

La contraception masculine « verte » : mythe ou réalité ?

“Green” male contraception: is this a myth or reality?

J.-M. Debry

Reçu le 8 septembre 2011 ; accepté le 26 avril 2012
© SALF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le refus des solutions « chimiques », souvent jugées suspectes, mène un nombre croissant de contemporains à rechercher une alternative naturelle chaque fois qu'elle existe. Le domaine médical — et en particulier celui qui concerne la reproduction — échappe d'autant moins à cette aspiration qu'il s'y trouve des bases historiques multi-millénaires. Il a également des justifications économiques dans tous les pays où l'accès aux médicaments est problématique, sinon illusoire. La contraception masculine n'est pas oubliée dans ce contexte ; en particulier dans les pays émergents où la natalité élevée pose un problème de société. Des principes actifs extraits de plantes ont fait — et font encore — l'objet de recherches très circonstanciées. Il existe de bonnes raisons de penser que des solutions existent dans ce registre. Des tests menés in vivo chez l'animal (surtout), mais aussi in vitro sur des spermatozoïdes isolés concluent à l'existence d'effets centraux, périphériques ou spermicides significatifs. Les vertus thérapeutiques souvent multiples des plantes concernées mènent toutefois à rester vigilants pour ne pas associer, en cas d'utilisation systémique, un effet secondaire indésirable à l'effet contraceptif recherché.

Mots clés Contraception masculine · Extraits végétaux

Abstract Rejection of “chemical” solutions, often considered as suspicious, is leading an increasing number of people to investigate natural alternatives whenever they find them. The field of medicine — and more specifically that concerning reproduction — is not exempt of that endeavour, which dates back thousands of years. It also has financial implications in countries where access to medication is problematic, if not impossible. Male contraception is not forgotten in this context; in particular in emerging countries, where a high birth rate has a negative impact on society. The main active plant extracts have been — and still are — the subject of very focused research. There is strong evidence to suggest that there are

solutions which exist in this area. In vivo animal tests (on the whole), but also in vitro tests on isolated spermatozoa have highlighted the existence of significant central, peripheral and spermicidal effects. When being used systemically, care must always be taken to ensure that the often multiple therapeutic qualities of the plants concerned do not result in undesirable side effects from the contraceptive effect sought.

Keywords Male contraception · Plant extracts

Introduction

La tendance actuelle à un retour au *tout naturel* mène nombre de contemporains à rechercher, dans un registre thérapeutique aussi, des principes susceptibles de répondre à une attente spécifique. La démarche n'est évidemment pas à condamner tant qu'on ne verse pas dans un angélisme pro-bio : les poisons savent aussi se trouver une origine naturelle.

Dans la pratique traditionnelle, le désir de régulation des naissances s'est souvent focalisé sur la femme. Mais l'homme n'a pas été oublié dans cette quête ; encore que dans son cas, l'effet recherché ne pouvait concerner que la seule faculté à concevoir, sans attenter à la virilité ni à la libido. Plusieurs plantes et principes actifs ont été identifiés dans ce registre et, pour certains d'entre eux, font encore l'objet de recherches scientifiques, voire d'une utilisation à large échelle. Le Tableau 1 dresse une liste sans doute non exhaustive des plantes identifiées dans la littérature scientifique ayant trait à la contraception masculine.

Comme cela sera rappelé plus loin, l'effet contraceptif attendu peut être central (et affecter la régulation hormonale) ou périphérique (et cibler le testicule) [34]. Il peut également être spermicide — et donc non contraceptif, même si l'effet recherché est convergent — et ne valoir que comme traitement local, à l'occasion des rapports sexuels [35]. Pour ces raisons, la synthèse effectuée, récapitulée dans un tableau, fait notamment la part des choses entre les tests menés in vivo et in vitro.

J.-M. Debry (✉)
FUNDP, université de Namur, B-5000 Namur, Belgique
e-mail : j.m.debry@skynet.be

Tableau 1 Liste des végétaux dont des extraits sont cités comme agents antifertilités chez le mâle				
Nom latin	Nom vernaculaire	Zone naturelle	(Autres) effets recherchés	Référence
<i>Abrus precatorius</i>	Haricot paternoster	Tropiques	Trachome, dysenterie	[1]
<i>Acacia auriculiformis</i>	Acacia	Océanie, Asie du S-E	Analgésie	[2]
<i>Achillea millefolium</i>	Achillée millefeuille	Europe	Traitement plaies et ulcères	[3]
<i>Achyranthes aspera</i>	Chirchita, onga	Tropiques	Multiplés (Ayurveda)	[4–6]
<i>Aegle marmelos</i>	Bael	Inde et Népal	Condimentaire	[7,8]
<i>Aristolochia indica</i>	Aristolochie	Inde et pays proches	Antivenin	[9]
<i>Azadirachta indica</i>	Margousier, neem	Inde	Insecticide	[10]
<i>Bacopa monnieri</i>	Brahmi, hysope d'eau	Marais tropicaux	Améliore l'activité intellectuelle	[11]
<i>Balanites roxburghii</i>	Heeng	Inde et pays proches	Antioxydant	[9]
<i>Calotropis procera</i>	Pommier de Sodome	Afrique, Moyen-Or.	Dermatoses, hémorroïdes	[9]
<i>Carica papaya</i>	Papayer	Tropiques	Inflammations, vermifuges	[6,12–14]
<i>Catharanthus roseus</i>	Pervenche de Madagascar	Tropiques	Nombreuses maladies	[9]
<i>Cestrum parqui</i>	Galant de nuit	Amérique du Sud	Antipyrétique, analgésique	[15]
<i>Cuminum cyminum</i>	Cumin	Orient	Troubles digestifs	[16]
<i>Curcuma longa</i>	Safran des Indes	Sud de l'Asie	Anti-inflammatoire	[17]
<i>Dieffenbachia seguine</i>	Plante des sourds-muets	Amérique tropicale	Dépolluante	[9]
<i>Echeveria gibbiflora</i>	–	Régions chaudes	–	[18]
<i>Escaballium elaterium</i>	Concombre gicleur	Régions tempérées	Abortif ?	[9]
<i>Gossypium spp.</i>	Coton	Zones subtropicales	–	[16,19–22], etc.
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	Rose de Chine	Asie du Sud-Est	–	[9]
<i>Hippophae salicifolia</i>	Argousier feuilles de saule	Himalaya	–	[9]
<i>Justicia gendarussa</i>	Gendarusse	Asie du Sud-Est	Asthme, rhumatisme, colique	Étude clinique en attente
<i>Leucaena glauca</i>	Faux mimosa	Amér. centrale	Parasitoses intestinales	[9]
<i>Lonicera ciliosa</i>	Honeysuckle	Amérique du Nord	–	[9]
<i>Lupinus termis</i>	Lupin	Zones tempérées	Affections cutanées	[9]
<i>Malvaviscus conzatti</i>	Mauve cireuse	Asie	–	[23]
<i>Maytenus ilicifolia</i>	–	Amér. centrale	Aigreurs d'estomac	[24]
<i>Mollugo pentaphylla</i>	Fleur à gratter	Asie du Sud-Est	Antitoxique	[25]
<i>Momordica charantia</i>	Melon amer	Tropiques	Antidiabétique	[9]
<i>Ocimum sanctum</i>	Saint-basilic	Vieux monde	Antidiabétique	[9]
<i>Ruta graveolens</i>	Rue des jardins	Europe du S-E	Abortive	[26]
<i>Sesbania sesban</i>	Pois égyptien	Régions chaudes	Abortive	[27]
<i>Stephania hernandifolia</i>	Stéphanie	Chine, Océanie	Antidiabétique, antioxydant	[28,29]
<i>Striga lutea</i>	Goutte-de-sang	Île de La Réunion	–	[30]
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Fenugrec	Moyen-Orient	Multiplés	[31]
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Lei gong teng	Asie du S-E	Multiplés	[32,33]
<i>Withania somnifera</i>	Ginseng indien	Asie	Multiplés	[9]

Contraception masculine en question

La contraception par les plantes peut se montrer active sur la fertilité de l'homme à trois niveaux particuliers.

Le premier vise la production de spermatozoïdes et doit idéalement mener à une azoospermie réversible. La gamé-

togenèse étant sous contrôle hormonal, les principes actifs à identifier et à retenir sont essentiellement ceux qui, directement ou non, perturbent la régulation endocrine. Ils peuvent le faire à différents niveaux : à celui de la libération centrale des gonadotrophines ou du système de régulation *feed-back*, de façon systémique ou dans la régulation

intratesticulaire, en particulier celle qui préside à la libération de testostérone.

Une telle inhibition peut ne pas être immédiate et entretenir le patient traité dans un état « à risque » de conception non désirée, parfois pendant des semaines. À plus long terme, un risque du même ordre est à prendre en compte si le résultat atteint est une oligozoospermie plus ou moins sévère plutôt que l'azoospermie attendue. Un homme préalablement fertile et normosperme dont le nombre de spermatozoïdes ne fait que décroître (à l'exception de toute autre altération) a certes moins de chances de concevoir par tentative, mais le risque n'est évidemment pas nul et relève de l'évaluation statistique. À ce propos, on note dans plusieurs études rapportées que l'objectif est d'amener le sperme à un niveau d'oligozoospermie (< 4 millions de spz/ml) et non d'azoospermie ; cette perspective est toutefois insuffisante, si on s'en réfère à la valeur maximale seuil d'un million de spermatozoïdes/ml recommandée par un consensus de 2007 [36].

Un deuxième mode d'action cible le fonctionnement du testicule lui-même, et plus particulièrement les tubules séminifères, sans altérer le compartiment leydigien.

Le troisième mode d'action a pour objectif la réduction — ou l'inhibition — de la capacité fécondante des spermatozoïdes. Là encore, les cibles sont multiples et peuvent concerner la membrane, les enzymes acrosomiales (hyaluronidase en tête) ou les molécules de reconnaissance spermatozoïde-ovule. Plusieurs principes ont été identifiés et se montrent actifs à ce niveau. Ils valent principalement par leur forme purifiée, afin d'éviter des effets annexes indésirables dus à des substances associées. Cette purification mène souvent à une pratique commerciale de type pharmaceutique qui peut s'avérer rassurante pour ce qui est de la pureté et du dosage du produit, mais qui entre en contradiction avec l'intention première du *naturel* au sens strict. Il contrevient tout naturellement aussi avec l'objectif du moindre coût.

Le dernier effet visé est strictement spermicide (et donc non contraceptif). Des substances peuvent agir sur la vitalité des spermatozoïdes et réduire de façon substantielle ou totale leur mobilité ou leur survie. Cette option ne peut évidemment être retenue sur un mode systémique, puisqu'un contact sperme-substance active est requis. L'intervention de la partenaire est donc nécessaire pour interposer en temps utile l'extrait actif dans l'environnement vaginal.

Plantes et contrôle de la fertilité de l'homme

La première plante à laquelle on s'est très scientifiquement intéressée à des fins de contraception masculine est le coton (*Gossypium spp.*). Dès 1929, on a remarqué que les familles chinoises chez lesquelles l'huile extraite de la graine était utilisée en cuisine comptaient en général moins d'enfants

[19,20,37,38]. Dans un pays à la natalité galopante, l'information prenait toute son importance et a donné lieu, depuis le début des années 1970, surtout aux développements que l'on sait (pour une revue de la littérature, voir Coutinho et al. [39]. Même purifié, l'élément actif — le *gossypol* [2,2'-bis-(formyl-1,6,7-trihydroxy-5-isopropyl-3-méthyl-naphtalène)] — a des propriétés multiples qui, toutes, ne sont pas compatibles avec l'administration systémique souhaitée. Il a notamment une activité proapoptotique par régulation des gènes *Bax* et *Bcl2*. Surtout, il 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 [40]. On a également pu noter, à l'usage, une stérilité rémanente chez 5 à 25 % des sujets qui ont arrêté le traitement. Pour les promoteurs du *gossypol*, ce dernier paramètre constitue un moindre mal si les hommes concernés ont une famille déjà accomplie [41].

Parce qu'il se montre actif et que son coût est modéré, le *gossypol* fait toujours l'objet d'une utilisation, en particulier dans les pays à revenu moyen faible comme la Chine, le Brésil, le Kenya ou le Nigéria. En raison des effets secondaires notés, l'Organisation mondiale pour la santé a néanmoins, dès la fin des années 1990, souhaité que l'on mette fin à son utilisation [42]. L'attente de dizaines de millions de couples à revenus faibles, et la possibilité de réduire les effets indésirables, fait toutefois que le produit est toujours utilisé dans le registre contraceptif.

Une autre plante, dont les effets présentés comme « miraculeux » dans ce contexte ont récemment été véhiculés par la presse, est *Justicia gendarussa* — la gendarusse — un buisson d'Asie du Sud-Est (Indonésie, Philippines et Papouasie, en particulier). Ses vertus contraceptives pour l'homme seraient connues depuis longtemps et exploitées dans un registre socioculturel par les Papous de l'Irian Jaya qui en ont éprouvé les effets sur un mode empirique. Le cadre d'utilisation est cocasse : les filles ne peuvent être mariées que si le mari apporte une dot ; le « prix » à payer pour l'épouse, en quelque sorte [43]. L'homme démuné peut toutefois convoler de façon anticipée, mais ne peut engendrer tant qu'il n'a pu apporter ce qui est réclamé. Il est donc contraint, pour ne pas faillir à la règle — mais honorer son épouse tout de même — de consommer les feuilles pourpres du *Justicia* aussi longtemps que nécessaire.

La recherche scientifique s'est intéressée à cette plante, en a isolé le principe actif, la *gendarusine*. Il s'agit d'un inhibiteur de l'hyaluronidase [44,45], l'enzyme acrosomiale qui permet aux spermatozoïdes de lyser localement la gangue de mucopolysaccharides entourant l'ovule, et qui libère la voie d'accès à la zone pellucide. Cet effet ferait aujourd'hui l'objet de développements scientifiques, dont on attend toutefois encore la publication.

Tableau 2 Liste des végétaux pour lesquels des essais ont été réalisés pour en valider les effets sur la fertilité des mâles (effets contraceptif ou spermicide). NB : pour les espèces évoquées, s'en référer au Tableau 1

Nom latin	Sujet	Partie de la plante concernée	In vivo/ in vitro	Examen	Pays/ année	Référence
Résultats in vivo chez l'homme						
<i>Gossypium spp.</i>	Homme		In vivo	10 et 12,5 mg 3 fois/sem pendant 16–18 mois. Diminution de la numération et de la mobilité des spz près de 2 mois (< 4 M spz/ml). Pas d'hypokaliémie. Réversibilité des effets à ces doses	Chine, 2000	[50]
<i>Gossypium spp.</i>	Homme		In vivo	20 mg/kg par jour pendant 14,5 mois. Pour un 2 ^e groupe : +1,5 mg KCl, pour un 3 ^e : +1,5 mg KCl et + triamtrène. Hypokaliémie plus marquée en cas de gossypol seul. Azoospermie chez 31 % des patients ; pour 61%, < 4M spz/ml. Pas de grossesse enregistrée	Chine, 1987	[21,22]
<i>Justicia gendarussa</i>	Homme	Extrait (gendarussine)	In vivo	Validation scientifique en attente. La gendarussine serait un agent bloquant de l'hyaluronidase	Papouasie	–
Résultats in vivo chez l'animal						
<i>Achillea millefolium</i>	Souris	Fleur	In vivo	Injection intrapéritonéale de 200 et 300 mg/kg par jour pendant 20 j. Altérations diverses (dont nécrose des cellules germinales). Effets cytotoxiques avérés	Brésil, 1998	[3]
<i>Achyranthes aspera</i>	Souris swiss albinos	Racine	In vivo	Protéine de 58 kD, 25 mg/kg par jour comparée à 40 mg/kg par jour de gossypol pendant 35 j. Des effets spermatotoxiques identiques sont observés pour les deux produits	Inde, 2010	[5]
<i>Aegle marmelos</i>	Rat albinos	Feuilles	In vivo	150, 300 et 600 mg/kg par jour pendant 60 j. Diminution : de la mobilité et de la concentration des spz (de 50, 85 et 100 %, respectivement), de la T, du poids des organes reproducteurs. Retour à la normale après 120 j. Réversibilité.	Inde, 2009	[7]
<i>Aegle marmelos</i>	Rat albinos	Feuilles	In vivo	100, 200 et 300 mg/kg par jour pendant 60 j. Diminution : de la mobilité, de la viabilité et de la numération des spz. Ainsi que de la T et des paramètres biochimiques testiculaires. Retour à la normale 120 j après traitement	Inde, 2007	[8]
<i>Bacopa monnieri</i>	Souris <i>Parkes</i>	Tout	In vivo	250 mg/kg par jour pendant 28 et 56 j. Diminution : de la mobilité, de la viabilité et de la morphologie. Vacuolisation intraépithéliale des tubules. Perte de l'épithélium germinatif. Retour à la normale 56 j après arrêt	Inde, 2009	[11]
<i>Carica papaya</i>	Rat albinos	Graine	In vivo	50 à 500 mg/kg pendant 52 semaines. Azoospermie observée aux doses de 100, 250 et 500 mg/kg. Diminution du poids des organes de la reproduction uniquement. Pas d'altération des paramètres sériques	Inde, 2010	[51]
<i>Carica papaya</i>	Rat albinos	Graine	In vivo	50 mg/kg par jour pendant 360 j. À 60 j, mobilité nulle, diminution de la viabilité et de la numération. Lignée spermatique affectée entre 120 et 240 j. Récupération totale 120 j après la fin du traitement	Inde, 2009	[12]

(Suite page suivante)

Tableau 2 (suite)						
Nom latin	Sujet	Partie de la plante concernée	In vivo/ in vitro	Examen	Pays/ année	Référence
<i>Carica papaya</i>	Rat albinos Lapin	Graine	In vivo	Extraits MCP1 et ECP1. Dose orale : 50 mg/kg par jour pendant 360 j. Même efficacité des deux composés. Inhibition totale des spz après 90 j. Altération exclusive de la lignée spermatique. Pas de diminution de T ni de la biochimie tissulaire. Récupération totale 90 j après traitement	Inde, 2005	[13]
<i>Carica papaya</i>	Rat albinos Lapin	Graine	In vivo	20 et 50 mg/kg par jour pendant 150 j. Diminution : de la numération, de la mobilité et de la viabilité des spz. Pas du poids des organes sexuels. Azospermie après 120 j. Pas de différence entre les deux doses. Pas d'altération de la libido. Retour à la normale 45 j après arrêt du traitement	Inde, 1999	[14]
<i>Cuminum cyminum</i>	Rat	Tout	In vivo	100 et 200 mg/j par animal pendant 60 j. Diminution : du poids des organes reproducteurs, de la concentration des spermatozoïdes, des hormones circulantes, des cellules testiculaires. Pas d'effets toxiques apparents	Inde, 2011	[52]
<i>Curcuma longa</i>	Souris	Rhizome	In vivo	600 mg/kg par jour pendant 56 et 84 j. Altération non uniforme des structures testiculaires. Diminution : de la mobilité, de la viabilité, de la numération et des paramètres biochimiques. Retour à la normale 56 j après arrêt du traitement	Inde, 2009	[17]
<i>Gossypium spp</i>	Rat <i>Long evans</i>		In vivo	Doses de 0, 5, 10 et 20 mg/kg par jour pendant 11 semaines. Diminution : du poids des organes reproducteurs, de la qualité du sperme, des aptitudes copulatoires. Ces derrières peuvent toutefois varier d'un individu à l'autre	Alle- magne, 1991	[53]
<i>Gossypium spp</i>	Langur (singe cébidé)		In vivo	Gossypol seul ou avec du KCl 0,25 g/j) pendant 120 j. Diminution : des paramètres du sperme. Pas d'effet sur la libido. Hypokaliémie plus marquée en absence de KCl. Traitement réversible	Inde, 1990	[54]
<i>Malvaviscus conzatti</i>	Rat	Fleur	In vivo	Dose de 800 mg/kg par jour pendant 30 j. Diminution de la numération et de la mobilité ; changements histologiques dans le testicule. Pas de conception notée au cours de l'essai	Inde, 1985	[23]
<i>Maytenus ilicifolia</i>	Souris	feuille	In vivo	200 mg/kg par jour pendant 20 j et 800 mg/kg par jour pendant 30 j (voie intrapéritonéale). Effets divers, mais pas spécifiques de la lignée germinale. Extraits inaptes à bloquer la spermatogénèse	Brésil, 1998	[24]
<i>Striga lutea</i>	Rat	Extraits (flavones)	In vivo	Vaut essentiellement comme contraceptif et abortif chez la femelle	Inde, 1990	[30]
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Lapin	Graine	In vivo	Réduction de la T, du poids des testicules et de la production de spz. Effet toxique vraisemblable	Yémen, 2006	[31]

(Suite page suivante)

Tableau 2 (suite)

Nom latin	Sujet	Partie de la plante concernée	In vivo/ in vitro	Examen	Pays/ année	Référence
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Rat	6 extraits (diterpènes époxydés)	In vivo	Les substances utilisées ont aussi (à des doses 5 à 12 fois supérieures à celles qui sont indiquées pour la contraception mâle) des effets immunosuppresseurs. Appel à la prudence dans les doses utilisées	Chine, 1995	[32]
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Rat	Racine	In vivo	Produits utilisés depuis longtemps dans la médecine traditionnelle dans de nombreuses indications. Chez le rat, diminution de la fertilité après 4 sem et stérilité après 8 sem. Retour à la normale 5 sem après arrêt du traitement. Chez homme, la dose nécessaire pour atteindre l'infertilité est 1/3 de celle qui est requise pour traiter l'arthrite rhumatoïde	Chine, 1987	[33]
Résultats in vitro chez l'homme						
<i>Abrus precatorius</i>	Homme	Graine	In vitro	Immobilisation immédiate et irréversible à 20 mg/ml. Début d'immobilisation dès 1,25 et 2,5 mg, mais après 60 min. L'effet est ensuite temps-dépendant à mesure que la dose s'accroît	Sri Lanka, 1991	[1]
<i>Acacia auriculiformis</i>	Homme	Extrait (saponines)	In vitro	0,35 mg/ml est la dose minimale qui mène à une immobilisation objectivable des spz	Inde, 1991	[2]
<i>Azadirachta indica</i>	Humain	Feuille	In vitro	La mobilité des spz diminue de façon linéaire avec la dose d'extrait et atteint 0 en 20 sec à la dose de 3 mg	Inde, 2003	[10]
<i>Cestrum parqui</i>	Homme	Feuille	In vitro	Ajout de 40 à 250 mg/ml d'extrait à des spz en suspension. Contrôles d'effet de 5 à 24 min. Effet dose- et temps-dépendant. Effet maximal à 250 mg/ml. Altération notable de la membrane à différents niveaux	Tunisie, 2007	[15]
<i>Echeveria gibbiflora</i>	Humain	Extrait total	In vitro	Altération de la membrane spermatique. Dépôts et dispersion du contenu acrosomique. Choc hypoosmotique	Mexique, 2002	[18]
<i>Mollugo pentaphylla</i>	Homme	Extrait (Mollugo-génol-A)	In vitro	Cette saponine (connue pour ses effets antifongiques) présente également des effets spermicides in vitro. Diminution de la mobilité et de la vitalité d'un facteur 3 après 60 min de contact avec 300 mcg/ml. Dommages opérés à la membrane cellulaire	États-Unis, 1993	[25]
<i>Ruta graveolens</i>	Homme	Tout	In vitro	Immobilisation immédiate et totale des spz à 100 mg/ml. Effet dose-dépendant. Récupération de la mobilité (à 30,8 %) après lavage des spz	Iran, 2008	[26]
<i>Achyranthes aspera</i> + <i>Stephania hermandifolia</i>	Homme	Extrait, rapport 3:1 (racine d' <i>A. aspera</i> et feuilles de <i>S. hermandifolia</i>)	In vitro	Extrait hydroéthanolique. La fraction n-hexane est la plus efficace. À 0,1 g/l, immobilisation instantanée (20 sec) des spz humains. Effet identique sur les spz de rat à 0,004 g/l. Effet réversible	Inde, 2010	[6]
			In vitro	Solution de 80 mg/ml : diminution de la mobilité. À 160 mg/ml : idem, immobilisation immédiate pour 20 % des spz. À 320 mg/ml, mobilité = 0 en 2 min. Effet irréversible. Plus de viabilité après 30 min pour 320 mg/ml	Inde, 2006	[29]

(Suite page suivante)

Tableau 2 (suite)

Nom latin	Sujet	Partie de la plante concernée	In vivo/ in vitro	Examen	Pays/ année	Référence
Résultats in vitro chez l'animal						
<i>Sesbania sesban</i>	Rat	Extrait	In vitro	Acide 3-β-D glucuronide testé sur une suspension de spz. Dose minimale active : 50 mcg/ml > 97 % des spz ont une membrane altérée. La fertilité chute à 0. Pas d'effet mutagène ni microbicide	Inde, 2011	[55]
<i>Achyranthes aspersa+</i> <i>Stephania hermandifolia</i>	Rat	Rapport 1:3	In vitro	Voir commentaire ci-dessus pour les plantes évoquées	Inde, 2006	[29]

mcg : microgramme ; spz : spermatozoïdes ; T : testostérone.

Si les Papous peuvent toujours consommer *J. gendarussa*, les autres doivent par conséquent compter avec un produit actif, purifié, conditionné et distribué par une firme pharmaceutique. La perspective reste axée sur le futur, la commercialisation du produit — en attente de validation cautionnée par une recherche clinique circonstanciée — n'étant pas encore autorisée.

Le *Lei gong teng* (*Trypterygium wilfordii* évoqué plus haut) est utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour ses vertus thérapeutiques dans des contextes inflammatoires. Mais dès les années 1980, on notait chez les hommes traités une diminution de la spermatogenèse, perceptible même à des doses relativement faibles [4]. La plante contient en effet plusieurs composés actifs sur la sphère testiculaire, dont le triptolide semble avoir les effets les plus marqués. On a en effet noté [46], grâce à l'étude des effets de sous-fractions de la plante, que le triptolide cité, mais aussi le triptidiolide et un isomère de celui-ci ont des effets répresseurs réels sur la fertilité d'animaux mâles. Une autre étude relève le même effet antifertilité pour des composants additionnels de la même plante, ajoutant le triptolidenol, le triptchlorolide, le 16-hydroxytriptolide et le T7/19 [47]. La réduction objective de la spermatogenèse n'avait été évoquée, jusque-là, que comme « effet secondaire indésirable » aux autres applications thérapeutiques.

L'administration à des rats [48] de triptolide à raison de 100 µg/kg pendant 82 jours a mené à une stérilité totale. La première action semble avoir concerné la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes en cours de transit épидидymaire. On a ensuite noté une atteinte tubulaire progressive, avec apparition de vacuoles intraépithéliales, exfoliation de cellules germinales et atrophie tubulaire. La réversibilité semble néanmoins avoir été rapidement acquise, puisqu'elle a été notée dès la sixième semaine qui a suivi l'arrêt du traitement. Plusieurs mâles parmi ceux qui ont été traités ont permis la naissance de jeunes apparemment normaux.

Une inhibition des canaux calciques (Ca⁺⁺) pourrait être responsable des effets notés [49].

Une vingtaine d'autres plantes au moins font ou ont fait l'objet de recherches circonstanciées pour mettre en évidence un effet contraceptif chez le mâle humain ou animal (Tableau 1).

Des essais menés tantôt in vivo (chez l'homme, mais le plus souvent chez le rat ou la souris), tantôt in vitro sur des suspensions de spermatozoïdes animaux et humains ont permis d'en objectiver les effets et d'établir les doses actives. Le Tableau 2 apporte une synthèse des informations principales. Le lecteur intéressé retrouvera, dans les références reprises, le détail des essais effectués.

Beaucoup plus proches de nous, de nombreuses plantes condimentaires et médicinales seraient suspectes d'effets sur la sphère reproductrice masculine, essentiellement parce qu'ils contiennent des phytoestrogènes. Parmi elles, *Crataegus monogyna* (aubépine), *Osinum basilicum* (basilic),

Olea europea (olivier), *Origanum majorana* (marjolaine), *Rosmarinus officinalis* (romarin), *Salvia officinalis* (sauge) ou *Sambucus nigra* (sureau) ainsi que quelques autres partagent un même composant : l'acide ursolique. On a trouvé à ce triterpène des vertus nombreuses : antioxydantes, anti-inflammatoires, tonocardiaques, anticancéreuses [16], anti-angiogéniques pour n'évoquer que les principales. Le tableau est flatteur. Mais, depuis quelques années, on a également pu mettre en évidence un effet secondaire marqué, perceptible en particulier lorsque la substance est administrée à des rats. Une action disruptive de la spermatogenèse a pu être décrite, assez proche de celle qui a été identifiée pour la *cytochalasine D* [27,56]. La plupart des paramètres testiculaires sont altérés, ainsi que les spermatozoïdes produits. Si ce genre d'observation réduit l'intérêt thérapeutique de ce triterpène (ou pousse à une vigilance accrue dans ce contexte), il fait le lit d'une nouvelle orientation : la contraception masculine. Des essais menés in vitro avec des extraits d'*Alstonia macrophylla* qui en contient ont montré qu'un extrait riche en acide ursolique mène à une réduction de 90 % du mouvement progressif de spermatozoïdes humains et de bouc dès une concentration de 100 µg/ml. Cette réduction est totale et immédiate pour une concentration quatre fois supérieure [57].

Il va évidemment de soi que la consommation des plantes évoquées — même de façon régulière — ne mène normalement à aucune altération testiculaire ; seule la substance purifiée utilisée à forte dose peut conduire au tableau évoqué, et pour le moment chez le seul rat. Des études seraient toutefois en cours pour mieux cerner l'usage que l'on pourrait faire de cet acide, isolé et purifié, dans le contexte contraceptif.

Dans un ordre d'idées sensiblement équivalent, le soja (*Glycine max*) a lui aussi fait l'objet de réserves quant à son utilisation massive, des effets délétères sur la qualité du sperme ayant été identifiés. Ces derniers ne sont pas impossibles ; la plante contient en effet des *isoflavones* dont l'action estrogénique est connue. La publication de l'étude qui a mis ces effets en évidence a suscité de nombreuses réactions [28], en particulier en raison des implications économiques mondiales de la plante incriminée.

Des travaux additionnels et contradictoires sont en cours, tenant compte d'un échantillon d'hommes plus représentatif par le nombre, par la taille, mais aussi par la part de la graisse corporelle, siège du métabolisme estrogénique. Il n'empêche que l'étude princeps portant sur une centaine de patients a permis de fixer à 41 millions de spermatozoïdes/ml le déficit du sperme des hommes retenus, par rapport à celui de témoins. C'est substantiel, mais à l'évidence pas absolu.

Que ce soit pour les *isoflavones* du soja ou l'acide ursolique des plantes évoquées plus haut, un effet est mis en évidence dans des conditions particulières et à un niveau de concentration élevé. Aucun effet contraceptif ne doit être attendu d'une consommation raisonnée.

Avantages et inconvénients de la contraception masculine « verte »

C'est dans les pays émergents et à forte natalité que le recours aux principes contraceptifs naturels a fait l'objet d'une recherche puis de l'exploitation la plus intensive. La Chine, l'Inde et le Brésil sont les pays d'où émanent de façon préférentielle les travaux d'identification de ces principes actifs. Mais de plus en plus d'occidentaux préfèrent aujourd'hui aussi donner en première intention crédit à des remèdes naturels, au nom de valeurs qu'ils défendent et d'un retour au naturel dont une partie de la presse se fait un très large écho.

Ces avantages sont toutefois contrebalancés par quelques inconvénients qui en atténuent l'intérêt. Rien ne ressemble plus à une plante qu'une autre qui lui paraît proche. Des confusions sont donc parfois possibles et on sait à quels drames notoires certaines d'entre elles ont pu mener¹. La posologie est aussi une affaire délicate à fixer. C'est souvent le poids sec ou le volume qui servent de référence. Cette seule perception des choses ignore également la pression environnementale sur les plantes : leur composition peut en effet varier fortement en fonction du lieu où elles ont poussé, des conditions atmosphériques, du moment où elles sont récoltées, etc. Enfin, si c'est un principe actif spécifique qui en est extrait, le mode d'extraction et les éventuels adjuvants utilisés peuvent eux aussi avoir un effet mal contrôlé sur le résultat final.

On ne peut également ignorer que les mêmes plantes « médicinales » dont les propriétés sont vantées par la médecine traditionnelle sont recommandées pour combattre de nombreux états et pathologies parfois fort différents ; ce qui laisse à penser que l'utilisation dans une perspective précise peut aussi engendrer des désagréments dans d'autres registres organiques. On note par exemple à ce propos pour une des plantes recensées — *Trypterygium wilfordii* — utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise aussi bien en cas de spondylarthrite ankylosante, de désordres cutanés, que dans le cadre de l'hépatite chronique, les doses efficaces pour réduire la fertilité de l'homme sont bien inférieures à celles qui sont recommandées pour le traitement des pathologies évoquées (Tableau 2) [33].

On ne peut enfin méconnaître le fait que les « médecines naturelles » basées sur les plantes sont les seules auxquelles une grande partie de la population mondiale peut prétendre en raison de leur proximité et de leur prix. On sait également qu'elle sous-tend une tradition de guérisseurs dont la connaissance est transmise de façon orientée à des initiés et qui fonde leur statut social au sein des sociétés traditionnelles.

¹ Une malencontreuse confusion entre deux plantes chinoises consommées en infusion pour perdre du poids a mené une vingtaine de femmes belges à la dialyse rénale il y a quelques années.

Dans la pratique

Incontestablement, des plantes possèdent des principes actifs qui peuvent réduire sinon bloquer la spermatogenèse ou interdire le contact entre les cellules germinales. Un inventaire mondial en fixerait le nombre à 4 000 [58]. Dans les cas documentés, c'est le principe actif, une décoction ou un extrait préparé à partir d'un organe particulier (feuille, racine, graine) sinon la plante dans son intégralité qu'il faut retenir, avec toutes les réserves liées à l'utilisation de végétaux dont on ne maîtrise pas tous les effets. Consommer des plantes pour contrecarrer des fonctions ou processus physiologiques mérite en effet une grande prudence, laquelle devrait orienter vers des formules bien rodées par une recherche scientifique et clinique circonstanciée. On l'a dit, les plantes évoquées contiennent des principes qui, à forte dose, peuvent induire des effets secondaires indésirables et, parfois, permanents. Plusieurs d'entre elles sont dotées de composants actifs dans des domaines physiopathologiques parfois très différents. Et la courte liste évoquée est loin d'être exhaustive ; il suffit de surfer un moment en introduisant « contraception masculine » dans un moteur de recherche pour constater à quel point des plantes vantées par ailleurs pour leurs effets bénéfiques semblent étrangement — à l'image du thé indien *Trachyspermum ammi* — présenter aussi des effets contraceptifs [59].

Des forums accessibles sur le net indiquent pourtant que des hommes se renseignent activement — peut-être poussés un peu par leur épouse — et seraient prêts à se fournir en ces remèdes « naturels » ; d'autant plus facilement que des adresses commerciales — en Chine, souvent — sont signalées sur le même support, avec toutes les caractéristiques des produits proposés. À lire les commentaires, on se rend compte à quel point certains, peu informés, sont prêts à succomber aux sirènes d'une Nature qu'ils croient être sans danger ou forcément toujours efficace. Dans ce dernier cas de figure, ceux qui déclarent notamment s'en remettre dorénavant aux seuls effets d'une consommation de soja risquent de l'apprendre à leurs dépens.

La contraception masculine « verte » existe-t-elle donc ? Les tests cliniques disponibles semblent laisser entendre que oui. Les essais effectués in vivo sur des animaux (rats et souris, le plus souvent) tendent également à accréditer cette idée, avec toutes les réserves que suppose la transposition à l'humain des effets notés chez l'animal. On note qu'en fonction de la plante retenue — ou de son principe actif — l'effet peut être central (avec réduction de la testostérone et la perte de la libido), périphérique (avec des effets objectivables au niveau des tubules séminifères) ou spermicide, par contact avec les spermatozoïdes (comme les tests in vitro en apportent la preuve).

On aura toutefois noté que nombre des plantes vantées pour leurs effets sur la fertilité de l'homme (ou plus généra-

lement du mâle) sont aussi inscrites dans la pharmacopée traditionnelle pour d'autres effets avérés ou suspectés. Les doses d'application ne sont sans doute pas les mêmes ; on ne peut néanmoins exclure qu'un effet recherché puisse en cacher un autre. Avec l'hypokaliémie induite par le gossypol aux doses les plus élevées, on en a un exemple aujourd'hui bien documenté.

La prudence reste donc la meilleure garantie contre les déconvenues de toutes sortes ; dans le chef du « patient bénéficiaire » comme dans celui du prescripteur auquel quelques effets secondaires mal venus et non annoncés pourraient être reprochés.

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

Références

1. Ratnasooriya WD, Amarasekera AS, Perera NS, Premakumara GA (1991) Sperm antimotility properties of a seed extract of *Abrus precatorius*. *J Ethnopharmacol* 33:85–90
2. Pakrashi A, Ray H, Pal BC, Mahato SB (1991) Sperm immobilizing effect of triterpene saponins from *Acacia auriculiformis*. *Contraception* 43:475–83
3. Montanari T, de Carvalho JE, Dolder H (1998) Antispermatic effect of *Achillea millefolium* L. in mice. *Contraception* 58:309–13
4. <http://alternativehealing.org>
5. Anuja MN, Nithya RN, Rajamanickam C, Madambath I (2010) Spermatoxicity of a protein isolated from the root of *Achyranthes aspera*: a comparative study with gossypol. *Contraception* 82:385–90
6. Paul D, De D, Ali KM, et al (2010) Comparative study on the spermicidal activity of organic solvent fractions from hydroethanolic extracts of *Achyranthes aspera* and *Stephania hermaphrodita* in human and rat sperm. *Contraception* 81:355–61
7. Chauhan A, Agarwal M (2009) Assessment of the contraceptive efficacy of the aqueous extract of *Aegle marmelos* Corr. leaves in male albino rats. *Hum Fertil* 12:107–18
8. Chauhan A, Agarwal M, Kushwaha S, Mutreja A (2007) Suppression of fertility in male albino rats following the administration of 50% ethanolic extract of *Aegle marmelos*. *Contraception* 76:474–81
9. Farnsworth NR, Waller DP (1982) Current status of plant products reported to inhibit sperm. *Res Front Fertil Regul* 2:1–16
10. Khillare B, Shrivastav TG (2003) Spermicidal activity of *Azadirachta indica* (neem) leaf extract. *Contraception* 68:225–9
11. Singh A, Singh SK (2009) Evaluation of antifertility potential of Brahmi in male mouse. *Contraception* 79:71–9
12. Lohiya NK, Pathak N, Mishra PK, Manivannan B (1999) Reversible contraception with chloroform extract of *Carica papaya* Linn. seeds in male rabbits. *Reprod Toxicol* 13:59–66
13. Goyal S, Manivannan B, Ansari AS, et al (2010) Safety evaluation of long-term oral treatment of methanol sub-fraction of the seeds of *Carica papaya* as a male contraceptive in albino rats. *J Ethnopharmacol* 1027:286–91
14. Lohiya NK, Mishra PK, Pathak N, et al (2005) Efficacy trial on the purified compounds of the seeds of *Carica papaya* for male contraception in albino rat. *Reprod Toxicol* 20:135–48
15. Souad K, Ali S, Mounir A, Mounir TM (2007) Spermicidal activity of extract from *Cestrum parqui*. *Contraception* 75:152–6

16. Suh N, Honda T, Finlay HJ, et al (1998) Novel triterpenoids suppress inducible nitric oxide synthase (iNOS) and inducible cyclooxygenase (COX-2) in mouse macrophages (1998). *Cancer Res* 58:713–723
17. Mishra RK, Singh SK (2009) Reversible antifertility effect of aqueous rhizome extract of *Curcuma longa* L. in male laboratory mice. *Contraception* 79:479–87
18. Reyes R, Merchant-Larios H, Ortega-Hernández A, Delgado NM (2002) Male contraception, IV: hypotonic-like effect from *Echeveria gibbiflora* on human sperm. *Arch Androl* 48:443–9
19. Zhou RH, Lin XD (1988) Isolation of (-)-gossypol from natural plant. *Contraception* 37:239–45
20. Penningroth SM (1984) Pharmacological basis of therapeutics: gossypol, an oral male contraceptive? *J Med Soc N J*. 81:663–5
21. Taylor GT, Griffin MG, Bardgett M (1991) Search for a male contraceptive: the effect of gossypol on sexual motivation and epididymal sperm. *J Med* 22:29–44
22. Lohiya NK, Sharma K, Kumar M, Sharma S (1990) Limitations in developing gossypol acetic acid as a male contraceptive. *Contraception* 41:519–32
23. Pakrashi A, Sanyal S, Banerjee R, Sen NR (1985) Effect of *Malva viscus conzattii* flower extract on male fertility. *Contraception* 31:101–8
24. Montanari T, de Carvalho JE, Dolder H (1998) Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart.ex. Reiss on spermatogenesis. *Contraception* 57:335–9
25. Rajasekaran M, Nair AG, Hellstrom WJ, Sikka SC (1993) Spermicidal activity of an antifungal saponin obtained from the tropical herb *Mollugo pentaphylla*. *Contraception* 47:401–12
26. Harat ZN, Sadeghi MR, Sadeghipour HR, et al (2008) Immobilization effect of *Ruta graveolens* L. on human sperm: a new hope for male contraception. *J Ethnopharmacol* 115:36–41
27. Akbarsha MA, Palinasamy M, Murughaian P, Lakshmi Latha PN (1998) Ursolic acid generates symplasts in rat spermatogenic clones. *Phytother Res* 12:32–36
28. Chavarro JE, Thomas L, Toth, S, et al (2008) Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum Reprod* 23:2584–2590
29. Paul D, Bera S, Jana D, et al (2006). In vitro determination of the contraceptive spermicidal activity of a composite extract of *Achyranthes aspera* and *Stephania hernandifolia* on human semen. *Contraception* 73:284–8
30. Hiremath SP, Rao SH (1990) Antifertility efficacy of the plant *Striga lutea* (Scrophulariaceae) on rats. *Contraception* 42:467–77
31. Kassem A, Al-Aghbari A, AL-Habori M, Al-Mamary M (2006) Evaluation of the potential antifertility effect of fenugreek seeds in male and female rabbits. *Contraception* 73:301–6
32. Zhen QS, Ye X, Wei ZJ (1995) Recent progress in research on Tripterygium: a male antifertility plant. *Contraception* 51:121–9
33. Qian SZ (1987) Tripterygium wilfordii, a Chinese herb effective in male fertility regulation. *Contraception* 36:335–45
34. Frick J, Aulitzky W (1988) Male contraception. *Hum Reprod* 3: 147–51
35. Alvarez-Gómez AM, Cardona-Maya WD, Castro-Alvarez JF, et al (2007) Colombian plants with spermicidal activity, new options in anticonception: brief review. *Actas Urol Esp* 31:372–81
36. Aaltonen P, Amory JK, Anderson RA, et al (2007) 10th Summit Meeting Consensus: Recommendations for Regulatory Approval for Hormonal Male Contraception. *J Androl* 28:362–363
37. Coutinho EM (2002) Gossypol: a contraceptive for men. *Contraception* 59: 259–63
38. Fairweather DV (1979) A male oral contraceptive from China. *Pro Fam Inf* 5:21–2
39. Coutinho EM, Athayde C, Atta G, et al (2000) Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive: a multicenter, international, dose-finding study. *Contraception* 61:61–7
40. Kumar M, Sharma S, Lohiya NK (1997) Gossypol-induced hypokalemia and role of exogenous potassium salt supplementation when used as an antispermatic agent in male langur monkey. *Contraception* 56:251–6
41. Meng GD, Zhu JC, Chen ZW, et al (1988). Follow-up of men in the recovery period immediately after the cessation of gossypol treatment. *Contraception* 37:119–28
42. Waites, GMH, Wang C, Griffin PD (1998) Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. *Int J Androl* 21:8–12
43. Informations rapportées par <http://www.courrierinternational.com> et <http://yakasante.com>, entre autres
44. Handayani L (2007) Pil Kontrasepsi Laki-laki dengan Bahan Dasar Gandarusa (*Justicia gendarussa* Burm. F). *Maj Kedoct Indon* 57:279–84
45. <http://indonesiaproud.wordpress.com/2011/02/22/bambang-prajogo-eko-wardojo-pemilik-paten-herbal-kontrasepsi-dari-gandarusa/>
46. Matlin SA, Belenguer A, Stacey VE, et al (1993) Male antifertility compounds from *Tripterygium wilfordii* Hook f. *Contraception* 47:387–400
47. Huynh PN, Hikim AP, Wang C, et al (2000) Long-term effects of triptolide on spermatogenesis, epididymal sperm function, and fertility in male rats. *J Androl* 21:689–99
48. Bai JP, Shi YL (2002) Inhibition of Ca(2+) channels in mouse spermatogenic cells by male antifertility compounds of *Tripterygium wilfordii* Hook. F. *Contraception* 65:441–5
49. Zhen QS, Ye X, Wei ZJ (1995) Recent progress in research on *Tripterygium*: a male antifertility plant. *Contraception* 51:121–9
50. Gu ZP, Mao BY, Wang YX, et al (2000) Low dose gossypol for male contraception. *Asian J Androl* 2:283–7
51. Manivannan B, Mittal R, Goyal S, et al (2010) Sperm characteristics and ultrastructure of testes of rats after long-term treatment with the methanol subfraction of *Carica papaya* seeds. *Asian J Androl* 11:583–99
52. Gupta RS, Saxena P, Gupta R, Kachhawa JB (2011) Evaluation of reversible contraceptive activities of *Cuminum cyminum* in male albino rats. *Contraception* 84:98–107
53. Liu GZ, Lyle KC, Cao J (1987) Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. Part I. Efficacy study. *Fertil Steril* 48:459–61
54. Liu GZ, Lyle KC (1987) Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. Part II. Hypokalemia study. *Fertil Steril* 48:462–5
55. Das N, Chandran P, Chakraborty S (2011) Potent spermicidal effect of oleanolic acid 3-beta-D-glucuronide, an active principle isolated from the plant *Sesbania sesban* Merrill. *Contraception* 83:167–75
56. Harmand PO, Duval R, Liagre B, et al (2003) Ursolic acid induces apoptosis through caspase-3 activation and cell cycle arrest in HaCat cells. *Int J Oncol* 23:105–112
57. Chattopadhyay D, Dungdung SR, Mandal AB, Majumder GC (2005) A potent sperm-motility activity of bioflavonoids from an ethnomedicine of Onge, *Alstonia macrophylla* Wall ex A.DC, leaf extract. *Contraception* 71:372–8
58. Small WE (1979) Fertility control sought from plants in worldwide effort. *Am Pharm* 19:23–4
59. Paul S, Kang SC (2011) Studies on the viability and membrane integrity of human spermatozoa treated with essential oil of *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague ex Turrill fruit. *Andrologia*, DOI: 10.1111/j.1439-027