

Des nouvelles très concrètes de la contraception masculine

R. Mieusset

© Springer-Verlag 2009

Depuis le 17 mars, sont accessibles en ligne les résultats d'un essai multicentrique d'efficacité contraceptive par injections d'undécanoate de testostérone (UT) chez des hommes en Chine [1]. Cette étude répond aux critères retenus pour les études de contraception hormonale masculine (CHM) lors de la réunion de consensus du 10th Summit Meeting de 2006 [2].

Deux essais cliniques multicentriques de l'OMS, menés dans les années 1980 et 1990 par injections hebdomadaires de 200 mg d'énanthate de testostérone, avaient montré qu'une azoospermie ou une oligozoospermie (inférieure ou égale à 3×10^6 spermatozoïdes/ml) était obtenue chez 98 % des hommes et permettait une contraception efficace et réversible pendant 12 mois, avec une innocuité adéquate à court terme [3,4]. Les deux principales critiques formulées à cette méthode étaient, d'une part, une fréquence hebdomadaire qui semblait peu propice à une large acceptabilité et, d'autre part, un profil pharmacocinétique non idéal de l'énanthate de testostérone. Une forme injectable d'UT a été ainsi développée, présentant une cinétique et une dynamique pharmacologiques meilleures que l'énanthate de testostérone. Après des études chez le singe et l'homme, un premier essai multicentrique d'efficacité contraceptive par injection mensuelle d'UT 500 mg fut réalisé chez 308 hommes [5].

L'objectif du présent essai clinique de phase III était d'évaluer l'innocuité, l'efficacité contraceptive, la réversibilité et la faisabilité d'une contraception masculine par injection mensuelle d'UT.

Le protocole consistait en une *phase d'inhibition* de la spermatogenèse d'une durée de six mois débutant par une injection i.m. d'UT 1 000 mg (une injection de 500 mg dans chaque fesse) suivie d'une injection i.m. mensuelle d'UT 500 mg. Cette première phase était poursuivie par une *phase d'efficacité contraceptive* de 24 mois, puis d'une *phase de récupération* de 12 mois après arrêt du traitement.

Le taux de grossesse était le principal critère d'évaluation, les volumes testiculaires, taux d'hormones reproductives et tests de laboratoire (cholestérol, HDL, LDL et PSA) constituant les autres critères.

Cet essai présente plusieurs caractéristiques :

- un effectif important : inclusion de 1 045 volontaires en bonne santé et pères d'au moins un enfant dans les deux années précédentes ;
- une durée d'exposition contraceptive longue : 24 mois ;
- un seuil d'efficacité contraceptive abaissé, de inférieur ou égal à 3×10^6 à inférieur ou égal à 1×10^6 spermatozoïdes/ml, seuil devant être atteint dans les six premiers mois de la *phase d'inhibition* de la spermatogenèse, et autorisant l'entrée dans la *phase d'efficacité contraceptive*. Au cours de la phase d'inhibition, les examens de sperme réalisés aux troisième, cinquième et sixième mois autorisaient l'entrée en phase contraceptive si deux examens successifs de sperme montraient une azoospermie ou une oligozoospermie inférieure ou égale à 1×10^6 /ml ;
- une définition des échecs durant la *phase d'efficacité contraceptive* : rebond de la spermatogenèse comme une concentration de spermatozoïdes supérieure à 1×10^6 /ml, et échec de contraception comme la survenue d'une grossesse.

Parmi les 1 045 hommes inclus, 147 ont arrêté pendant la *phase d'inhibition* pour différentes raisons détaillées dans l'article ; 43 autres ont été arrêtés à la fin de cette phase pour non-atteinte du seuil inférieur ou égal à 1×10^6 spermatozoïdes/ml, soit un *taux d'échec primaire* de 4,8 % chez les 898 (1 045-147) ayant achevé cette phase d'inhibition.

Des 855 hommes (898-43) inclus dans la *phase d'efficacité contraceptive*, 773 ont achevé cette phase, 112 ont arrêté avant la fin pour différentes raisons ; de plus, dix ont été arrêtés pour survenue d'un rebond au cours de cette phase, soit un *taux d'échec secondaire* de 1,3 %. Le *taux combiné d'échec de la méthode*, taux d'échec primaire (inhibition insuffisante) plus taux d'échec secondaire (rebond pendant la phase d'efficacité contraceptive) a ainsi été de 6,1 %.

Pendant la phase d'efficacité contraceptive, neuf grossesses sont survenues dont six dans les cas de rebond (2 à 8×10^6 spermatozoïdes/ml) et trois avec un sperme inférieur ou égal à 1×10^6 spermatozoïdes/ml. Les *taux*

R. Mieusset (✉)

Centre de stérilité masculine,
CHU de Toulouse, hôpital Paule-de-Viguier,
330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034,
F-31059 Toulouse cedex 09, France
e-mail : mieusset.r@chu-toulouse.fr

cumulatifs d'échec contraceptif calculés par courbes de survie ont ainsi été de 1,0 (IC à 95 % : [0,3-1,7]) pour 100 hommes à la fin du 12^e mois, et de 1,1 (IC à 95 % : [0,4-1,8]) pour 100 hommes à la fin du 24^e mois, sur la base de 1 554,1 années-personnes d'exposition durant la phase d'efficacité contraceptive.

Des événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 18 hommes, soit 1,2 % (18/1 045) dont huit durant la phase d'inhibition (deux douleurs importantes des injections, cinq rashes cutanés, une fièvre modérée après injection) et dix durant la phase d'efficacité contraceptive (trois acnés sévères, cinq modifications de la libido et deux HTA). Des événements indésirables n'ayant pas entraîné l'arrêt du traitement sont apparus chez 156 hommes, soit 14,9 % (156/1 045) dont 77 pour acné, 41 pour douleur au site d'injection, 22 pour quinte de toux sévère de quelques minutes après l'injection, huit pour troubles de l'humeur et du comportement et huit pour œdème de la face ou rash cutané.

Le poids a été augmenté (0,4-1,6 kg), et les volumes testiculaires diminués (4-16 %) de façon significative, avec récupération des valeurs initiales à la fin de la période de suivi.

La valeur médiane du temps pour atteindre l'azoospermie ou une oligozoospermie inférieure ou égale à 1×10^6 /ml a été de 108 ± 1 jours. Cette suppression s'est maintenue pendant la phase d'efficacité contraceptive chez tous les hommes, sauf 16 avec survenue d'un rebond (chez sept azoospermiques et neuf oligozoospermiques). La proportion d'hommes atteignant l'azoospermie était de 93 % à la fin de la *phase d'inhibition* et 99,9 % à la fin de la *phase d'efficacité contraceptive*.

La valeur médiane du temps mis pour récupérer des valeurs normales après l'arrêt du traitement a été de 230 jours. Tous les hommes ont retrouvé des valeurs normales à 12 mois, sauf 17 ($0-19 \times 10^6$ spermatozoïdes/ml) dont 15 ont récupéré à 15 mois, deux ont eu une oligozoospermie persistante ($0,1-13 \times 10^6$ spermatozoïdes/ml) malgré la normalisation des volumes testiculaires et du bilan hormonal, le seul des deux patients restant quasi azoospermiques ayant développé une épидидymite bilatérale au neuvième mois après l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne les hormones reproductives à la fin du traitement, le taux de testostérone est augmenté de 34 %, ceux de LH et FSH diminués, respectivement de 97 et 98 %. Ces taux reviennent à des valeurs normales à la fin de la phase de récupération.

Autres paramètres évalués : à la fin du traitement, le taux d'hémoglobine est augmenté de 7 %, et les taux suivants sont diminués : cholestérol (21 %), HDL (23 %), LDL (29 %). Ces taux reviennent à des valeurs normales à la fin de la phase de récupération. Enfin, aucune modification des taux de PSA, des fonctions hépatiques ou rénales.

Dans leur discussion, les auteurs remarquent, entre autres, que l'utilisation de l'UT selon le protocole choisi permet d'obtenir :

- un taux d'échec contraceptif très bas : 1,1 pour 100 hommes pendant la période de 24 mois d'efficacité contraceptive ;
- une bonne acceptabilité, 85 % des hommes ayant achevé la période 30 mois d'injections mensuelles ;
- une efficacité excellente de la méthode par comparaison avec le préservatif, le retrait ou la contraception hormonale féminine, méthodes pour lesquelles le taux d'échec au cours de la première année d'utilisation est respectivement de 17, 18 et 8 %.

La conclusion des auteurs, à laquelle on ne peut qu'adhérer, est que, bien qu'il soit nécessaire d'optimiser le traitement pour atteindre uniformément une azoospermie et de faire une évaluation à plus long terme de l'innocuité, les résultats de cet essai constituent un puissant argument d'utilisation de la CHM comme une alternative contraceptive chez les couples qui ne peuvent ou ne veulent pas n'utiliser qu'une contraception féminine au cours de leur vie reproductive.

Références

1. Gu YQ, Liang XW, Wu WX, et al (2009) Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1910-5
2. 10th Summit Meeting Consensus: recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception (2007) Recommendations. *J Androl* 28:362-3
3. World Health Organization Task Force for the Regulation of Male Fertility (1990) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 336:955-9
4. World Health Organization Task Force for the Regulation of Male Fertility (1990) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 65:821-9
5. 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

Commentaires

J.-C. Soufir

La publication de Gu et al. [1] prolonge deux travaux antérieurs du même groupe datant de 1999 [2] et 2003 [3]. Ces derniers décrivaient l'importante inhibition de la spermatogenèse et le profil hormonal (baisse des gonadotrophines, élévation de la testostérone) observés après des injections i.m. mensuelles d'un androgène – l'undécanoate de testostérone (UT) – aux doses de 1 000, puis de 500 mg. Les résultats très encourageants obtenus ont conduit cette équipe à entreprendre une étude sur l'efficacité contraceptive de ce traitement. Celle-ci est détaillée ci-dessus.

Gu et al. [1] confirment plusieurs travaux [4-8] rapportant la bonne efficacité de la contraception hormonale masculine (CHM). Celle-ci est équivalente à la pilule féminine quand elle est indiquée dans des conditions bien définies [5,6]. Comparée aux études antérieures utilisant des androgènes [5-7], le protocole de Gu et al. [1] présente trois originalités : le nombre de couples est bien plus élevé (733 versus 16 à 328 dans les autres publications) ; la phase d'efficacité contraceptive plus longue (30 versus 18 mois), et surtout les injections sont moins fréquentes.

Les études d'efficacité les plus importantes utilisant des androgènes seuls ont été menées sous l'égide de l'OMS [5,6]. Les hommes étaient traités par l'énanthate de testostérone (ET), injecté à la dose de 200 mg une fois par semaine. Cette fréquence relativement importante était l'un des facteurs limitant le développement de cette forme de contraception. L'utilisation de l'UT injecté seulement une fois par mois constitue donc un progrès très important ; il permet un usage plus acceptable de la CHM.

Toutefois, on doit rappeler qu'une CHM basée sur l'usage des androgènes seuls est plus efficace chez les Chinois que chez les hommes d'origine européenne : en effet, après six mois de traitement par l'ET, 91 % des Chinois (95 % avec l'UT) [3] devenaient azoospermes, alors que cette proportion n'était que de 61 % dans les autres pays (Australie, Écosse, Finlande, France, États-Unis, Suède) [5]. Il y a donc lieu d'évaluer plus largement l'efficacité de l'UT.

Par ailleurs, le problème posé par l'élévation de la testostérone plasmatique pendant le traitement (+ 131 % avec l'UT, + 142 % avec l'ET) reste entier, cela expliquant les effets secondaires observés – baisse de l'HDL-cholestérol, augmentation de l'hématocrite. Ce type de traitement reste contre-indiqué chez des sujets pour lesquels une augmentation de la testostérone est dangereuse – sujets souffrant de pathologies cardiovasculaires, hépatiques, rénales ou de tumeurs prostatiques.

En conclusion, les résultats de Gu et al. [1] permettent de penser que l'UT peut être utilisé par des couples auxquels ne conviennent pas les méthodes traditionnelles de contraception. En se fondant sur les résultats actuels, il paraît raisonnable de n'indiquer ce traitement que pour des durées de 30 mois et de ne le considérer comme efficace que si la concentration de spermatozoïdes est inférieure à 1 million par millilitre.

Comme pour la contraception hormonale féminine, les traitements proposés pour la CHM doivent être améliorés : il faudra évaluer l'acceptabilité des injections, alors que les enquêtes indiquent que les hommes préfèrent une « pilule » [9], utiliser des traitements maintenant la testostérone plasmatique à des niveaux physiologiques et permettant d'obtenir le seuil d'efficacité contraceptive rapidement – après trois mois de traitement, période à partir de laquelle on considère que la vasectomie, une fois réalisée, est efficace.

Références

1. 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(6):1910–5
2. 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(10):3642–7
3. 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(2):562–8
4. Soufir JC, Laporte A (1989) Efficiency of a male contraceptive association, oral medroxyprogesterone acetate-percutaneous testosterone. In: Mario S, ed. *IV International Congress of Andrology*. Rome, Italy: Ares-Serono Symposia
5. WHO (1990) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet* 336(8721):955–99

J.-C. Soufir (✉)

Service d'histologie-embryologie,
de biologie de la reproduction,
CHU Cochin, Pavillon Cassini,
123, boulevard de Port-Royal,
F-75017 Paris, France
e-mail : jean-claude.soufir@bct.aphp.fr

6. WHO (1996) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 65(4):821–9
7. McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, et al (2000) Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5-alpha-reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception* 62(2):73–8
8. 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(10):4659–67
9. 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(3):637–45