

Contraception hormonale masculine par les androgènes seuls. Acquis et perspectives

Hormonal male contraception by androgens only. Present and future

J.-C. Soufir

Reçu le 13 juin 2012 ; accepté le 25 juillet 2012
© SALF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Il existe en France une demande de contraception masculine. Il est possible d'y répondre en utilisant des stéroïdes (androgènes, progestatifs). Des études effectuées dans plusieurs pays, dont la France, ont confirmé l'efficacité contraceptive de ces traitements – équivalente à celle des contraceptions féminines. On peut utiliser les androgènes seuls qui pourraient être indiqués, dans des conditions bien définies, à des couples pour lesquels les méthodes traditionnelles de contraception ne conviennent pas. Deux obstacles limitent un large usage des androgènes : les risques d'un état d'hyperandrogénie prolongé et le mode d'administration par injection. L'association de progestatifs à de faibles doses d'androgènes devrait réduire ces inconvénients.

Mots clés Contraception masculine · Androgènes · Progestatifs · Spermatogénèse · Gonadotrophines

Abstract There is in France a demand for male contraception. It is possible to respond it using steroids (androgens, progestins). Studies in several countries, including France, have confirmed the contraceptive efficacy of these treatments – equivalent to female contraception. Androgens may be indicated, in defined conditions, to couples for which traditional methods of contraception are not suitable. Two obstacles limit widespread use of androgens: risk of a prolonged state of hyperandrogenism and mode of administration by injection. The combination of progestins to low doses of androgens should reduce these drawbacks.

Keywords Male contraception · Androgens · Progestins · Spermatogenesis · Gonadotrophins

J.-C. Soufir (✉)

Biologie de la reproduction. Groupe hospitalier Cochin,
123 boulevard de Port Royal, F-75014 Paris, France
e-mail : jean-claude.soufir@svp.aphp.fr

« Je dis que les masles et femelles sont jettez en mesme moule ; sauf l'institution et l'usage, la différence n'y est pas grande. »

Montaigne (*Essais* III, 5)

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

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

Il est en principe possible de répondre à la demande de CHM en utilisant des agents pharmacologiques – analogues de la GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*), progestatifs, androgènes – commercialisés pour d'autres indications. Pour plus de clarté, cet exposé se limitera aux androgènes seuls dont plusieurs études ont démontré l'efficacité et l'innocuité. Après avoir rappelé le principe de la CHM, la naissance et l'évolution des traitements androgéniques comme contraceptifs masculins, nous analyserons les résultats des deux essais multicentriques de l'OMS auxquels nous avons participé, puis en présenterons les prolongements cliniques et les voies de recherche qu'ils ont initiés.

Principe de la contraception hormonale masculine

Les fonctions testiculaires et leur contrôle

Le testicule assure deux fonctions – les productions d'androgènes et de spermatozoïdes – contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les neurones spécialisés de l'hypothalamus sécrètent de façon intermittente la GnRH responsable de la synthèse et de la libération par l'antéhypophysé des deux gonadotrophines, la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculostimulante). La LH stimule la production et la sécrétion des stéroïdes par les cellules de Leydig – essentiellement la testostérone (de 3 à 10 mg/jour). Cette hormone, en agissant sur les neurones Kiss 1 du noyau arqué, réduit la sécrétion de la GnRH inhibant ainsi la production des gonadotrophines. En plus de son action endocrine sur l'expression et le maintien des caractères sexuels masculins, la testostérone – dont la concentration testiculaire est très élevée (environ 100 fois la concentration plasmatique) – exerce conjointement avec la FSH un effet paracrine sur les cellules de Sertoli. De celles-ci dépendent toutes les étapes de la spermatogenèse : mitoses des spermatogonies, méiose, spermiogenèse et spermiation. La testostérone est indispensable à la spermiogenèse et à la spermiation. La FSH améliore quantitativement la production de spermatozoïdes en favorisant la multiplication des spermatogonies ou en inhibant leur apoptose.

Inhibition des gonadotrophines - effets testiculaires

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

Androgènes. Pharmacologie et effets antigonadotropes

Il existe quatre formes pharmacologiques de testostérone : naturelle, alkylée en 17-alpha, estérifiée par des acides

carboxyliques en 17-bêta, privée du groupement méthyle en 19 (nortestostérone et ses dérivés). La testostérone naturelle, rapidement métabolisée par le foie si elle est donnée par voie orale, peut être en revanche administrée par voie transcutanée sous forme de gel ou de patchs et par voie sous-cutanée en implants : les patchs et le gel, même à fortes doses, ne réduisent pas la production spermatique [1] ; les implants sont plus efficaces (aux doses de 800-1200 mg/3 mois) mais leur usage est limité par la difficulté de leur pose et la fréquence des extrusions [2]. Les alkylés en 17-alpha utilisables par voie orale (méthyltestostérone et oxandrolone) sont proscrits en raison de leur toxicité hépatique. Un ester en 17-bêta, l'undécanoate, peut être également pris par voie orale, en capsules; liposoluble, il passe dans le sang par voie lymphatique et court-circuite le foie : mais, même à doses élevées et en association à un progestatif, on n'obtient pas d'inhibition suffisante des gonadotrophines et les niveaux de testostérone sanguine sont inférieurs à la normale [3]. Récemment, une testostérone fixée sur une matrice permettant une administration orale a été émise au point par les laboratoires Glaxo : elle a été expérimentée avec un certain succès mais le fait qu'elle nécessite trois prises quotidiennes et qu'elle inhibe mal les gonadotrophines ne permet pas d'envisager son usage dans l'immédiat [4].

En revanche, les esters en 17-bêta injectés par voie intramusculaire à des intervalles bien définis freinent la sécrétion de la LH et de la FSH et provoquent un arrêt de la spermatogenèse. Seuls l'énanthate et l'undécanoate sont disponibles (cf. infra). Des essais avec un autre ester, le buciclate, à la dose de 1200 mg tous les deux mois ont montré son efficacité [5] sans que son développement n'intéresse l'industrie pharmaceutique. Deux dérivés de la nortestostérone (NT) – l'acétate de 7 alpha-méthyl-19 NT (MENT) et l'hexophénylpropionate de 19 NT (19 NT-HPP) – ont fait l'objet d'essais pilotes. On avait placé beaucoup d'espoir dans le MENT car il n'est pas activé par la 5 alpha-réductase (qui amplifie l'action de la testostérone, en particulier sur la prostate) et présente une forte affinité pour le récepteur des androgènes. En fait, le MENT est inactif par voie orale ; sous forme d'implant changé tous les ans, il est mal toléré et n'inhibe que modérément la spermatogenèse. Un essai avec le 19 NT-HPP laisse penser que ce produit est efficace en injections intramusculaires (IM) toutes les trois semaines [6].

Naissance et développement de la CHM par les androgènes

C'est en utilisant un ester injectable que fut réalisé le premier essai involontaire de « contraception masculine ». En 1950, Heller et ses collaborateurs, cherchant à stimuler la spermatogenèse, avaient constaté que l'injection quotidienne de 25 mg de propionate de testostérone pendant 24 à 99 jours

consécutifs provoquait une azoospermie [7]. Dans une démarche symétrique à celle de la contraception hormonale féminine, plusieurs équipes ont tenté ensuite de déterminer la plus faible dose d'hormones efficace tout en espaçant le plus possible les injections. C'est ainsi que deux ans plus tard, Heckel et McDonald obtenaient le même résultat avec 50 mg de propionate de testostérone injectés trois fois par semaine [8]. En 1965, MacLeod montrait qu'en utilisant un autre ester de la testostérone, l'éнанthate (ET) à la dose de 250 mg, une seule injection par semaine devenait suffisante. Enfin, en 1978, Steinberger obtenait un effet analogue pour une dose hebdomadaire d'ET réduite à 200 mg [9].

L'efficacité contraceptive

Les équipes de Paulsen [10,11], Steinberger [9] et Swerdloff [12,13] ont précisé les effets du traitement par ET administré pendant six mois. Elles ont montré que l'on obtenait en 8 à 15 jours, une baisse permanente de la LH et de la FSH plasmatique. La diminution du nombre de spermatozoïdes s'effectuait plus lentement ; elle n'atteignait des valeurs pouvant assurer une efficacité théoriquement contraceptive (moins de 5 millions de spermatozoïdes/ml) qu'après trois mois. À l'arrêt du traitement, la FSH, la LH puis la production spermatique revenaient aux valeurs de départ.

Les essais multicentriques de l'OMS utilisant l'ET

Ces informations ont paru suffisantes à l'OMS pour qu'elle engage une étude internationale (*Task Force on Methods for the regulation of male fertility*) destinée à préciser l'efficacité contraceptive de l'ET administré pendant dix-huit mois [14,15]. En effet, des travaux rapportaient que des grossesses survenaient dans les couples même si la concentration de spermatozoïdes était inférieure à 1 million/ml [16] ; d'autres, au contraire, prétendaient qu'en dessous de 5 millions de spermatozoïdes/ml, la CHM était efficace [17].

Premier essai. 1986-1990.

Azoospermie et efficacité contraceptive [14]

Dans sept pays (dont la France), 271 hommes qui avaient un spermogramme normal et vivaient en couple stable avec une compagne non suspecte d'infécondité, ont été traités par l'ET à la dose de 200 mg injectée une fois par semaine. Cent cinquante-sept de ces hommes sont devenus azoospermes et n'ont utilisé que cette contraception dans leur couple. Pendant 1486 mois d'exposition, une seule grossesse fut observée – soit un index de Pearl de 0,8 – analogue à celui des contraceptions hormonales féminines. Cette étude aboutissait à une conclusion décisive : un traitement qui

produit une azoospermie possède une excellente efficacité contraceptive.

Deuxième essai. 1990-1994.

Oligozoospermie et efficacité contraceptive [15]

Le traitement par ET n'arrêtait pas complètement la spermatogenèse chez 35 % des hommes : la plupart d'entre eux présentaient une oligozoospermie inférieure à 5 millions de spermatozoïdes/ml. Une question se posait alors : à partir de quelle concentration les spermatozoïdes restants étaient-ils féconds ? Une seconde étude multicentrique, menée entre 1990 et 1994, comprenant toujours des volontaires français, mit en évidence que le traitement provoquait une azoospermie ou une oligozoospermie inférieure à 5 millions/ml chez 349 des 358 hommes traités. Il fut établi que 3 millions de spermatozoïdes/ml paraissait un seuil d'efficacité acceptable. En cumulant azoospermes et oligozoospermes inférieurs à 3 millions/ml, l'index de Pearl était de 1,4 – du même ordre que ce qui est observé en contraception féminine (contraception hormonale et stérilet).

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

Ces études ont ouvert de nouvelles voies de recherche sur la régulation de la spermatogenèse humaine. Comment expliquer que certains hommes répondent très rapidement au traitement alors que chez d'autres, même après six mois de traitement, persistent des concentrations de spermatozoïdes élevées ? Pour quelle(s) raison(s) la contraception par androgènes est plus efficace chez les Asiatiques que chez les Européens (respectivement 90 % et 60 % d'azoospermies) [14].

Quelques réponses ont pu être apportées. Les mauvais répondeurs auraient des habitudes alimentaires particulières ; une moindre pulsativité de la LH, des niveaux de gonadotrophines plus bas, une absence de rebond de la FSH et de la LH à l'arrêt du traitement [18] ; des variants du polymorphisme du récepteur des androgènes et du cytochrome P450 [19] ; et après injection d'androgènes, une plus importante élévation de la dihydrotestostérone (DHT) [20] et une plus faible apoptose des premières cellules germinales [21].

Réduction de la fréquence des injections.

L'undécanoate de testostérone. 1999-2009 [22-24]

La fréquence hebdomadaire des injections limite l'usage de l'ET. La mise au point d'une forme retard d'undécanoate de testostérone (UT) injectée une fois par mois résout partiellement cette difficulté. Trois études chinoises ont montré que les testostéronémies obtenues avec 500 mg d'UT restaient dans des limites normales ; elles ont confirmé, sur des populations plus importantes (sur 299 puis sur 733 couples) et

avec des durées de traitement plus longues (12 à 30 mois), les évaluations d'efficacité de l'OMS [14,15]. Un essai récent effectué chez 41 sujets européens permet de penser qu'une seule injection d'UT par trimestre permettrait d'obtenir la même inhibition de la spermatogenèse qu'avec l'ET hebdomadaire [25].

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

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

De plus, les doses d'androgènes utilisées sont supra-physiologiques, supérieures à celles qui sont indiquées dans le traitement des patients qui présentent un déficit de sécrétion de testostérone. Chez les hommes normaux traités aux doses contraceptives, l'augmentation de la testostérone sanguine était en moyenne de + 142 % avec l'ET et de + 131 % avec l'UT [14,22-24].

Ces variations modifient certains paramètres sanguins et provoquent des effets indésirables. Les modifications biologiques sont une baisse du cholestérol (HDL et LDL) et une augmentation de l'hématocrite. Les craintes d'apparition de tumeurs de la prostate – dont on connaît l'androgénodépendance – ont été dissipées : les taux de PSA n'ont pas augmenté pour des traitements de 30 mois. Au cours de ces différents essais, les traitements ont été interrompus – de 15 à 20 % selon les protocoles – pour des effets indésirables, surtout intolérance aux injections, acné, agressivité [14,15,23,24].

Un usage raisonné des androgènes. Les associations progestatif-androgène. La carence de l'industrie pharmaceutique

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

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

Trois obstacles limitent un développement de la CHM par androgènes seuls : le fait que certains hommes répondent mal à ce traitement, les risques potentiels liés à un état d'hyperandrogénie prolongé et les modes d'administration actuels. Les injections, surtout si elles sont fréquentes, sont mal acceptées – les hommes préférant une « pilule » [26]. On a expérimenté, pour résoudre ces difficultés, en association avec de plus faibles doses d'androgènes, des analogues du GnRH dont l'intérêt paraît limité car plus coûteux que les progestatifs pour une efficacité équivalente [27]. C'est en effet avec différents progestatifs qu'ont été obtenus des résultats satisfaisants qui demandent à être validés par des essais à plus large échelle [28-30]. Encore faudrait-il que l'industrie pharmaceutique s'engage dans une recherche et des essais dont le profit financier ne lui paraît pas évident. La constitution d'un pôle public du médicament nous paraît l'une des solutions qui permettrait de répondre à une demande sociale avérée.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Soufir JC, Jouannet P, Soumah A (1983) Male contraception: effect on sperm production and gonadotrophin secretion of percutaneous testosterone alone or combined with oral medroxyprogesterone acetate. Society for the Study of Fertility, Manchester
2. McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, et al (2000) Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5alpha-reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception* 62:73-8
3. Guérin JF, Rollet J (1988) Inhibition of spermatogenesis in men using various combinations of oral progestagens and percutaneous or oral androgens. *Int J Androl* 11:187-99
4. Lee A, Rubinow K, Clark RV, et al (2012) Pharmacokinetics of modified slow-release oral testosterone over 9 days in normal men with experimental hypogonadism. *J Androl* 33:420-6
5. Behre HM, Baus S, Kliesch S, et al (1995) Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2394-403
6. Knuth UA, Behre H, Belkien L, et al (1985) Clinical trial of 19-nortestosterone-hexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation. *Fertil Steril* 44:814-21
7. Heller CG, Nelson WO, Hill IB, et al (1950) Improvement in spermatogenesis following depression of human testis with testosterone. *Fertil Steril* 1:415-22
8. Heckel NJ, Mc Donald JH (1952) The effects of testosterone propionate upon spermatogenetic function of the human testis. *Ann NY Acad Sci* 55:725-33

9. Steinberger E (1977) Effect of chronic administration of testosterone enanthate on sperm production and plasma testosterone, follicle stimulating hormone levels: preliminary evaluation of a possible male contraceptive. *Fertil Steril* 12:1320–8
10. Capell PT, Paulsen CA (1972) The effect of exogenous testosterone upon serum FSH and LH concentrations in normal males. *Contraception* 6:135–43
11. Paulsen CA, Noonan E, Rost E, Meriggiola MC (1992) Studies on the induction of azoospermia/oligozoospermia using testosterone as a contraceptive agent in normal men. ASRM Annual meeting, Poster O-112
12. Swerdloff RS, Palacios A, McClure RS, et al (1978) Male contraception: clinical assesment of chronic administration of testosterone enanthate. *Int J Androl suppl* 2:731
13. Swerdloff RS, Campfield LA, Palacios A, McClure RD (1979) Suppression of human spermatogenesis by depot androgen: potential for male contraception. *J Steroid Biochem* 11:663–70
14. WHO. Task Force on methods for the regulation of male fertility (1990) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 336:955–9
15. WHO. Task Force on methods for the regulation of male fertility (1996) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 65:821–9
16. Barfield A, Melo J, Coutinho F, et al (1979) Pregnancies associated with sperm concentration below 10 millions/ml in clinical studies of potential male contraceptive method monthly depot acetate medroxyprogesterone acetate and testosterone esters. *Contraception* 20:121–7
17. Wu FC (1996) Male Contraception. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 10:1–23
18. Handelsman DJ, Farley TM, Peregoudov A, et al (1995) Factors in non uniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. *Fertil Steril* 63:125–33
19. Eckardstein SV, Schmidt A, Kamischke A, et al (2002) CAG repeat length in the androgen receptor gene and gonadotrophin suppression influence the effectiveness of hormonal male contraception. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:647–55
20. Anderson RA, Wallace AM, Wu FC (1996) Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. III. Higher 5 alpha-reductase activity in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 81:902–8
21. Hikim AP, Wang C, Lue Y, et al (1998) Spontaneous germ cell apoptosis in humans: evidence for ethnic differences in the susceptibility of germ cells to programmed cell death. *J Clin Endocrinol Metab* 83:152–6
22. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, et al (1999) A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3642–7
23. Gu YQ, Wang XH, Xu D, et al (2003) A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:562–8
24. Gu Y, Liang X, Wu W, et al (2009) Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1910–5
25. Nieschlag E, Vorona E, Wenk M, et al (2011) Hormonal male contraception in men with normal and subnormal semen parameters. *Int J Androl* 34:556–67
26. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, et al (2000) Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Hum Reprod* 15:637–45
27. Page ST, Amory JK, Anawalt BD, et al (2006) Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4374–80
28. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, et al (2003) Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4659–67
29. Soufir JC, Meduri G, Ziyat A (2011) Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Hum Reprod* 26:1708–14
30. Aaltonen P, Amory JK, Anderson RA, et al (2007) 10th Summit Meeting consensus: recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception. *J Androl* 28:362–3