à l'ADN total.

La haute colorabilité de l'ADN (HDS) a également été calculée sur la base du pourcentage de spermatozoïdes présentant des niveaux élevés en fluorescence verte en raison de l'absence de condensation nucléaire.

En comparaison au basal (évaluation avant les hyperthermies), les deux indicateurs DFI et HDS augmentent de manière significative chez les cellules germinales exposées à une hyperthermie scrotale. Cela semble indiquer que le stress thermique affecte la structure de la chromatine chez les spermatozoïdes.

- b. Détermination du Fas soluble dans le sperme

Ce test consiste à chercher la présence du ligand Fas qui est un facteur induisant l'apoptose cellulaire.

- Matériel et méthode

Les échantillons de sperme ont été centrifugés après l'analyse du sperme ; le plasma séminal a été séparé et conservé à -80°C jusqu'à ce que le dosage du Fas soluble (sFas) soit effectué. Les taux de sFas ont été mesurés par dosage immuno-enzymatique (ELISA) à l'aide d'un kit commercial. Pour cela des micro-puits recouverts d'anticorps monoclonaux sFas sont utilisés.

Dans ces puits vont être ajoutés le plasma séminal prélevé sur les hommes ayant subi le stress thermique. Une incubation de 1h à 37°C est réalisée.

Si un épitope de l'antigène (le ligand Fas) est reconnu par l'anticorps de capture, celui-ci va se lier à l'anticorps fixé au fond du puit.

Ensuite, un anticorps de détection conjugué à une enzyme, la peroxydase, va être ajouté au mélange et se lier sur un épitope différent de l'antigène si la liaison Ag-Ac a été formée lors de l'étape précédente. Un substrat de l'enzyme est ajouté dans les puits. Il permettra de révéler par une coloration la liaison formée par l'antigène et l'anticorps.

Enfin, la réaction est arrêtée avec l'ajout de l'acide phosphorique.

L'absorbance a été mesurée avec un spectrophotomètre utilisant 450nm comme longueur d'onde primaire et 620 nm comme longueur d'onde de référence. La concentration de sFas dans chaque échantillon a été calculée à l'aide de la courbe standard. [81]

- Résultat

La concentration séminale en ligand sFas dans les deux groupes testés n'est pas différente avant et après l'hyperthermie scrotale. On peut donc conclure que la stérilité obtenue après une hyperthermie scrotale n'est pas induite par une apoptose des cellules germinales.

### c. Evaluation du potentiel de membrane des mitochondries

La modification du potentiel de membrane mitochondrial (PMM) d'une cellule entraîne un déséquilibre pouvant conduire à l'apoptose et à la mort d'une cellule.

- Matériel et méthode

Afin de mesurer le PMM des spermatozoïdes exposés à l'hyperthermie, les chercheurs ont utilisé un kit commercial contenant un marqueur d'activité mitochondriale qui est le JC-1.

Pour cela,  $2 \times 10^6$  spermatozoïdes / mL ont été incubés avec  $5 \mu\text{g} / \text{mL}$  de JC-1 à  $37^\circ\text{C}$  dans l'obscurité pendant 20 minutes. Après rinçage au PBS, les spermatozoïdes ont été observés sur une lame de verre en microscopie à fluorescence.

- Résultats

Lorsque les spermatozoïdes sont « normaux », on observe au microscope un complexe de J-agrégats, qui présentent une fluorescence rouge à une longueur d'onde d'émission de 590 nm en raison d'une MMP élevée.

En revanche, si les spermatozoïdes ont subi une apoptose cellulaire, le marqueur JC-1 reste monomérique et présente une fluorescence verte à une longueur d'onde d'émission de 530 nm en raison d'une MMP faible.

Deux cents spermatozoïdes ont été comptés, et la proportion présentant une fluorescence verte a été calculée. Ils ont observé chez les deux groupes testés, en comparaison au basal, une augmentation du taux de spermatozoïdes présentant une diminution du PMM. L'hyperthermie scrotale entraîne donc une apoptose cellulaire en provoquant une diminution du potentiel de membrane mitochondrial. Cette apoptose est réversible à l'arrêt de l'exposition à la chaleur.

### d. Evaluation des niveaux d'expression de Bax ou Bcl-2

- Matériel et méthode

Le but de cette expérience est d'évaluer les taux de Bax ou Bcl-2, des protéines susceptibles d'être exprimées lors d'un stress (ici lors du choc thermique provoqué par les bains chauds). Ils ont répété cette expérience avant l'exposition à la chaleur puis à la semaine 2, 6, 10 et 16 après le début de l'hyperthermie.

Pour cela, ils ont prélevé du sperme chez 8 sujets du groupe 1 qui avaient suffisamment de spermatozoïdes pour en extraire les protéines. Après migration des protéines et transfert sur membranes, une incubation a été réalisée en présence des anticorps spécifiques dirigés contre ces protéines d'intérêt (anti Bax ou anti Bcl-2). Enfin des anticorps secondaires ont été incubés afin de pouvoir détecter la présence de ces protéines par chimioluminescence.

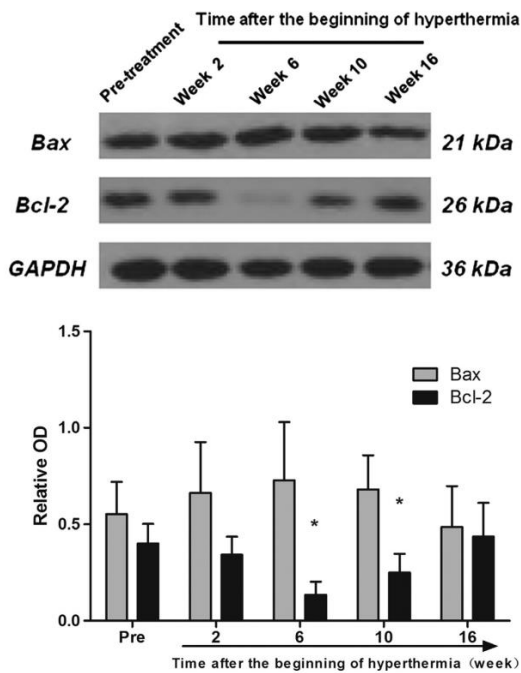


Figure 47: Analyse par Western Blott de la présence de facteurs apoptotiques dans le sperme collecté avant, pendant et après le stress thermique [81]

• Résultat :

Cette étude n'a pas montré de changement significatif de l'expression de la protéine Bax alors que l'expression de Bcl-2 a diminué de manière significative à la semaine 6 et 10 puis a retrouvé un niveau basal.

La diminution évidente du niveau de Bcl-2 et l'augmentation du rapport Bax/Bcl-2 après une exposition à la chaleur suggèrent une implication des membres de la famille Bcl-2 dans l'apoptose des spermatozoïdes induite par le stress thermique. [81]

Conclusion :

L'augmentation du DFI et du HDS observée lors de l'étude indique que l'hyperthermie scrotale affecte l'intégrité de l'ADN des spermatogonies. En effet l'augmentation de l'HDS montre qu'il y a une immaturité de la chromatine des gamètes car le noyau nucléaire n'est pas totalement formé. L'hyperthermie affecte donc la maturation des spermatogonies en empêchant la formation de leur noyau nucléaire, elle a alors un impact négatif sur la spermatogenèse. Cet effet inhibiteur de l'hyperthermie scrotale sur la spermatogenèse sera long à atteindre (environ 3 mois).

Cependant les scientifiques ont remarqué que l'apoptose cellulaire ne touche pas toutes les spermatides et certaines cellules germinales atteignent le stade de spermatozoïde. En revanche, les spermatozoïdes issus de la lignée des spermatogonies ayant été exposées à un stress thermique, sont fragilisés et présentent une mobilité réduite due à une baisse du potentiel de membrane mitochondriale. Ils sont susceptibles de subir une apoptose cellulaire plus rapidement due à un stress oxydatif trop élevé ou à des dommages au niveau de l'ADN des spermatozoïdes (expression de gènes altérée...). Ainsi, l'hyperthermie scrotale agit principalement au niveau de la spermatogenèse mais elle agit également au niveau des spermatozoïdes.

Aucun sujet de l'étude n'a reporté de douleur, d'inconfort, de picotement ou de palpitation lors de l'étude.

Le problème principal rencontré lors de cette étude est qu'on ne connaît pas la température scrotale exacte à laquelle sont exposés les spermatogonies. De plus, exposer la partie inférieure du corps expose l'homme à des modifications physiologiques telles que la diminution de la pression diastolique ou une augmentation de la température générale pouvant conduire à une augmentation de la fréquence cardiaque.

Pour finir, cette étude nous montre que l'exposition transitoire et fréquente des testicules à la chaleur provoque des dommages sévères mais réversibles sur le fonctionnement du système reproducteur masculin. Une exposition répétée et consécutive (groupe 1) sera plus efficace qu'une exposition répétée intermittente (groupe 2) et les dommages causés sur les spermatozoïdes seront proportionnels à l'intensité, la fréquence et la durée de l'exposition à la chaleur.

## *ii. Efficacité contraceptive*

### a. Présentation de l'étude

Une étude a été réalisée par Mieusset et Bujan (1994) [83] sur 9 hommes volontaires en bonne santé dont la moyenne d'âge était de 29 ans et dont la fertilité a été confirmée par : des antécédents d'interruptions volontaires de grossesse ou par la présence d'enfant(s) dans le foyer.

Les critères d'exclusion sont :

- Examen clinique anormal ou spermatozoïdes altérés
- Antécédent de cryptorchidie
- Varicocèle

Les hommes inclus dans l'étude ont ensuite eu une période d'apprentissage et d'adaptation à l'acte pendant 5 jours durant laquelle ils ont appris à bien placer le sous-vêtement et durant laquelle ils ont augmenté progressivement le temps de port de ce dernier en commençant par 3h par jour.

Les sujets de l'étude ont été divisés en 2 groupes en fonction de la technique employée :

- Technique 1 : 3 sujets. Passer le pénis et le scrotum vide à travers un trou fait dans un sous-vêtement,
- Technique 2 : 6 sujets. Un anneau a été ajouté au niveau de l'orifice fait dans le sous-vêtement. L'anneau peut également être porté seul sans sous-vêtement. Il sera alors soutenu par de fines bretelles.

Le but de la deuxième technique est de renforcer la position des testicules à l'entrée des canaux inguinaux et d'accentuer le stress thermique.

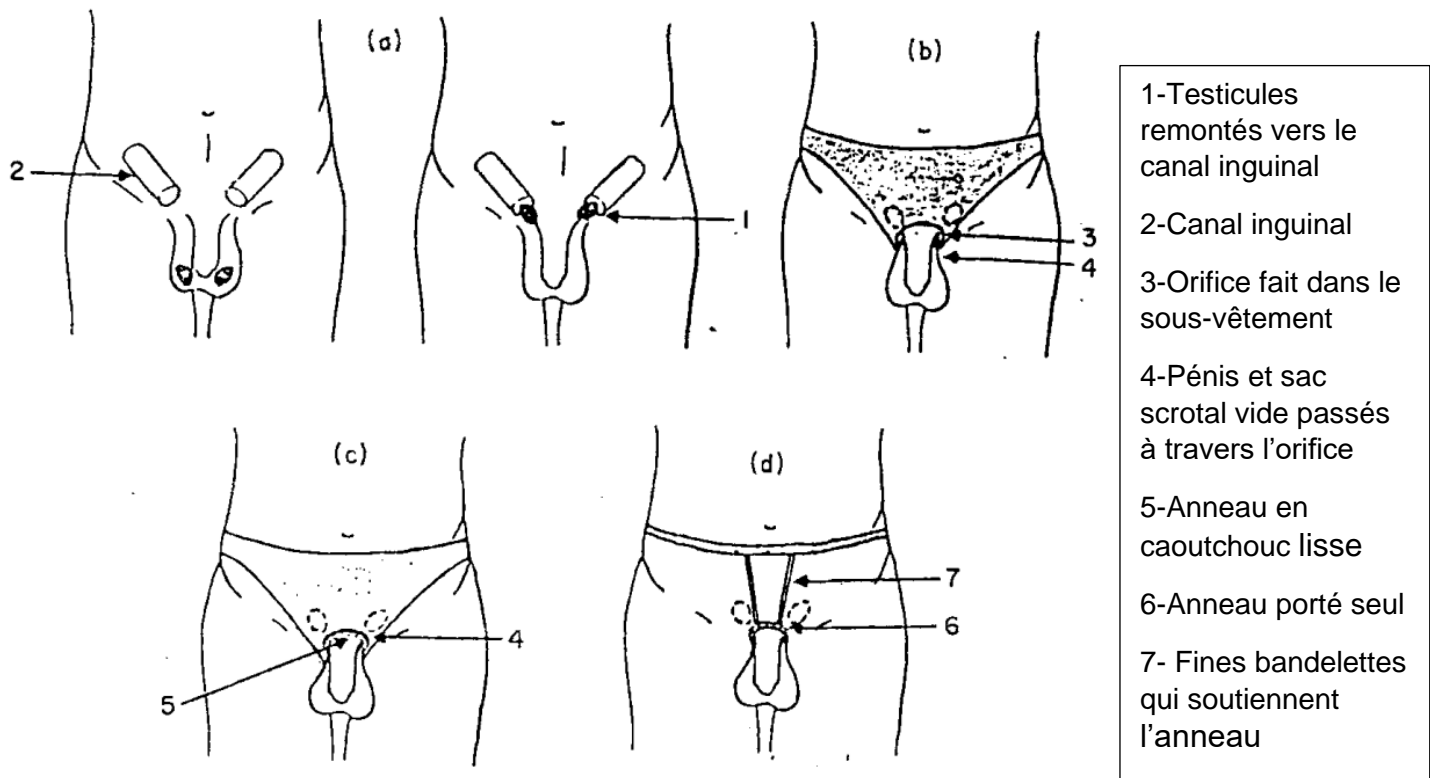


Figure 48 : Schéma représentant les différentes techniques pour augmenter la température scrotale [83]

#### Analyse du sperme et examen clinique :

- Un prélèvement de sperme est réalisé tous les mois, avant, pendant et après l'essai clinique.
- Tous les 3 mois un examen clinique complet est réalisé avec une palpation des testicules et de l'épididyme pour détecter toute anomalie ainsi qu'une palpation du cordon spermatique pour écarter tout risque de varicocèle.
- Le volume testiculaire est évalué subjectivement.

La formule retenue pour l'évaluation de la mobilité des spermatozoïdes dans l'éjaculat est la suivante :

$$\frac{\text{Pourcentage de spermatozoïdes mobiles} \times \text{nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat}}{\text{Volume de l'éjaculat en millilitres}}$$

#### b. Résultats

Au début de l'essai clinique, les paramètres biologiques du sperme étaient tous normaux selon les valeurs définies par l'OMS. D'autre part, la contraception est considérée comme efficace si la concentration en spermatozoïdes mobiles est inférieure à 1 million / mL.

Le couple doit utiliser un autre moyen de contraception jusqu'à l'obtention de la stérilité. Un échantillon de sperme est prélevé toutes les trois semaines.



Avec la technique n°1 :

La durée moyenne d'exposition est de 28.7 mois dont 13.3 mois d'utilisation comme moyen de contraception. 3 couples ont utilisé la technique n°1 comme moyen de contraception ce qui correspond à 42 cycles d'ovulation pendant lesquels seule la contraception thermique au moyen d'un sous-vêtement chauffant a été utilisée.

Dans les échantillons de sperme prélevés, la concentration moyenne en spermatozoïdes mobiles est de  $1.86 \pm 0.27 \times 10^6 / \text{mL}$  or on sait que la stérilité est atteinte lorsque la concentration en spermatozoïdes mobiles est inférieure à 1 million / mL. En revanche la concentration en spermatozoïdes mobiles est inférieure à cette valeur dans 41% des échantillons de sperme.

Une seule grossesse a été observée en lien avec une interruption de l'exposition à la chaleur qui a entraîné une récupération partielle de la spermatogénèse.

Avec la technique 2 :

La durée moyenne d'exposition est de 22.3 mois dont 19.3 mois d'utilisation comme moyen de contraception. 6 couples ont utilisé la technique n°2 comme moyen de contraception ce qui correspond à 117 cycles d'ovulation pendant lesquels la contraception thermique au moyen d'un sous-vêtement chauffant renforcé d'un anneau au niveau de l'orifice a été utilisée.

Dans les échantillons de sperme prélevés, la concentration moyenne en spermatozoïdes mobiles est de  $0.12 \pm 0.03 \times 10^6 / \text{mL}$ . D'autre part la concentration en spermatozoïdes mobiles est inférieure à 1 million / mL dans 86.4 % des échantillons de sperme.

Aucune grossesse n'a été déclenchée lors de l'utilisation de l'anneau sur le sous-vêtement comme moyen de contraception.

L'efficacité contraceptive de l'anneau sur le sous-vêtement contraceptif est plus élevée et plus précoce (3,5 mois contre 11 mois en moyenne) que celle du sous-vêtement contraceptif utilisé seul.

Les examens cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable tout au long de l'essai clinique.

### *iii. Réversibilité de la contraception thermique*

Le nombre et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles sont revenus à des valeurs normales environ 12 à 18 mois après l'arrêt de l'exposition des testicules à la chaleur dans les deux groupes de sujets tests.

Chez les trois couples du groupe ayant utilisé la technique n°1, 3 grossesses se sont produites après l'arrêt de la contraception dont une seulement 2 mois après.

Chez les 6 couples du groupe ayant utilisé la technique n°2, aucun désir de grossesse n'a été enregistré. [83]

#### *iv. Conclusion*

Aucune douleur ni inconfort n'ont été signalés lors de l'utilisation de ces moyens de contraception. Aucune modification de la libido n'a été relevée. La contraception thermique masculine ne présente aucun effet indésirable.

Tous les hommes inclus dans cette étude ont retrouvé une concentration en spermatozoïdes mobiles dans le sperme identique à celle observée avant le début de l'étude soit avant l'exposition des testicules à un stress thermique. De plus le retour de la fertilité des sujets a été confirmé grâce aux grossesses qui se sont produites dans chaque couple du groupe ayant utilisé le sous-vêtement chauffant. Chaque grossesse a été menée jusqu'à son terme et aucun signe de tératogénicité n'a été observé.

La contraception thermique présente une grande efficacité dans la régulation de la fertilité masculine. De plus, ajouter un anneau au niveau de l'orifice fait dans le sous-vêtement contraceptif renforce l'efficacité contraceptive.

La durée du port du sous-vêtement contraceptif lors de cette étude était prévue entre 6 et 12 mois or, elle a finalement duré 17 mois sans qu'aucun homme ne quitte l'étude à cause de la contrainte de port du dispositif. On peut dire, selon cette étude, qu'il s'agit d'un moyen de contraception qui présente une bonne compliance.

Les avantages de cette contraception sont listés ci-dessous :

- Elle est peu chère et facilement accessible (fabrication artisanale du dispositif possible)
- Elle est facile à mettre en place
- Elle présente une innocuité parfaite
- Elle est très efficace
- Elle est 100% réversible.

Cependant, on peut expliciter quelques inconvénients. En effet, l'acceptabilité par la population masculine reste un frein majeur dans le développement de la contraception thermique masculine. Cette contraception nécessite une surveillance de la fertilité en réalisant un spermogramme régulièrement. De plus, le dispositif doit être porté au minimum 15 h par jour. Si le patient a porté son sous-vêtement moins de 15h par jour, il faut considérer cela comme un oubli et utiliser un autre moyen de contraception jusqu'à pouvoir garantir à nouveau l'efficacité contraceptive (pendant 1 mois environ).

Pour l'instant, l'usage de ce type de contraception est très restreint car seul le Dr MIEUSSET, exerçant au CHU de Toulouse dans le service de médecine de la reproduction, est habilité à proposer cette méthode de contraception en assurant le suivi médical des patients (prescription de spermogramme, examen clinique etc).

Bien que présentant de nombreux avantages (haute efficacité, innocuité et réversibilité parfaites) cette méthode de contraception n'a pas fait l'objet de suffisamment d'études et elle est encore peu connue au niveau du public et dans le milieu médical.

Des questions subsistent : l'exposition des testicules à la chaleur pendant plusieurs années peut-elle entraîner des dommages aux organes reproducteurs ? Peut-elle augmenter le risque de cancer des testicules ?

Bien qu'au stade expérimental, son usage et sa popularité semblent grandissants sous l'effet d'une médiatisation toute récente :

- Le Groupe d'Action et de Recherche pour la Contraception, GARCON, propose des conférences ainsi que des ateliers de couture pour réaliser des sous-vêtements thermiques,
- L'Association pour la Recherche et le Développement de la Contraception Masculine qui milite depuis des années pour son développement,
- La publication du livre *Les contraceptés-Enquête sur le dernier tabou* de Guillaume Daudin et Stéphane Jourdain,
- Les multiples témoignages d'utilisateurs dans les médias.

## 6. Le RISUG®: Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance

Le canal déférent est un endroit du système reproducteur masculin stratégique pour le développement d'un nouveau moyen de contraception. En effet, la vasectomie, qui est une des seules options de contraception masculine aujourd'hui disponible pour l'homme, consiste à couper les canaux déférents pour empêcher le passage des spermatozoïdes vers l'extérieur de l'appareil reproducteur.

Ici, le composé synthétisé nommé RISUG pourra soit totalement bloquer le passage des spermatozoïdes, soit altérer la capacité des gamètes à se déplacer ou à féconder l'oocyte lors de leur passage à travers les canaux. Cela aura pour objectif de stériliser à long terme le patient, cela en une seule injection et de manière totalement réversible. Les essais pré cliniques sur les animaux montrent de très bons résultats en termes de tolérance et de toxicité.

### *i. Composition :*

Le RISUG® est un copolymère composé de SMA, « Styrene Maleic Anhydride », dilué dans du DMSO (Diméthyl Sulfoxide). Il est présent sous différents noms dans la littérature scientifique : dispositif injectable non occlusif, polymère Styrène Maléique Anhydride diminuant le pH, agent SMA anti-fertilité ou encore RISUG.

Le RISUG® a initialement été développé pour purifier l'eau rurale car le SMA a une bonne action bactéricide. L'idée était de recouvrir les conduits d'eau avec ce polymère. Ainsi les microbes présents dans l'eau entreraient en contact avec le polymère et seraient tués. Un parallèle a été fait entre les conduits d'eau et les conduits de l'appareil reproducteur masculin et entre les microorganismes et les spermatozoïdes. Le RISUG® a alors été reformulé pour pouvoir être administré en toute sécurité chez l'homme. [84]

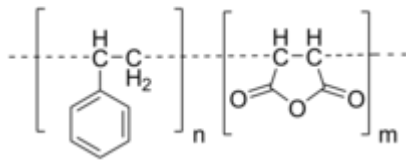


Figure 49: Structure moléculaire du Styrene Maleic Anhydride (SMA)

[85]

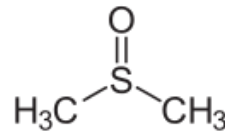


Figure 50 : Structure moléculaire du Diméthyl Sulfoxide (DMSO)

[86]

Le RISUG® est synthétisé en dissolvant 60 mg de SMA dans 120 µL de DMSO. Le DMSO est utilisé comme solvant et il augmenterait également la pénétration et la rétention de SMA dans les parois des canaux.

Ce copolymère est injecté dans les deux canaux déférents. 72 heures après l'injection, le RISUG®, qui est chargé électriquement, va précipiter dans la lumière ainsi que dans les premières couches cellulaires de la paroi des vaisseaux et il entraîne une occlusion de ces canaux. Il permet d'atteindre une stérilité en quelques semaines grâce à une seule injection et peut rester en place plusieurs années. [84]

L'analyse histologique des canaux déférents chez le rat montre que le SMA entraîne une altération morphologique des canaux. En effet, on observe la disparition des plis épithéliaux, la muqueuse est réduite à une fine couche d'épithélium pseudostratifié à peine perceptible. Les couches musculaires supérieures sont comprimées. La lumière des vaisseaux est presque entièrement remplie par le polymère. [87]

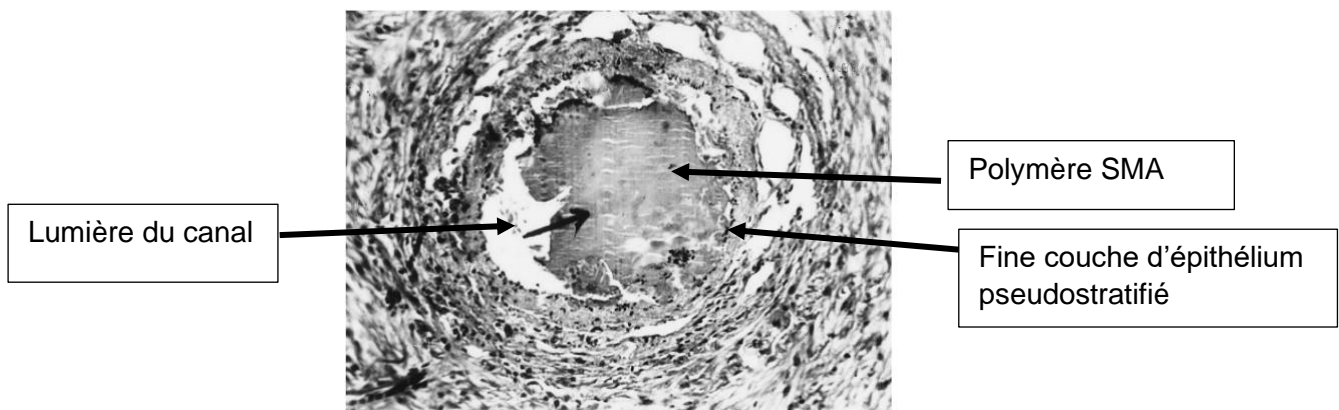


Figure 51: Coupe transversale du canal déférent après injection de SMA [87]

3 semaines après l'élimination du copolymère, la muqueuse qui compose la paroi des canaux déférents s'est reformée, les plis sont restaurés avec un épithélium pseudostratifié cilié.

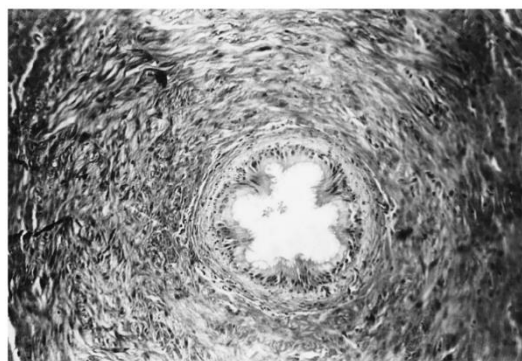


Figure 52: Coupe transversale du canal déférent trois semaines après élimination du composé [87]

ii. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du RISUG® n'est pas encore établi. Plusieurs hypothèses sont avancées [88] : occlusion, baisse du pH et effet de perturbation de la charge.

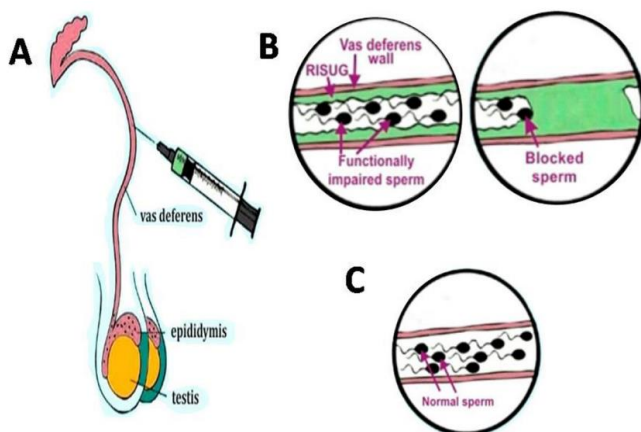


Figure 53 : Mécanisme d'action du RISUG® [84]

A – Le RISUG® est injecté dans les deux canaux déférents vers la région distale par une micro-siringue.

B- Le RISUG® recouvre la paroi du canal déférent et bloque le mouvement des spermatozoïdes.

C- Réversion complète obtenue après injection bilatérale de DMSO/NaHCO<sub>3</sub>, composante de flushing du RISUG.

a. Occlusion

Elle dépendra du ratio Styrene / anhydride maléique et de la concentration de SMA dans le DMSO. Une concentration élevée en styrene et/ou une concentration élevée de SMA dans le DMSO crée une occlusion totale. Au contraire, une concentration faible en styrene (ratio 1 : 1) et/ou en SMA ne permet pas de réaliser une occlusion, le composé ne se fixe pas aux parois des vaisseaux et est facilement éliminé.

Le ratio parfait pour réaliser une occlusion quasi-totale est 40% de SMA et 60% de DMSO. Si la concentration en SMA est plus faible alors le composé ne se fixerait pas aux parois et si la concentration en DMSO est trop élevée alors le composé est trop visqueux et impossible à injecter.

b. Diminution du pH dans la lumière des canaux et stress ionique

Dans les 72 heures suivant l'injection, RISUG® forme des précipités chargés électriquement dans la lumière et recouvre la paroi de la lumière et les parois internes du

canal déférent. Les précipités sont dominés par une charge positive créant un environnement acide. En traversant les canaux déférents injectés par RISUG®, les spermatozoïdes subissent un stress ionique et un stress de pH, provoquant des dommages acrosomiques, ce qui les rend incapables de féconder les ovocytes. Il a ensuite été démontré que le polymère SMA injecté dans le canal déférent pouvait obstruer la lumière du canal déférent et inhiber la capacité de fécondation des spermatozoïdes en raison de l'effet de réduction du pH.

#### c. Stress oxydatif

Les dommages retrouvés sur les spermatozoïdes ayant été en contact avec le RISUG® sont similaires à ceux provoqués par les espèces réactives de l'oxygène. En effet on observe des altérations morphologiques, des fragmentations de l'ADN, une altération de la chaîne mitochondriale, une absence de membrane plasmique au niveau du corps et de la queue des spermatozoïdes, ou encore des altérations de l'acrosome empêchant la fertilisation de l'œuf.

#### iii. Sécurité d'utilisation du RISUG

Une étude réalisée par Guha et al (1993) [89] a porté sur des essais cliniques de phase I sur 38 hommes afin de déterminer si le RISUG® pouvait être utilisé en toute sécurité et s'il ne présentait pas de toxicité ou tout simplement s'il n'entraînait pas d'effet systémique. Pour prouver l'innocuité du composé, ils ont utilisé dans cette étude une dose équivalente à 2 fois la dose thérapeutique : 140 mg de SMA.

#### a. Mise en place de l'étude

Les hommes sélectionnés pour cette étude étaient tous volontaires, en bonne santé, avec un système reproducteur normal et ayant déjà 2 voire 3 enfants. Pour diminuer la variabilité au maximum, ils ont sélectionné des hommes de Delhi issus d'un même groupe ethnique et avec des critères physiques similaires.

Les volontaires ont réalisé un examen médical complet avec des analyses biologiques et des imageries médicales afin d'exclure toute pathologie pouvant interagir avec l'agent contraceptif ou amener une ambiguïté dans les résultats.

Les volontaires ont réalisé un examen physique (taille, poids, état de la peau (acné...), nodules lymphatiques, température, tension artérielle etc...) et un examen sanguin (urée, créatinine, glucose, phosphatase alcaline etc...). Enfin un examen urinaire et un examen génital ont été menés incluant le poids des testicules, un examen cyto bactériologique des urines pour exclure toute infection, une échographie des reins et de la vessie afin de détecter ultérieurement la présence de fragments de copolymère.

A partir de ces examens, ils vont établir des valeurs dites « normales » afin d'évaluer facilement les variations imputables au RISUG®. Des doses croissantes de RISUG allant de 5 à 140mg de SMA seront injectées aux différents volontaires.

Avant de débiter l'essai clinique, chaque volontaire a été informé du déroulement de l'étude et a signé un formulaire de consentement.

#### b. Injection du copolymère

L'intervention est réalisée sous anesthésie locale. L'injection du composé se fait sous observation directe afin d'éviter que le composé ne soit injecté au mauvais endroit, qu'il glisse ou bien se déplace. Pour cela une incision de 7 mm est réalisée dans la peau du scrotum. Les canaux déférents sont ensuite dégagés pour permettre à une aiguille de 23G de pénétrer dans leur lumière et d'injecter le polymère. L'injection se fait en direction distale et un point de pression est réalisé pendant 5 minutes au niveau de la partie proximale des canaux afin d'éviter que le composé ne migre vers les testicules. Ensuite, les canaux sont replacés dans le scrotum puis la peau est suturée.

Après l'intervention, le patient est gardé en observation pendant 6h dont 3h de repos en étant allongé. Des antibiotiques et des anti-inflammatoires sont prescrits pendant quelques jours.

#### c. Résultats de l'étude

Une numération des spermatozoïdes a été réalisée de manière périodique après les injections. Chez tous les volontaires et quelle que soit la concentration en SMA injectée, le nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat est différent de leur valeur en pré traitement. En revanche, une injection de DMSO seul ou avec une faible dose de SMA n'a pas d'effet sur le nombre de spermatozoïdes sur le long terme.

Les valeurs de numération des spermatozoïdes sont très variées. Les chercheurs ont observé une azoospermie chez certains volontaires ayant reçu une injection allant de 60 à 140 mg de SMA. Le meilleur résultat a été atteint en injectant 70 mg de SMA ; une azoospermie a été obtenue en 3 semaines environ ; elle s'est maintenue durant 292 jours en moyenne.

La diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat montre que le composé est bien resté en place dans les canaux déférents.

Deux cas de glissement du polymère (un à 40 mg et un autre à 80 mg de SMA) ont été signalés. Pour ces deux volontaires, l'effet du RISUG® sur le nombre de spermatozoïdes n'est donc pas interprétable.

D'autre part, tous les paramètres physiques et biologiques énumérés précédemment sont restés inchangés pendant plus de 2 ans. Aucun inconfort génital, aucune douleur et aucun changement de libido n'a été signalé. Un cas d'hématome post-chirurgical a été observé et ce dernier s'est résorbé après la prise d'anti inflammatoires. Aucun problème lors de la miction ou de l'éjaculation n'a été observé et l'injection n'a entraîné aucune infection génitale ou urinaire.

On peut donc conclure que l'injection du copolymère composé de SMA et de DMSO est une procédure sûre et que le composé présente une très bonne innocuité avec aucun effet systémique.

Il ne présente aucun effet indésirable à long terme. L'incidence des effets indésirables à court terme (post intervention) est similaire à celle observée lors d'une vasectomie.

#### *iv. Efficacité du RISUG*

L'efficacité du copolymère a déjà été partiellement prouvée grâce aux essais pré cliniques sur des rats ou sur des singes ainsi que lors de l'essai clinique de phase I décrit précédemment. Cependant cette dernière étude avait pour seul but de prouver l'innocuité de RISUG®.

Un essai clinique de phase II a été réalisé par Guha et al (1997) [90]. Le but de cette étude était de prouver qu'une seule injection de SMA dans la lumière des canaux déférents permettait d'avoir un contrôle de la fertilité efficace pendant une période d'au moins un an.

##### *a. Mise en place de l'étude*

Pour cette étude, 12 hommes âgés de 25 à 40 ans en bonne santé avec un système reproducteur et un spermogramme dits « normaux » ont été recrutés (> 30 millions de spermatozoïdes/mL, 30% de gamètes avec une morphologie normale et 50% avec une mobilité normale). Ils devaient avoir au minimum 2 enfants et ils devaient habiter à proximité du centre d'essai clinique.

Leur femme devait être âgée de 30 ans ou plus, être en bonne santé, fertile et ne devait pas être sous contraception. Leurs cycles menstruels devaient être réguliers.

Un bilan de santé complet a été réalisé chez tous les couples, avant l'injection du copolymère, afin d'écartier toute pathologie (azoospermie, varicocèle, hypertrophie testiculaire...) ou toute anomalie génétique qui pourrait apporter une ambiguïté dans l'interprétation des résultats de l'étude, interférer avec l'agent contraceptif ou provoquer des complications.

Grâce à ce bilan de santé on établit pour chaque patient un profil regroupant tous ses paramètres physiques ou biologiques « normaux » afin de pouvoir les comparer à ceux obtenus après l'injection afin d'évaluer l'impact du RISUG® sur la santé.

##### *b. Injection du copolymère*

L'injection du copolymère s'est déroulée exactement comme lors de la précédente étude. On a injecté cette fois une dose fixe de 60 mg de SMA dans la lumière des canaux. Les volontaires ont été gardés en observation 1 jour à l'hôpital. Dans les jours qui ont suivi, les scientifiques ont surveillé l'apparition d'effets indésirables à court terme comme une infection, une douleur scrotale, de la fièvre, une dysurie ou toute inflammation des appareils reproducteur et urinaire masculins.

D'autre part, des échantillons de sperme ont été récoltés de manière périodique dans les mois suivant l'injection afin d'observer l'effet du RISUG® sur la fertilité masculine.

##### *c. Résultats de l'étude*

Peu d'effets indésirables à court terme ont été signalés. On a observé chez 4 sujets l'apparition d'un œdème au niveau du scrotum dans les jours qui ont suivi l'intervention. Ces œdèmes se sont cependant résorbés tout seul.

Une légère sensibilité au niveau du cordon spermatique et des canaux inguinaux, ayant disparu spontanément en 1 à 2 semaines, a été signalée.



Pour les effets systémiques du RISUG® à long terme, tous les paramètres physiques et biologiques relevés sont identiques à ces mêmes paramètres en pré traitement. Aucun changement dans la libido ou les rapports sexuels n'a été signalé.

Des spermogrammes ont été réalisés régulièrement afin d'évaluer l'efficacité du RISUG® sur la fertilité.

Tableau 19 : Résultats des spermogrammes en pré et post traitement [90]

Subject No.	Count (millions/mL)	Motility (%)				Morphology (%)			
		Excellent	Good	Sluggish	Nonmotile	Normal	Head Defective	Cytoplasmic Droplet	Tail Defective
1. Pretreatment	063	08	17	36	39	82	03	09	06
	075	10	20	40	30	78	03	09	10
	028	05	20	70	05	87	02	06	05
Posttreatment									
AZ 5, 20, 47, 127, 457, 485, 518, 548, and 751 days									
2. Pretreatment	250	20	45	15	20	89	03	05	03
	225	25	50	25	—	91	04	05	00
	062	15	15	40	30	87	05	06	02
Posttreatment									
17 D	003	00	00	00	100	—	—	—	—
AZ 43, 110, 127, 141, 309, 415, 511, 567, 632, 668, 677, and 730 days									
3. Pretreatment	650	05	10	20	65	90	03	06	01
	150	10	10	30	50	87	01	08	04
	260	15	20	35	40	91	01	06	02
Posttreatment									
AZ 99, 125, 141, 192, 309, 395, 423, 458, 532, 579, 599, 629, 668, 677, and 718 days									
4. Pretreatment	068	60	20	10	10	81	02	09	08
	066	15	45	20	20	79	03	09	09
	101	45	25	17	13	85	01	06	08
Posttreatment									
AZ 106, 152, 347, 533, and 628 days									
5. Pretreatment	022	05	35	45	15	78	04	08	10
	046	14	38	38	10	83	02	07	08
	038	11	40	26	23	91	01	05	03
Posttreatment									
AZ 106, 152, 347, 377, 529, 591, and 628 days									
6. Pretreatment	150	25	40	15	10	81	05	09	05
	125	05	10	30	55	82	02	05	11
	125	30	50	15	05	89	01	07	03
Posttreatment									
10 D	025	00	00	00	100	—	—	—	—
AZ 36, 57, 330, 360, 388, 429, 455, 504, and 558 days									
7. Pretreatment	075	30	50	15	05	83	02	09	06
	085	15	20	60	05	80	03	07	10
	—	Spermatozoa present; liquefaction inadequate							
Posttreatment									
32 D	002	00	00	00	100	—	—	—	—
54 D	005	00	00	00	100	—	—	—	—
AZ 89, 110, 240, 270, 331, 354, 382, 412, 482, 557, and 605 days									
8. Pretreatment	071	10	50	25	15	77	05	07	11
	089	15	40	35	10	85	04	09	02
	123	21	33	40	06	81	04	10	05
Posttreatment									
AZ 38, 64, 84, 282, 312, 458, 518, and 555 days									
9. Pretreatment	055	05	05	50	40	85	05	08	02
	160	15	30	35	20	87	02	07	04
	045	10	10	60	20	80	07	06	07
Posttreatment									
12 D	001	00	00	00	100	—	—	—	—
AZ 38, 123, 136, 284, 423, 446, 492, 522, and 535 days									

(continued)

10. Pretreatment	263	40	30	10	20	90	02	05	03
	420	40	15	05	40	87	01	08	04
	100	10	20	10	60	85	05	07	03
Posttreatment									
39 D	005	00	00	00	100	—	—	—	—
51 D	011	00	00	20	80	—	—	—	—
67 D	002	00	00	20	80	—	—	—	—
116 D	001	00	00	00	100	—	—	—	—
129 D	001	00	00	00	100	—	—	—	—
165 D	—	Azoospermia			—	—	—	—	—
193 D	005	05	05	05	85	—	—	—	—
AZ 243, 278, 341, 401, 405, 482, 511, and 524 days									
11. Pretreatment	032	20	40	25	15	85	04	07	04
	100	10	30	30	30	87	03	07	03
	125	25	40	30	05	91	01	05	03
Posttreatment									
AZ 41, 71, 99, 127, 160, 216, 291, 318, 351, 380, and 549 days									
12. Pretreatment	070	25	25	40	10	88	02	06	04
	085	20	40	35	05	78	03	07	12
	092	30	40	20	10	82	04	09	05
Posttreatment									
AZ 18, 48, 81, 116, 321, 398, and 425 days									

AZ, azoospermia [days posttreatment]; D, days posttreatment.

On observe dans ce tableau que tous les volontaires de l'étude ont atteint une azoospermie après l'injection du copolymère. De plus, aucune grossesse n'a été déclarée pendant au moins 1 an post-injection. On peut donc affirmer que le RISUG® est un moyen de contraception très efficace. Cependant à partir de ces analyses il est difficile de dater le début de cette azoospermie et donc le début de l'efficacité contraceptive du RISUG® car les échantillons de sperme n'ont pas été prélevés les mêmes jours et il y a une variabilité interindividuelle. Cela rend les résultats de cette étude difficilement interprétables et reproductibles.

Un essai clinique de phase III a été réalisé par le Conseil Indien de la Recherche Médicale (Indian Council of Medical Research = ICMR) (2018) [84]. L'étude a été réalisée sur 315 volontaires sains et a permis de montrer que le RISUG® n'entraînait aucun effet indésirable à court et long terme, qu'il présentait une efficacité de 99.02% et que la grande majorité des individus atteignaient l'azoospermie ou l'oligospermie dans les 2 mois après l'injection du copolymère.

Cependant, nous pouvons presque affirmer que ce moyen de contraception est efficace immédiatement car certains couples ont déclaré avoir eu des rapports sexuels dans les premiers jours suivant l'intervention et cela n'a abouti à aucune grossesse. Cela reste à nuancer car on ne connaît pas la fréquence des rapports sexuels.

#### v. Réversibilité du RISUG

Le styrène anhydride maléique est sensible au pH. En effet, lorsque le pH augmente le composé a tendance à se dissoudre. A un pH de 8-9, le composé est très instable et va donc progressivement se dissoudre et se détacher des parois des canaux déférents avant d'être éliminé. [87]

La première solution pour éliminer le RISUG® est d'injecter une solution de DMSO ou encore une solution de bicarbonate de sodium qui sont tous les deux des composés basiques.

Une étude de Veena Koul et al (1998) [87] porte sur la réversibilité du RISUG® chez le rat en utilisant du bicarbonate de sodium.

Cette étude a été menée sur 40 rats mâles adultes. Après injection du copolymère, ils ont d'abord évalué l'efficacité contraceptive du composé. Pour cela, après leur rétablissement, les mâles ont été mis en présence de femelles. Après l'accouplement, les femelles ont été isolées afin d'observer la présence ou non de spermatozoïdes dans les sécrétions vaginales et pour évaluer le nombre de grossesse. Aucun spermatozoïde n'a été observé dans les sécrétions vaginales et aucune grossesse n'a été déclarée.

Ensuite, ils ont injecté aux rats mâles une solution à 10% de bicarbonate de sodium dans la lumière des canaux déférents afin d'évaluer la réversibilité du composé. Deux semaines après l'injection, les rats mâles sont remis en présence de femelles. Après accouplement, les sécrétions vaginales des femelles sont à nouveau observées au microscope et des spermatozoïdes sont observés deux semaines après le début des accouplements. Les grossesses issues de ces accouplements ont conduit à la naissance de bébés normaux, en bonne santé.

Les scientifiques n'ont toutefois pas réussi à savoir si l'élimination du SMA suite à l'injection de bicarbonate était due à un effet purement mécanique ou s'il y avait une réaction chimique impliquée.

Chez l'homme, une autre méthode possible pour induire une réversibilité serait la stimulation électrique réalisée sur les canaux déférents couplée à un massage digital prérectal. Cette deuxième méthode permet de détacher le SMA des parois des canaux et de le pousser à travers l'uretère. [88]

Cette deuxième méthode est plus délicate à réaliser car elle est plus invasive et les canaux déférents sont difficiles à localiser. Les études se sont donc axées principalement sur la première méthode afin d'éliminer le RISUG® et de confirmer la réversibilité de la méthode de contraception.

En pratique chez l'homme, on peut utiliser 200 à 500 µL de DMSO ou une solution à 5% de Bicarbonate de Sodium. En revanche le DMSO peut entraîner des effets indésirables donc on préférera utiliser le Bicarbonate de Sodium pour casser la liaison entre le SMA et les cellules épithéliales de la paroi des canaux. [88]

Le RISUG® est complètement éliminé au bout de 90 jours et les sujets retrouvent leur fertilité initiale. Le RISUG est donc totalement réversible. [88]

#### *vi. Conclusion*

Le RISUG® semble, à ce stade des études, être un excellent moyen de contraception à long terme. Il présente une très haute efficacité, une parfaite innocuité, son action est rapide et dure pendant plusieurs années. De plus la stérilité est obtenue après une unique injection ce qui rend ce moyen de contraception très économique.

La grande différence avec la vasectomie est qu'il est 100% réversible et cette réversibilité peut être obtenue à tout moment et elle est immédiate.

Cependant avant de commercialiser ce composé, il faudrait davantage d'études sur un plus gros échantillon de volontaires pour que cela soit représentatif de la population générale. Il faudrait également que ces études soient plus longues pour pouvoir détecter

les éventuels effets indésirables du RISUG® à plus long terme notamment en étudiant la carcinogénicité ou la mutagénicité du composé et également sa tératogénicité chez l'homme.

## VIII. Conclusion

Comme nous l'avons développé en introduction, on retrouve une trace de contrôle des naissances via un moyen de contraception dès l'Antiquité. En fonction des époques, ces contrôles sont motivés par des raisons différentes (famines, épidémies, démographie, choix de société). Dans les années 1970, l'histoire de la contraception a fait un bond en avant avec notamment la mise sur le marché et le remboursement de la pilule contraceptive féminine. Depuis, les laboratoires scientifiques ont développé de nombreux traitements ou dispositifs médicaux, la plupart du temps hormonaux, offrant un large choix aux femmes désirant avoir un contrôle de leur fertilité. Parallèlement à cela, les hommes voient leur offre de traitement stagner. A ce jour, le préservatif et la vasectomie sont les seules options de moyens de contraception masculin.

Pourtant nous avons vu dans cette thèse que de nombreux essais précliniques et cliniques ont été réalisés au fil des années, étudiant un large panel de mécanisme d'action possibles.

Au même titre que la contraception féminine s'appuie presque exclusivement sur le contrôle du système endocrinien, une grande partie des recherches scientifiques réalisées chez l'homme ont porté sur le contrôle hormonal de la fertilité. Cependant les nombreux effets indésirables ainsi que le rythme et la voie d'administration des traitements n'ont pas permis d'arriver à la commercialisation d'un traitement hormonal contraceptif.

Nous avons ensuite développé 3 grands moyens de contraception chez l'homme qui sont basés sur d'autres mécanismes d'action. L'immunocontraception, l'hyperthermie scrotale ou encore l'occlusion des canaux déférents sont des techniques qui ont toutes obtenu de bons résultats avec peu d'effets indésirables et une innocuité presque totale. Elles pourraient permettre aux hommes d'avoir un contrôle de leur fertilité au même titre que les femmes tout en éliminant les effets indésirables hormonaux.

De nombreuses études affirment qu'une majorité de la population masculine est favorable au développement d'un traitement et serait prête à prendre en charge la contraception dans leur couple, cependant les femmes, de leur côté, ne sont pas prêtes à arrêter totalement la prise de leur contraception. Ainsi, les nouvelles méthodes de contraception masculines ne doivent pas se substituer aux méthodes de contraception féminines déjà existantes mais elles doivent permettre d'élargir l'offre de moyens de contraception déjà disponibles.

Bien que les hommes soient en majorité favorables au développement d'un traitement contraceptif masculin, les freins à la mise sur le marché d'un tel traitement sont nombreux :

- la méfiance de la population générale dans le développement d'un nouveau médicament,
- les inconvénients de certains traitements notamment la voie d'administration IM dans la contraception hormonale masculine,
- la crainte des effets indésirables potentiels comme une baisse de la libido, une impuissance ou encore l'irréversibilité.

Tous ces freins seront apaisés uniquement par davantage d'études cliniques tendant à rassurer les hommes dans la sécurité d'utilisation des traitements.

Ces études coutent très cher, durent en moyenne 5 ans et sont réalisées sur plusieurs milliers de patients. Or, dans la plupart des protocoles présentés, on peut constater que les essais cliniques chez l'homme sont courts et sont réalisés sur un trop petit échantillon de population pour que les résultats soient fiables et interprétables.

Ainsi, la méfiance de la population masculine ainsi que le manque d'investissement des laboratoires de recherches et le peu de moyens financiers alloués à la recherche dans la contraception masculine entraînent une stagnation des recherches. Sans ces recherches, il est impossible de prouver la sécurité et l'efficacité d'un traitement. Il manque donc une phase importante dans le processus d'essais cliniques pour pouvoir évaluer les rapports bénéfiques/risques des traitements qui conduiraient à une mise sur le marché.

Depuis quelques mois, les médias se sont emparés de la question de la contraception chez l'homme, et des associations tentent d'interpeller sur ce sujet. Or, nous avons vu dans l'introduction que les avancées en matière de contraception en France ont eu une dimension politique et sociétale. Cela fera peut-être évoluer les choses dans les années à venir. Il reste toutefois un long chemin à parcourir avant qu'un moyen de contraception masculin soit commercialisé et de surcroit accepté et utilisé par le plus grand nombre. Les professionnels de santé auront un grand rôle à jouer dans l'acceptation et la mise en place d'une contraception masculine à l'avenir.

## Bibliographie

- [1] "Anatomie de l'appareil génital féminin", *Femigeston- Pour les patientes*, [En ligne]. Disponible sur : <https://femigeston.com/fr/pour-les-patientes/anatomie-de-l-appareil-genital-feminin/> [consulté le 29 novembre 2020].
- [2] M-C Venner, H. Balcone-Boissard, F. Saintpierre, Manuel SVT Cycle 4, *Lelivrescolaire.fr*, "chapitre 29 La production des cellules reproductrices", p 392. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.calameo.com/read/000596729288ede1c94d5> [consulté le 7 novembre 2020].
- [3] M-C Venner, H. Balcone-Boissard, F. Saintpierre, Manuel SVT Cycle 4, *Lelivrescolaire.fr*, "chapitre 29 La production des cellules reproductrices", p 394. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.lolivrescolaire.fr/books/16121266> [consulté le 7 novembre 2020].
- [4] "Trompes de Fallope", *Futura santé* [En ligne]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-trompes-fallope-6137/> [consulté le 7 novembre 2020].
- [5] InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer de l'ovaire - Maladie - L'appareil génital féminin [En ligne]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/les-ovaires.html/> [consulté le 29 novembre 2020].
- [6] "Anatomie de l'appareil génital masculin". *Espace santé les lucioles - Les infos médicales- Fertilité*, 2016 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.espacesanteleslucioles.com/anatomie-de-l-appareil-genital-masculin> [consulté le 16 octobre 2020].
- [7] M.-F. Bellin et P. Legmann, "Chapitre 8 - Appareil génital masculin", *Ech-doppler vasculaire et viscéral*, Elsevier Masson, 2015, p. 345-368. doi: 10.1016/B978-2-294-71947-9.00008-8.
- [8] C. Adamo, J-P. Antignac, J. Auger, L. Bujan, C. Chevrier, C. Cotinot, J-P. Cravedi, V. Laudet, G. Livera, R. Slama, " Chapitre II-11 Fonctionnement des testicules", *Reproduction et environnement*, Les éditions Inserm, 2011, p. 103-109. Disponible sur : <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/221>
- [9] F. Duchateau, "Histologie normale de la prostate, testicule et spermatogénèse", 2016, p.2 [En ligne]. Disponible sur : <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/Prostate-testicule-spermatogen%C3%A8se1.pdf> [consulté le 12 décembre 2020].
- [10] D. Taoufik, "Testicules et voies spermatiques", blog *Medicinus.net*, 23 août 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.medicinus.net/testicules-voies-spermatiques/> [consulté le 20 mars 2021].
- [11] S. Serpeaud, "Régulation du fonctionnement de l'appareil reproducteur mâle". [En ligne]. Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/2825901/> [consulté le 4 décembre 2020].
- [12] L. J. Heffner, " Chapitre 6 Anatomie macroscopique du tractus génital masculin ", *Reproduction humaine*, De Boeck Supérieur, 2003, p. 24-25.
- [13] T. Seisen, M. Rouprêt, A. Faix, et S. Droupy, "La prostate : une glande au carrefour uro-génital", *Progrès en Urologie*, vol. 22, p. S2-S6, juin 2012, doi: 10.1016/S1166-7087(12)70028-3.
- [14] J. Foucrier et G. Bassez, "Chapitre 3 Ovogénèse". *Reproduction et Embryologie-UE2, 1re année Santé*. Ed. Dunod, 2010, p. 33-43
- [15] Equipe SVT, "Ovogénèse : production cyclique d'ovocytes". *Médiathèque EducMad*, sept 2018. [En ligne]. Disponible sur :

- <http://mdevmd.accesmad.org/mediatek/mod/page/view.php?id=10464> (consulté le 29 novembre 2020).
- [16] W. Larsen, P. R. Brauer, G. C. Schoenwolf, et P. Francis-West, "Embryologie humaine. Chapitre 1 Gamétogenèse, fécondation et première semaine". De Boeck Supérieur, 2017, p. 22-25
- [17] J. Harle, "De la fécondation à la nidation", *Le blog de Jerome harlé*. [En ligne]. Disponible sur : <http://app-asap.over-blog.com/article-de-la-fecondation-a-la-nidation-43834041.html> [consulté le 29 novembre 2020].
- [18] "Conséquences génétiques de la fécondation", Smartcours.com. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.smartcours.com/terminale-s/svt/la-terre-dans-l-univers-la-vie-l-evolution-du-viva/cours/soutien-scolaire-ligne-ts-svt-consequences-genetiques-de-la-fecondation-meiose-gamete-brassage-interchromosomique-intrachromosomique-caryotype-ovule-o> (consulté le 29 novembre 2020).
- [19] "Amphimixie", Celluloyd.tumblr.com, 2016. [En ligne]. Disponible sur : <https://celluloyd.tumblr.com/post/152129634873/amphimixie-apr%C3%A8s-la-2e-m%C3%A9iose-effectu%C3%A9e-par-le> [consulté le 29 novembre 2020].
- [20] "Efficacité des moyens contraceptifs", *Ameli.fr*, 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs> [consulté le 8 novembre 2020].
- [21] "Pharmatex® - Chlorure de benzalkonium - Posologie, Effets secondaires, Grossesse", *Doctissimo.fr*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/medicament-PHARMATEX.htm> [consulté le 29 novembre 2020].
- [22] "Le préservatif masculin remboursé / prescriptions sages-femmes", *UNSSF - Union Nationale et Syndicale des Sages-Femmes*, 2 déc. 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://unssf.org/2018/12/02/le-preservatif-masculin-rembourse-prescriptions-sages-femmes/> [consulté le 5 décembre 2020].
- [23] "Efficacité des méthodes contraceptives", *Haute Autorité de Santé*. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1757924/fr/efficacite-des-methodes-contraceptives](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1757924/fr/efficacite-des-methodes-contraceptives) [consulté le 6 novembre 2020].
- [24] "Contraception sans hormones - Caya Diaphragme" - Inopharm GmbH. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.inopharm.ch/fr/produits/caya-diaphragme> [consulté le 29 novembre 2020].
- [25] "Cervical Cap" – FemCap®, *Medintim*. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.medintim.de/med\\_products/cervical-cap-femcap/?lang=en](https://www.medintim.de/med_products/cervical-cap-femcap/?lang=en) [consulté le 29 novembre 2020].
- [26] A. Jeanblanc, "La pilule contraceptive améliore la santé des femmes", *Le Point*, 16 mars 2011.
- [27] D. Serfaty, "Chapitre 6 - Contraception hormonale", *Contraception (Quatrième Édition)*, Ed. Elsevier Masson, 2011, p. 82-202. doi: 10.1016/B978-2-294-70921-0.00006-1.
- [28] "Anneau vaginal Nuvaring®- ethinylestradiol/etonogestrel, 15 µg/120 µg/24 heures", *Zava*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.zavamed.com/fr/nuvaring.html> [consulté le 29 novembre 2020].
- [29] "Nexplanon® (étonogestrel 68 mg, implant pour usage sous-cutané)". [En ligne]. Disponible sur : <https://www.msdconnect.fr/ressources/generic-detail-page.xhtml?code=tcm:4139-1122451> [consulté le 29 novembre 2020].
- [30] "Patch Evra : prix, avantages et inconvénients, effets secondaires...", *Zava*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.zavamed.com/fr/evra.html> [consulté le 29 novembre 2020].



- [31] "Résumé des caractéristiques du produit : EVRA®". [En ligne]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191209146746/anx\\_146746\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191209146746/anx_146746_fr.pdf) [consulté le 8 novembre 2020]
- [32] "VIH : des risques d'infection accrus avec un contraceptif injectable", *La Presse*, 8 janvier 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.lapresse.ca/sciences/medecine/201501/08/01-4833586-vih-des-risques-dinfection-accrus-avec-un-contraceptif-injectable.php> [consulté le 26 mars 2021].
- [33] "Contraception : reconnaître les symptômes du rejet du stérilet", *Pratique.fr*, 15 mars 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.pratique.fr/actu/contraception-reconnaitre-les-symptomes-du-rejet-du-sterilet-4737791.html> [consulté le 29 novembre 2020].
- [34] « VIDAL - CCD UT380 SHORT disp IU ». [En ligne]. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/parapharmacie/60559/ccd\\_ut380\\_short\\_disp\\_iu/ccd\\_ut380\\_short\\_disp\\_iu/](https://www.vidal.fr/parapharmacie/60559/ccd_ut380_short_disp_iu/ccd_ut380_short_disp_iu/) [consulté le 13 novembre 2020].
- [35] D. Serfaty, "Chapitre 7 - Dispositifs intra-utérins", *Contraception (Quatrième Édition)*, 2011, p. 203-239. doi: 10.1016/B978-2-294-70921-0.00007-3.
- [36] "www.piluledulendemain.com | Information sur la contraception d'urgence | Stérilet hormonal". [En ligne]. Disponible sur : <http://www.piluledulendemain.com/contraception-sterilet-hormonal.php> [consulté le 29 novembre 2020].
- [37] "Stérilisation à visée contraceptive chez l'homme et chez la femme", Haute Autorité de Santé. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1752765/fr/sterilisation-a-visee-contraceptive-chez-l-homme-et-chez-la-femme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1752765/fr/sterilisation-a-visee-contraceptive-chez-l-homme-et-chez-la-femme) [consulté le 20 novembre 2020].
- [38] "La stérilisation : Les méthodes de contraception définitive", *Contraception Diaphragme*, 14 février 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.contraception-diaphragme.com/blog/contraception-naturelle/la-sterilisation-une-autre-methode-contraceptive> [consulté le 12 décembre 2020].
- [39] "Stérilisation à visée contraceptive". [En ligne]. Disponible sur : <https://www.choisirsacontraception.fr/pdf/sterilisation.pdf>. [consulté le 19 novembre 2020].
- [40] C. Jimenez, "La contraception masculine", *Andrologie*, vol. 14, p. 275-290, sept. 2004, doi: 10.1007/BF03034915.
- [41] S. T. Page, J. K. Amory, et W. J. Bremner, "Advances in Male Contraception", *Endocrine Reviews*, vol. 29, n° 4, p. 465-493, juin 2008, doi: 10.1210/er.2007-0041.
- [42] PubChem, "Gossypol". [En ligne]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3503> [consulté le 30 janvier 2021].
- [43] W. Lim, J. Ham, S. Park, H. Bae, S. You, et G. Song, "Gossypol Induces Disruption of Spermatogenesis and Steroidogenesis in Male Mice", *J. Agric. Food Chem.*, vol. 67, n° 7, p. 2075-2085, févr. 2019, doi: 10.1021/acs.jafc.8b06946.
- [44] E. M. Coutinho *et al.*, "Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive", *Contraception*, vol. 61, n° 1, p. 61-67, janv. 2000, doi: 10.1016/S0010-7824(99)00117-1.
- [45] E. Nieschlag, "Clinical trials in male hormonal contraception", *Contraception*, vol. 82, n° 5, p. 457-470, nov. 2010, doi: 10.1016/j.contraception.2010.03.020.
- [46] A. Kamischke et E. Nieschlag, "Progress towards hormonal male contraception", *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 25, n° 1, p. 49-57, janv. 2004, doi: 10.1016/j.tips.2003.11.009.

- [47] "Testosterone enanthate", *Wikipedia*. 12 déc. 2020. [En ligne]. Disponible sur : [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Testosterone\\_enanthate&oldid=993715133](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Testosterone_enanthate&oldid=993715133) [consulté le 13 juin 2021].
- [48] Z. Gui-yuan, L. Guo-zhu *et al.* "Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men", *The Lancet*, vol. 336, n° 8721, p. 955-959, oct. 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)92416-F.
- [49] "Androtardyl 250 mg/1 ml sol inj intramusculaire - VIDAL", eVIDAL. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/androtardyl-250-mg-1-ml-sol-inj-intramusculaire-1073.html> [consulté le 21 août 2021].
- [50] "Testosterone buciclate", *Wikipedia*. 7 déc. 2020. [En ligne]. Disponible sur : [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Testosterone\\_buciclate&oldid=992932875](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Testosterone_buciclate&oldid=992932875) [consulté le 30 juillet 2021]
- [51] H. M. Behre, S. Baus, S. Kliesch, C. Keck, M. Simoni, et E. Nieschlag, "Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 80, n° 8, p. 2394-2403, août 1995, doi: 10.1210/jcem.80.8.7543113.
- [52] "Testopel® | Consider Testopel® ". [En ligne]. Disponible sur : <https://www.testopel.com/> [consulté le 12 juin 2021].
- [53] "Nandrolone", *Wikipédia*. 18 jan. 2021.. [En ligne]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nandrolone&oldid=178939301> [consulté le 21 août 2021]
- [54] U. A. Knuth, H. Behre, L. Belkien, H. Bents, et E. Nieschlag, "Clinical trial of 19-nortestosterone-hexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation", *Fertility and Sterility*, vol. 44, n° 6, p. 814-821, déc. 1985, doi: 10.1016/S0015-0282(16)49043-6.
- [55] "Trestolone", *Wikipedia*. 25 mars 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Trestolone&oldid=1014166686> [consulté le 30 juillet 2021]
- [56] Von Eckardstein *et al.*, " A Clinical Trial of 7 $\alpha$ -Methyl-19-Nortestosterone Implants for Possible Use as a Long-Acting Contraceptive for Men", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 88, n° 11, p. 5232-5239, nov. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-022043.
- [57] "Testosterone undecanoate", *Wikipedia*. 12 juin 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Testosterone\\_undecanoate&oldid=1028231132](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Testosterone_undecanoate&oldid=1028231132) [consulté le 30 juillet 2021]
- [58] E. Nieschlag, H. Hoogen, M. Bölk, H. Schuster, et E. J. Wickings, "Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control", *Contraception*, vol. 18, n° 6, p. 607-614, déc. 1978, doi: 10.1016/0010-7824(78)90045-8.
- [59] G. Zhang, Y. Gu, X. Wang, Y. Cui, et W. J. Bremner, "A Clinical Trial of Injectable Testosterone Undecanoate as a Potential Male Contraceptive in Normal Chinese Men", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 84, n° 10, p. 3642-3647, oct. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.10.5957.
- [60] Y. Gu, X. Liang *et al.* "Multicenter Contraceptive Efficacy Trial of Injectable Testosterone Undecanoate in Chinese Men | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic". [En ligne]. Disponible sur : <https://academic.oup.com/jcem/article/94/6/1910/2596558> [consulté le 12 juin 2021].
- [61] D. Serfaty, "Chapitre 10 - Contraception masculine", *Contraception (Quatrième Édition)* Éd. Elsevier Masson, 2011, p. 266-283. doi: 10.1016/B978-2-294-70921-0.00010-3.

- [62] U. A. Knuth et E. Nieschlag, "Endocrine approaches to male fertility control", *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 1, n° 1, p. 113-131, févr. 1987, doi: 10.1016/S0950-351X(87)80055-1.
- [63] R.S. Swerdloff, C.J. Bagatell, C. Wang, B.D Anawalt, N. Berman, B. Steiner, W.J. Bremner "Suppression of Spermatogenesis in Man Induced by Nal-Glu Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist and Testosterone Enanthate (TE) Is Maintained by TE Alone." *Obstetrical & Gynecological Survey*, mai 1999, vol 54 p.319-320. [En ligne]. Disponible sur : [https://ovidsp-dc2-ovid-com.ezpum.biu-montpellier.fr/ovid/b/ovidweb.cgi?&S=IGKBFPBEJLEBCDAMJPPJFGBFCPCJAA00&Link+Set=S.sh.22.23.26.29%7c21%7csl\\_10&Counter5=TOC\\_article%7c00006254-199905000-00021%7covft%7covftdb%7covftc](https://ovidsp-dc2-ovid-com.ezpum.biu-montpellier.fr/ovid/b/ovidweb.cgi?&S=IGKBFPBEJLEBCDAMJPPJFGBFCPCJAA00&Link+Set=S.sh.22.23.26.29%7c21%7csl_10&Counter5=TOC_article%7c00006254-199905000-00021%7covft%7covftdb%7covftc) [consulté le 19 juin 2021].
- [64] A. Grimes, M. Lopez, F. Gallo, V. Halpern, K. Nanda, et K. F. Schulz, "Steroid hormones for contraception in men", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3, 2012, doi: 10.1002/14651858.CD004316.pub4.
- [65] "Acétate de médroxyprogestérone", *Wikipédia*. 12 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ac%C3%A9tate\\_de\\_m%C3%A9droxyprogest%C3%A9rone&oldid=182827351](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ac%C3%A9tate_de_m%C3%A9droxyprogest%C3%A9rone&oldid=182827351) [consulté le 30 juillet 2021].
- [66] P.F.Brenner, D.R.MishellJr, G.S.Bernstein, A.Ortiz "Study of medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate as a male contraceptive", *Contraception*, vol. 15, n° 6, p. 679-691, juin 1977, doi: 10.1016/S0010-7824(77)80005-X.
- [67] "Lévonorgestrel", *Wikipédia*. 29 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=L%C3%A9vonorgestrel&oldid=183355607> [consulté le 30 juillet 2021]
- [68] B. D. Anawalt *et al.*, "Intramuscular Testosterone Enanthate Plus Very Low Dosage Oral Levonorgestrel Suppresses Spermatogenesis Without Causing Weight Gain in Normal Young Men: A Randomized Clinical Trial", *Journal of Andrology*, vol. 26, n° 3, p. 405-413, 2005, doi: 10.2164/jandrol.04135.
- [69] "Cyproterone acetate", *Wikipedia*. 2 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cyproterone\\_acetate&oldid=1058298003](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cyproterone_acetate&oldid=1058298003) [consulté le 5 décembre 2021]
- [70] R. S. Sharma *et al.*, "Evaluation of efficacy, safety, and reversibility of combination regimen of cyproterone acetate and testosterone buciclate in bonnet monkey", *Contraception*, vol. 62, n° 4, p. 195-201, oct. 2000, doi: 10.1016/S0010-7824(00)00162-1.
- [71] G. O'Rand, E. J. R. Silva, et K. G. Hamil, "Non-hormonal male contraception: A review and development of an Eppin based contraceptive", *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 157, p. 105-111, janv. 2016, doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.004.
- [72] E. Huyghe *et al.*, "Contraceptions masculines non déférentielles : revue de la littérature", *Progrès en Urologie*, vol. 17, n° 2, p. 156-164, avr. 2007, doi: 10.1016/S1166-7087(07)92254-X.
- [73] A. B. Diekman et J. C. Herr, "Sperm Antigens and Their Use in the Development of an Immunocontraceptive", *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 37, n° 1, p. 111-117, 1997, doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00199.x.
- [74] J. Tuech, "Anticorps antispermatozoïdes : indications, étiologies et applications en 2011, de l'exploration de l'infertilité au concept d'immunocontraception masculine", *Basic Clin. Androl.*, vol. 22, n° 1, p. 20-28, mars 2012, doi: 10.1007/s12610-012-0165-4.

- [75] G. O'Rand, E. E. Widgren, Z. Wang, et R. T. Richardson, "Eppin: An effective target for male contraception", *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 250, n° 1-2, p. 157-162, mai 2006, doi: 10.1016/j.mce.2005.12.039.
- [76] G. O'Rand, E. E. Widgren, Z. Wang, et R. T. Richardson, "Reversible immunocontraception in male monkeys immunized with eppin", *Science*, vol. 306, n° 5699, p. 1189-1190, nov. 2004, doi: 10.1126/science.1099743.
- [77] G. O'rand *et al*, "Reversible Immunocontraception in Male Monkeys Immunized with Eppin M&M.pdf".
- [78] G. O'Rand, *et al*, "Inhibition of Human Sperm Motility by Contraceptive Anti-Eppin Antibodies from Infertile Male Monkeys: Effect on Cyclic Adenosine Monophosphate", *Biol Reprod*, vol. 80, n° 2, p. 279-285, févr. 2009, doi: 10.1095/biolreprod.108.072942.
- [79] L. Abdennebi-Najar, "Intérêts et limites de l'immunocontraception", *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 31, n° 9, p. 774-777, sept. 2003, doi: 10.1016/S1297-9589(03)00218-2.
- [80] D. Durairajanayagam, A. Agarwal *et al*, "Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress", *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 30, n° 1, p. 14-27, janv. 2015, doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.018.
- [81] M. Rao *et al.*, "Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression", *Andrology*, vol. 4, n° 6, p. 1054-1063, nov. 2016, doi: 10.1111/andr.12228.
- [82] "Compte-gouttes du réactif à l'acridine orange". [En ligne]. Disponible sur: [https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/L001122\(201006\).pdf](https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/L001122(201006).pdf) [consulté le 30 octobre 2021]
- [83] R. Mieusset et L. B'Ujan, "The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men", *Int J Androl*, vol. 17, n° 4, p. 186-191, août 1994, doi: 10.1111/j.1365-2605.1994.tb01241.x.
- [84] B. Khilwani, A. Badar, A. S. Ansari, et N. K. Lohiya, "RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside", *Basic Clin Androl*, vol. 30, févr. 2020, doi: 10.1186/s12610-020-0099-1.
- [85] "Styrene maleic anhydride", *Wikipedia*. 14 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Styrene\\_maleic\\_anhydride&oldid=1060190127](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Styrene_maleic_anhydride&oldid=1060190127) [consulté le 19 février 2022]
- [86] "Diméthylsulfoxyde", *Wikipédia*. 28 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dim%C3%A9thylsulfoxyde&oldid=190326201> [consulté le 19 février 2022].
- [87] V. Koul, A. Srivastav, et S. K. Guha, "Reversibility with sodium bicarbonate of styrene maleic anhydride, an intravasal injectable contraceptive, in male rats", *Contraception*, vol. 58, n° 4, p. 227-231, oct. 1998, doi: 10.1016/S0010-7824(98)00103-6.
- [88] K. Lohiya, I. Alam, M. Hussain, S. R. Khan, et A. S. Ansari, "RISUG: An intravasal injectable male contraceptive", *Indian J Med Res*, vol. 140, n° Suppl 1, p. S63-S72, nov. 2014.
- [89] K. Guha, G. Singh, S. Anand, S. Ansari, S. Kumar, et V. Koul, "Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male", *Contraception*, vol. 48, n° 4, p. 367-375, oct. 1993, doi: 10.1016/0010-7824(93)90082-1.
- [90] K. Guha *et al.*, "Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male", *Contraception*, vol. 56, n° 4, p. 245-250, oct. 1997, doi: 10.1016/S0010-7824(97)00142-X.

## La contraception masculine : bilan sur les avancées en matière de recherche ?

La fin du 20<sup>ème</sup> siècle a vu le développement et la mise sur le marché rapide de nombreuses méthodes contraceptives dans la population féminine. En revanche, l'offre de moyen de contraception dans la population masculine n'a pas beaucoup évolué depuis. Pourtant, diverses pistes ont été ou sont actuellement étudiées afin de développer un moyen de contraception sûr et efficace pour les hommes.

A la suite d'une description globale de l'appareil reproducteur masculin et féminin, je présenterai différents essais précliniques et cliniques portant sur la contraception masculine elle-même impliquant divers mécanismes d'action. Nous verrons que certains essais semblent prometteurs, pourtant, aucun d'eux n'a permis la mise sur le marché d'une méthode contraceptive masculine.

La réticence et le manque d'information de la population masculine, le coût élevé de la recherche pour le développement d'un traitement, ainsi que les potentiels effets indésirables freinent la mise sur le marché de ces moyens de contraception.

Une meilleure sensibilisation de la population masculine ainsi que davantage d'essais cliniques sur le long terme permettraient probablement un développement des moyens de contraception chez l'homme.

Male contraception: assessment of research progress?

Contraception, masculin, anatomie, spermatogenèse, spermatozoïdes, hormonal, essais cliniques.