

Contraception masculine hormonale

J.F. GUERIN

Laboratoire de Biologie de la Reproduction, 8, Av. Rockefeller - 69008 Lyon

RESUME

Les méthodes de contraception hormonale, qui visent toutes à la suppression des gonadotrophines, peuvent être classées en 2 catégories, selon qu'elles font appel aux dérivés des stéroïdes ou aux analogues du GnRH. L'administration de testostérone à doses supra-physiologiques a une action suppressive de la spermatogenèse connue depuis longtemps. Elle a été testée dans une étude multicentrique par l'OMS sur 271 volontaires, recevant 200 mg IM par semaine d'enanthate de testostérone : 65% des hommes sont devenus azoospermiques au bout de 6 mois, la moyenne de la concentration spermatique chez les 35% restants étant de 3 millions/ml. Dans une seconde étude de l'O.M.S. parue tout récemment (1996), l'efficacité contraceptive a été testée chez 349 hommes présentant moins de 3 millions de spermatozoïdes / ml : 4 grossesses sont survenues, correspondant à un taux global de 1,4 grossesses pour 100 années-personnes, s'élevant à 8,1% si on excluait les sujets azoospermiques. Ce type de traitement présente 2 inconvénients : les androgènes doivent être obligatoirement administrés sous forme injectable, et les risques d'une hyperandrogénie prolongée, sur les plans hépatique et cardio-vasculaire, ne sont pas nuls. En

dehors du traitement par les androgènes seuls, tous les autres protocoles hormonaux doivent inclure la prescription d'un androgène, à doses physiologiques cette fois, pour pallier le déficit endogène consécutif à la freination de LH. Les progestatifs associés aux androgènes (acétate de médroxyprogestérone, 19 Nor éthistérone, levonorgestrel ...) ont généralement une efficacité contraceptive meilleure et plus rapide que celle des androgènes seuls. En revanche, l'utilisation des agonistes du GnRH s'est révélée décevante, surtout en association avec un traitement androgénique substitutif. Des travaux récents concernant les antagonistes du GnRH (Nal-Glu en particulier) apparaissent plus prometteurs, et ont permis d'obtenir une majorité d'azoospermies, dans des séries néanmoins encore limitées.

En conclusion, les études les plus intéressantes concernent actuellement les associations d'un androgène (à doses physiologiques) avec soit un progestatif, soit un antagoniste du GnRH. Plusieurs problèmes importants demeurent non résolus, en particulier la forme d'administration de l'androgène (il faut pouvoir éviter les injections) et l'impossibilité pour un certain nombre de sujets d'atteindre l'azoospermie.

Mots-clés : contraception masculine hormonale ; androgènes ; progestatifs ; analogues du GnRH.

Alors que la contraception féminine hormonale est largement répandue dans le monde, et que de nouvelles molécules ou associations continuent régulièrement d'apparaître, la contraception masculine a, au contraire, paru peu progresser au fil des 20 dernières années, en dépit des efforts d'un nombre pourtant non négligeable d'équipes travaillant dans ce domaine. Ce constat apparaît d'autant plus paradoxal que, sur le plan thérapeutique, il apparaît plus facile de corriger une insuffisance ovarienne qu'un déficit de la spermatogenèse.

Les activités des gonades mâles et femelles sont soumises à l'action des mêmes hormones hypophysaires FSH et LH, elles-mêmes dépendantes du même décapeptide hypothalamique, le GnRH. Cependant, en matière de contraception, les deux situations ne sont pas comparables : chez la femme, les événements impliqués dans la maturation finale puis la rupture du follicule dominant sont entièrement dépendants du pic gonadotrope ; il suffira donc d'inhiber ce dernier pour annihiler la probabilité de conception au cours du cycle concerné. Chez l'homme au contraire, il faudra bloquer en continu la production quotidienne d'au moins une centaine de millions de spermatozoïdes, dont la différenciation s'étale sur plusieurs mois.

La probabilité "zéro" de conception n'est atteinte qu'avec l'obtention de l'azoospermie, qui représente l'objectif idéal. En pratique, on n'observera souvent qu'une oligozoospermie plus ou moins sévère. Le problème crucial qui se pose alors est de déterminer un seuil de concentration en deçà duquel l'efficacité de contraception peut être considérée comme acceptable.

Dans la mesure où les molécules impliquées dans la régulation paracrine et autocrine de la spermatogenèse sont encore en grande partie inconnues, l'essentiel des méthodes hormonales vise à supprimer la stimulation exercée par les gonadotrophines FSH et LH. Un grand nombre d'hormones desti-

nées à freiner l'activité hypophysaire a été testé, avec des degrés de réussite divers. Nous ne retiendrons que les substances présentant un intérêt réel et prouvé, à savoir : les androgènes, les associations de stéroïdes (essentiellement progestatifs et androgènes) et enfin les analogues du GnRH.

LES ANDROGENES

L'administration d'androgènes à doses supra-physiologiques supprime la libération des gonadotrophines hypophysaires, par rétrocontrôle négatif classique. L'action inhibitrice sur la spermatogenèse est connue depuis 1939 [7]. Les androgènes vont entraîner une chute de la FSH et de la testostérone endogène, mais vont aussi servir d'androgénothérapie substitutive, à l'inverse de toutes les autres substances qui seront envisagées ultérieurement.

Les effets des androgènes exogènes sur la spermatogenèse ont fait l'objet de nombreux travaux. Cependant, la plupart d'entre eux - comme tous ceux ayant trait à la contraception masculine - ne concernent que des effectifs très réduits de sujets volontaires. C'est pourquoi les deux études multicentriques effectuées par l'O.M.S., publiées successivement en 1990 et 1996, apparaissent particulièrement intéressantes. La première étude, dite de faisabilité, avait concerné 271 volontaires provenant de 10 centres [12]. Parmi les 225 hommes ayant poursuivi au-delà de 6 mois le traitement, consistant en une injection hebdomadaire intramusculaire (IM) de 200 mg d'enantate de testostérone (ET), 157 (70%) sont devenus azoospermiques, les 30% restants étant tous oligozoospermiques. Des spermatozoïdes sont réapparus chez 11 des sujets ayant atteint l'azoospermie (7%). Celle-ci a été obtenue en un temps médian de 120 jours ; après l'arrêt du traitement, il a fallu en moyenne 6 à 7 mois pour retrouver les valeurs initiales de

numérations spermatiques. Dans cette première étude, l'O.M.S. n'avait "autorisé" l'abandon de la contraception chez la partenaire que pour les sujets azoospermiques stables. Le chiffre souvent cité d'une seule grossesse survenue au cours de 1486 mois d'exposition, est donc sans signification.

La deuxième étude qui vient d'être publiée [13], est beaucoup plus intéressante car elle constitue une réelle étude d'efficacité contraceptive : 399 volontaires, dont 343 avaient une fécondité prouvée, ont participé à l'étude en provenance de 15 centres : 6 en Asie, 9 en Europe et Australie. Les temps médians pour atteindre le seuil de 3 millions / ml, puis l'azoospermie, ont été respectivement de 68 et 100 jours. Sur 357 hommes ayant poursuivi le traitement pendant au moins 6 mois, 8 (tous d'origine européenne) n'ont pu atteindre le seuil fixé à 3 millions / ml (2,2%). Les 349 sujets "répondeurs" se répartissaient ainsi : 268 azoospermies "stables" (77%) ; 35 n'ayant jamais atteint l'azoospermie (10%) ; 46 fluctuant entre azoospermie et oligozoospermie (13%). La proportion d'azoospermies était plus forte chez les Asiatiques que chez les Caucasiens (95% vs 68% - $p < 0,001$).

4 grossesses sont survenues au cours de la phase d'efficacité, correspondant à un taux de 8,1 grossesses pour 100 « années-personnes » (a-p), dans le groupe des oligozoospermiques. En considérant l'ensemble des sujets répondeurs, c'est-à-dire en incluant les azoospermiques, ce taux chute à 1,4 / 100 a-p.

Les temps moyens pour atteindre le seuil de 20 millions / ml, puis les concentrations initiales, ont été respectivement de 105 et 203 jours. Les grossesses apparues en cours de traitement et pendant la phase de récupération ont abouti à des naissances d'enfants normaux. Il n'a été observé que des perturbations mineures des paramètres métaboliques en cours de traitement (Rapport HDL / VDL diminué de 5% environ, triglycérides légèrement augmentés).

Cette étude démontre la faisabilité d'une contraception hormonale masculine puisque 98% des hommes ont été considérés comme "répondeurs" par rapport au seuil fixé. Elle en montre également les limites, puisque certains hommes sont réfractaires au traitement, la proportion étant plus importante chez les Caucasiens. Des travaux récents ont recherché des facteurs explicatifs relatifs à ce polymorphisme de la réponse testiculaire au ET exogène en comparant la pharmacinétique de ET, ainsi que les valeurs des gonadotrophines, respectivement chez les azoospermiques et les non azoospermiques : ils n'ont observé aucune différence entre les deux groupes [1]. Une équipe associée à l'O.M.S. avait déjà échoué dans sa tentative d'expliquer pourquoi les Asiatiques répondent mieux au traitement que les Caucasiens [6]. Enfin, elle nécessite des injections hebdomadaires, ce qui représente une contrainte non négligeable. La méthode serait indiscutablement plus acceptable si les injections pouvaient être espacées en administrant des formes d'androgènes à effets prolongés, comme le bucyclate de testostérone dont la demi-vie est d'environ 1 mois, ou si la voie injectable était remplacée par des implants ou une forme d'absorption orale (microsphères).

LES ASSOCIATIONS DE STÉROÏDES (andro-progestatifs)

Le problème des effets indésirables dus à l'administration prolongée d'androgènes à doses supra-physiologiques demeure posé, même si l'étude de l'O.M.S. est relativement rassurante sur ce plan. Elle n'a néanmoins porté que sur un an de traitement, ce qui constitue une période trop courte pour apprécier pleinement les risques sur les plans cardio-vasculaire et surtout prostatique. C'est pourquoi de nombreux auteurs ont cherché à remplacer les androgènes par des progestatifs, qui exercent également une action antigonadotrope. Les progesta-

tifs inhibent la libération de FSH, de LH et ainsi la production de testostérone. Il faut donc leur associer un traitement androgénique substitutif, mais qui sera cette fois fourni à doses physiologiques.

L'association de 200 à 400 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) (un dérivé de la 17 OH progestérone) avec de l'énanthate de testostérone (200 ou 400 mg par mois) a été la plus étudiée [8]. Comme pour les androgènes, elle n'induit pas une azoospermie chez tous les sujets.

La diversité des nombreux protocoles testés (variables quant à la dose d'attaque initiale, aux doses et à la fréquence des injections suivantes), rend malaisée toute étude comparative. Il semble que l'augmentation des doses et / ou des fréquences d'administration des hormones, ne fait pas diminuer le % des individus réfractaires, ni ne permet d'éviter des remontées secondaires de la numération spermatique chez certains sujets. Deux équipes françaises ont tenté d'éviter le recours aux injections, peu appréciées d'un certain nombre d'hommes, et qui présentent l'inconvénient, en particulier pour les androgènes, d'induire des pics hormonaux supraphysiologiques, suivis de valeurs tombant en dessous de la normale en attendant l'injection suivante [5, 10]. Aussi, le progestatif était fourni par voie orale : MPA (20 mg / j) en 2 prises, ou acétate de 19 Noréthistérone (5 ou 10 mg / j en 2 prises) ; l'androgène était administré en application percutanée (gel hydro-alcoolique : 250 mg / j), ou par voie orale : undecanoate de testostérone : 160 mg / j en 3 prises [10]. Pour ce qui concerne le progestatif, la 19 Noréthistérone (en association avec la testostérone percutanée) a confirmé son pouvoir freinateur gonadotrope supérieur à celui de la MPA, puisque tous les sujets ont rapidement atteint l'azoospermie, avec des taux de gonadotrophines circulantes en dessous du seuil de sensibilité des dosages. Pour ce qui concerne l'androgène, le remplacement de la testostérone

par son dérivé réduit la 5 α DHT, n'a jamais permis d'obtenir une azoospermie [10]. Cette observation nous a montré que la testostérone, même fournie à doses physiologiques, était nécessaire pour renforcer la freination hypophysaire exercée par le progestatif. Avec l'undecanoate de testostérone, l'azoospermie n'a pas été systématiquement obtenue et la testostéronémie variait beaucoup d'un sujet à l'autre. C'est donc l'association acétate de 19 Norethistérone - testostérone qui s'est révélée la plus intéressante dans notre étude, quelques sujets ayant prolongé le traitement pendant plusieurs années en restant azoospermiques, sans effets secondaires notoires ; la prise de poids était en particulier négligeable, peut-être en relation avec cette forme particulière d'administration. Dans un article récent, l'équipe de Matsumoto [2] a comparé, chez deux groupes de 18 patients chacun, l'association "levonorgestrel (500 mg / jour) + ET (100 mg IM / semaine)" à l'administration d'ET seul (100 mg / semaine). 2/3 des sujets sont devenus azoospermiques dans le premier groupe traité au levonorgestrel, contre 1/3 dans le second. En considérant les sujets présentant une numération spermatique inférieure à 3 millions / ml, on obtenait 94% vs 61% dans les 2 groupes respectifs. Le levonorgestrel apparaît donc comme un progestatif intéressant pour la contraception masculine. Il est dommage qu'on ne dispose pas, en France, d'une préparation commerciale correspondant au dosage adéquat.

LES ANALOGUES DU GNRH

1. Les agonistes du GnRH sont des molécules peptidiques obtenues à partir du GnRH naturel par substitution d'acides aminés, ce qui augmente la durée de vie de la molécule ainsi que son affinité au récepteur. Il se produit ainsi un phénomène de désensibilisation, précédé par une phase initiale de stimulation des gonadotrophines. L'inhibition de la libération de LH

est plus importante que celle concernant la FSH.

12 études principales ont été réalisées avec les agonistes de la GnRH à but contraceptif, sur un total de 140 hommes (revue par Nieschlag et coll. [8]). Malgré l'utilisation de différents agonistes, à diverses doses, sous différentes formes d'administration, et associées ou non à des androgènes, les résultats de ces études sont très décevants. En effet, seulement 30% des hommes présentent une concentration de spermatozoïdes inférieure à 5×10^6 / ml, avec un nombre de cas d'azoospermie très faible. 30% ont une numération comprise entre 2 et 30×10^6 / ml. Les 40% restant ont un nombre de spermatozoïdes très faiblement diminué, voire inchangé. Une étude récente du groupe de Nieschlag [3] a mesuré l'effet d'un traitement par agoniste de la GnRH donné chez des hommes déjà traités par des injections d'androgènes (19 Nor-testostérone). Les agonistes administrés dans un deuxième temps, non seulement n'abaissent pas le nombre de spermatozoïdes chez ces patients, mais ils réduisent l'effet inhibiteur sur le nombre de spermatozoïdes préalablement obtenu par les androgènes.

L'explication physiopathologique de l'échec des agonistes est encore mal élucidée. L'hypothèse retenue à l'heure actuelle est la suppression incomplète de la FSH immunoactive et surtout de la FSH bioactive par les agonistes [9]. Ces différentes études démontrent que les agonistes de la GnRH n'ont pas d'avenir dans la contraception masculine.

2. Les antagonistes du GnRH, au contraire, semblent plus prometteurs. Leur mode d'action est différent du mode d'action des agonistes. Ils agissent par compétition avec le GnRH endogène au niveau des récepteurs situés sur la membrane des cellules gonadotropes hypophysaires. Ils ne possèdent donc pas l'effet de stimulation initial des agonistes et leur action inhibi-

ce s'exerce rapidement. Chez les rongeurs et les primates non-humains, l'association d'un antagoniste de la GnRH et de la testostérone entraîne une azoospermie réversible avec un comportement sexuel normal [4]. Chez l'homme, plusieurs études ont montré que ce type d'association entraînait pratiquement 100% d'azoospermies ; l'androgène étant fourni à doses physiologiques, il n'y a pas de retentissement sur la libido [8].

Cette association "antagonistes du GnRH - androgènes" apparaît prometteuse, mais des problèmes importants restent à résoudre : effets secondaires ("histamine-like") des antagonistes, heureusement en diminution avec les molécules de nouvelle génération ; coût élevé de ces antagonistes et fréquence d'administration (quotidienne actuellement).

CONCLUSION

Toute méthode contraceptive, qu'elle soit masculine ou féminine, doit satisfaire à un certain nombre de critères : innocuité, efficacité, réversibilité, "confort", ce dernier étant à l'évidence le plus subjectif.

Les androgènes prescrits isolément doivent l'être à doses supraphysiologiques. L'étude récente de l'O.M.S. a le mérite de préciser le risque de grossesse pour un seuil fixé à 3 millions / ml, correspondant à une oligospermie sévère, mais chez des hommes initialement fertiles : 8 pour cent années-personnes, chiffre supérieur à celui observé avec la contraception hormonale féminine, mais inférieur à celui estimé en utilisant la méthode du retrait (18 pour cent). Ce risque sera en principe nul pour les hommes devenus azoospermiques stables, situation concernant environ 2/3 des volontaires non asiatiques.

L'innocuité acceptable au bout d'une année, n'a pas été démontrée au-delà, et on peut logiquement émettre des réserves quant

aux conséquences à long terme d'une situation d'hyper androgénémie. C'est pourquoi l'association progestatifs-androgènes nous semble préférable : les androgènes ne sont alors fournis qu'à doses substitutives, et l'efficacité paraît supérieure, si on s'adresse à des progestatifs comme la Nor-éthistérone ou le lévonorgestrel.

Les agonistes du GnRH, qui avaient suscité beaucoup d'espoirs (et de nombreuses publications !) au début des années 80, ont définitivement fait la preuve de leur absence d'efficacité. Les antagonistes apparaissent plus prometteurs : ils sont beaucoup plus efficaces, mais de nombreux problèmes restent à résoudre : effets secondaires, fréquence des injections et coût du traitement, actuellement incompatibles avec une contraception "de masse".

Quelle que soit la méthode considérée, on constate qu'elle fait appel à des androgènes, seuls ou associés à d'autres molécules. Le fait de ne disposer que de formes injectables en solution huileuse constitue indéniablement un frein important à l'expansion de la contraception masculine hormonale. On peut regretter l'absence de motivation des firmes pharmaceutiques qui ne voient pas dans ce domaine un débouché rentable, contrairement à celui, pour ne prendre qu'un exemple, des thérapies substitutives dans la ménopause. Chaque année sont mises sur le marché pharmaceutique des formes et associations multiples œstro-progestatives, alors qu'on doit prescrire à nos patients désireux d'une contraception masculine un produit apparu dans les pharmacies françaises en 1955 !

REFERENCES

1. ANDERSON R.A., WU F.C.W. : Comparison between testosterone enanthate - induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study - II Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once weekly administration of testosterone enanthate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 896-901.
2. BEBB R.A., ANAWALT B.D., CHRISTENSEN B., PAULSEN C.A., BRENNER W.J., MATSUMOTO A.M. : Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone : a promising male contraception approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 757-762.
3. BEHRE H.M., NASHAN D., HUBERT W., NIESCHLAG E. : Depot gonadotropin-releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74 : 84-90.
4. BREMNER W.J., BAGATELL C.J., STEINER R.A. : Gonadotropin-releasing hormone antagonist plus testosterone : a potential male contraceptive. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73 : 465-469.
5. GUERIN J.F., ROLLET J. : Inhibition of spermatogenesis in men using various combinations of oral progestagens and percutaneous or oral androgens. *Int. J. Androl.*, 1988, 11 : 187-199.
6. HANDELSMAN D.J., FARLEY T.M.M., PEREGOUDOV A., WAITES G.M.H., WORLD HEALTH ORGANISATION TASK FORCE : Factors in non uniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. *Fertil. Steril.*, 1995, 63 : 125-133.
7. HECKEL N.J. : Production of oligospermia in a man by the use of testosterone propionate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, 40 : 658-659.
8. NIESCHLAG E., BEHRE H.M., WEINBAUER G.F. : Hormonal male contraception : a real chance ? In : *Spermatogenesis - fertilization - contraception - Molecular, cellular and endocrine events in male reproduction*. Berlin : Springer Verlag, 1992 : 457-501.
9. PAVLOU S.N., BREWER K., FARLEY M.G., LINDNER J., BASTIAS M.C., ROGERS B.J., SWIFT L.L., RIVIER J.E., VALE W.W., CONN M., HERBERT C.M. : Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73 : 1360-1369.
10. PAVLOU S.N., DAHL K.D., WAKEFIELD G., RIVIER J., VALE W., HSUEH A.J.W., LINDNER J. : Maintenance of the ratio of bioactive to immunoreactive follicle-stimulating hormone in normal men during chronic luteinizing hormone-releasing-hormone agonist administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66 : 1005-1009.
11. SOUFIR J.C., JOUANNET P., MARSON J., SOUMAH A. : Reversible inhibition of sperm production and gonadotrophin secretion in men following combined oral medroxy progesterone acetate and percutaneous testosterone treatment. *Acta Endocrinologica*, 1983, 102 : 625-632.

12. WORLD HEALTH ORGANISATION TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY : Contraceptive efficacy of testosterone induced azoospermia in normal men. *Lancet*, 1990, 336 : 955-959.
13. WORLD HEALTH ORGANISATION TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY : Contraceptive efficacy of testosterone - induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil. Steril.*, 1996, 65 : 821-829.

ABSTRACT

Hormonal Male Contraception

J.F. GUERIN

The activities of male and female gonades depend on the same pituitary hormones FSH and LH. In the field of contraception, the situations are very different : it is rather easy to disturb maturation then rupture of the dominant follicle, whereas it is much more difficult to inhibit the daily production of more than one hundred millions spermatozoa. Therefore, even in case of efficient inhibition of gonadotrophins, azoospermia is not systematically obtained, and the problem is to appreciate the risk of pregnancy corresponding to a given value of sperm concentration.

Molecules used for hormonal male contraception can be classified in two groups : steroids and GnRH analogs. The inhibitory effect of supra-physiological doses of testosterone on sperm production has been well known for a long time. In a preliminary study conducted by World Health Organisation Task Force, 271 volunteers received 200 mg of testosterone enanthate IM once a week : 65% became azoospermic within a 6 months period ; the mean sperm concentration in the non

azoospermic subjects was 3 millions / ml. Asiatic men were better responders than caucasian. In a second study recently published, the efficiency of male contraception was tested in 349 men having less than 3 millions / ml : 4 pregnancies occurred, corresponding to an overall pregnancy rate of 1.4 per 100 person-years, which reached 8.1% if azoospermic subjects were excluded.

The administration during a long period of androgens at a supra-physiological level is not devoid of potential risks. The association of progestagens and androgens allows to give androgens at physiological doses as a supplementation treatment, since the main contraceptive effect is due to the progestagens. Medroxy-progesterone acetate has been widely studied, but others molecules, as Nor-ethisterone or levonorgestrel, are more powerful inhibitors or gonadotrophins and are good candidates for male contraception.

On the contrary, all the trials testing the efficiency of GnRH analogs were very disappointing, with or without androgens supplementation. Recent works using GnRH antagonists as Nalglu look promising, since almost all men became azoospermic, however several problems must be resolved (histamine-like side effects ; high cost of the treatment).

Since androgens are involved in all protocols, it is very important, in order to promote hormonal male contraception, to find some galleic forms of androgens which allow to avoid injections.

Key words : hormonal male contraception ; androgens ; progestagens ; GnRH analogs.